



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DEL PROGRAMA DE
FARMACOVIGILANCIA EN EL INN**

Tesis

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

PRESENTA

MONSERRAT MARICRUZ RODRÍGUEZ PILOTZI



MÉXICO, D.F.

AÑO 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: MAYET CRUZ MARÍA DE LOURDES

VOCAL: HERNÁNDEZ GARCÍA ERNESTINA

SECRETARIO: MORENO SANTAMARÍA ROSARIO

1er. SUPLENTE: RUBIO CARRASCO KENNETH

2° SUPLENTE: ZAMORANO CARRILLO ALEJANDRO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ**

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

ASESOR DEL TEMA:

M.C.F ROSARIO MORENO SANTAMARÍA _____

SUPERVISOR TÉCNICO:

DRA. HELGI JUNG COOK _____

SUSTENTANTE:

MONSERRAT MARICRUZ RODRÍGUEZ PILOTZI _____

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
OBJETIVO GENERAL.....	3
<i>OBJETIVOS PARTICULARES</i>	3
1 ANTECEDENTES	4
1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	4
1.2 FARMACOVIGILANCIA.....	5
1.2.1 <i>CONCEPTOS Y DEFINICIONES</i>	5
1.2.2 <i>MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA</i>	7
1.2.2.1 NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA	7
1.2.2.2 FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS	9
1.2.3 <i>EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD</i>	10
1.2.3.1 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD.....	11
1.2.3.2 CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD	13
1.3 FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.....	15
1.3.1 <i>MARCO LEGAL DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO</i>	19
2 METODOLOGÍA	21
2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	21
2.2 ELABORACIÓN DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO)	22
2.3 INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS	22
2.4 DIFUSIÓN.....	23
2.5 ENVÍO DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS AL CNFV	23
2.6 MONITORIZACIÓN INTENSIVA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS.....	26
2.6.1 <i>RECOLECCIÓN DE DATOS</i>	26
2.6.2 <i>PROCESAMIENTO DE DATOS</i>	27
3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
3.1 IMPLEMENTACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA PERMANENTE DE FARMACOVIGILANCIA EN EL INNN.....	28
3.2 DIFUSIÓN DEL PROGRAMA.....	33

3.3	ENVÍO DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS AL CNFV	37
3.4	MONITORIZACIÓN INTENSIVA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS.....	41
3.4.1	<i>DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA</i>	42
3.4.2	<i>MEDICAMENTOS PRESCRITOS E INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO</i>	44
3.4.3	<i>SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS</i>	48
4	CONCLUSIONES	53
4.1	RECOMENDACIONES.....	54
5	ANEXOS	55
5.1	ANEXO 1.PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN 06: CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	55
5.2	ANEXO 2. FORMATO PARA EL AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS (COFEPRIS)	62
5.3	MATERIAL DE DIFUSIÓN.....	64
5.3.1	<i>MATERIAL DIRIGIDO A PROFESIONALES DE LA SALUD</i>	64
5.3.2	<i>MATERIAL DIRIGIDO A PACIENTES Y/O FAMILIARES</i>	67
6	REFERENCIAS	69

ABREVIATURAS

CI: CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

CNFV: CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

COCASEP: COMITÉ DE CALIDAD Y SEGURIDAD DEL PACIENTE

COFAT: COMITÉ DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

COFEPRIS: COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

FDA: *U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*

INEGI: INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA

INNN: INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

NOM-220-SSA1-2002: NORMA OFICIAL MEXICANA “INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO”.

OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

OPS: ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

PNO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN

PRN: POR RAZÓN NECESARIA

RAM: REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

SRAM: SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos, por su uso ampliamente difundido en la población, ya sea con fines preventivos, diagnósticos, curativos y de rehabilitación, implican necesariamente de una vigilancia especial. Un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta. No hay medicamentos exentos de riesgos, sin embargo, no se pueden predecir con certeza absoluta los efectos de ningún tratamiento con medicamentos.^{1,2}

En todos los países, la ley obliga a las empresas farmacéuticas y fabricantes de medicamentos, a elaborar ensayos clínicos en voluntarios sanos y enfermos, antes de comercializarlos. Estos aportan pruebas de eficacia y seguridad del medicamento en condiciones previamente definidas, sin embargo, no proporcionan información sobre lo que ocurre en poblaciones más amplias y con características distintas, por lo que la vigilancia de un medicamento debe continuar. Las reacciones adversas a los medicamentos afectan a personas de todos los países del mundo, pueden ser causa de enfermedades e incluso producir la muerte; elevan considerablemente los costos de la salud; se calcula que las reacciones adversas a los medicamentos cuestan millones de dólares al año y representan aproximadamente el 5% de las admisiones hospitalarias.^{3,4} Es por lo anterior que, la Farmacovigilancia es un área de gran relevancia para establecer la seguridad de los medicamentos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia como la ciencia y actividades relacionadas con la recolección, detección, valoración, comprensión y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objeto de identificar nueva información y prevenir daños en los pacientes.^{5,6}

En México, la normatividad relacionada con la Farmacovigilancia se publica en el año 2002. A la fecha, la mayor contribución procede de la industria química farmacéutica, siendo necesario incrementar la participación del Sector Salud, con el fin de que el país

INTRODUCCIÓN

pueda tomar medidas preventivas y correctivas en relación a los medicamentos que se comercializan a nivel nacional. Para ello es necesario contar con políticas, procedimientos, métodos y estrategias que permitan el desarrollo óptimo de las actividades de Farmacovigilancia; además de fortalecer el programa de uso racional de medicamentos.

Con base en lo anterior, el presente trabajo tienen como objetivo demostrar las estrategias para desarrollar el programa de Farmacovigilancia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), que permita monitorear y documentar los efectos adversos de los medicamentos que se utilizan en la atención médica y tomar como modelo el estudio piloto desarrollado en el servicio de Neurocirugía, para posteriormente realizar Farmacovigilancia intensiva en pacientes hospitalizados.

Gracias a la implementación del programa, se puede detectar oportunamente las reacciones adversas a medicamentos, describirlas, evaluarlas y prevenirlas a fin de mejorar la seguridad de los pacientes y por ende la calidad de la atención sanitaria recibida en el Instituto. Con la participación del INNN dentro del Programa Nacional de Farmacovigilancia, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) es capaz de generar información sobre las reacciones adversas que los medicamentos producen en la población mexicana y detectar señales, claves en la toma de decisiones sanitarias. Así, la información generada a nivel nacional es enviada al Centro para la Monitorización Internacional de Medicamentos de la OMS, cuyo éxito y continuo avance depende de la aportación de los centros nacionales, para finalmente contar con medicamentos más seguros y eficaces.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Implementar el programa de Farmacovigilancia en el INNN, con base en normas nacionales e internacionales, para vigilar y procurar la seguridad de los pacientes respecto al uso de medicamentos.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Promover y difundir el programa de Farmacovigilancia para detectar, registrar y evaluar las reacciones adversas a medicamentos dentro del INNN mediante la puesta en marcha del Centro Institucional de Farmacovigilancia.
- Desarrollar y divulgar las estrategias de recolección de sospechas de reacciones adversas, que permitan el de registro y seguimiento, como parte de la promoción de la Farmacovigilancia y sus métodos y así lograr el funcionamiento permanente del programa.
- Instalar la base de datos proporcionada por la autoridad sanitaria, para realizar la notificación de sospechas de RAM, la cual permite registrar, evaluar y enviar la información generada en el centro.
- Diseñar un estudio piloto de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados como lo establece la NOM 220-SSA1-2002 dentro del servicio de Neurocirugía del Instituto, donde el fácil acceso al expediente clínico permite su revisión y el número de pacientes es pequeño para su seguimiento diario.

1 ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A nivel nacional e internacional, la percepción de lo que se acepta como seguro y consecuentemente las exigencias de seguridad de los medicamentos se han ido modificando. En el siglo XX, debido a los avances en los conocimientos farmacológicos y los desastres relacionados con el uso de medicamentos, se ha incrementado la preocupación por la seguridad de los pacientes y se han desarrollado métodos para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier intervención terapéutica.⁷

A principios de la década de los sesenta, el uso de la talidomida provocó la mayor tragedia causada por un medicamento. Esta situación cambió en forma radical el desarrollo de la investigación farmacológica, se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se comenzaron a exigir ensayos clínicos controlados para documentar la eficacia y seguridad de los medicamentos antes de autorizar su comercialización.

La OMS convocó a la 16ª Asamblea Mundial de salud en 1963, estableciendo la necesidad de un medio para la rápida comunicación sobre reacciones adversas a medicamentos, después de ello, muchos países comenzaron a implementar métodos de vigilancia y se establecieron los primeros sistemas de notificación voluntaria. En 1968 se instauró el proyecto piloto del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos, con el objetivo de recolectar la mayor cantidad posible de reacciones adversas en una base de datos, con la cooperación de las autoridades sanitarias de cada nación. En 1978 las actividades del programa se trasladaron al Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de Uppsala (UMC). Hoy en día son más de 130 los países miembros del programa.⁸

1.2 FARMACOVIGILANCIA

1.2.1 CONCEPTOS Y DEFINICIONES

RAM

Una reacción adversa a medicamentos (RAM), se define como cualquier evento o suceso desfavorable, con efectos nocivos en el organismo, no intencionado o no deseado que se presenta luego de administrar un medicamento a dosis utilizadas habitualmente en el humano para la prevención, el diagnóstico, el alivio sintomático, la curación o la rehabilitación de una enfermedad y se presume o demuestra una relación de causalidad derivada de su uso.^{5,9,10} Este concepto fue resultado de un proceso de armonización; sin embargo, existen diversos términos que son utilizados con frecuencia y que generan confusiones. Para un mejor entendimiento es necesario definir algunos conceptos claves utilizados dentro del campo de la Farmacovigilancia.

Evento Adverso

El evento adverso se define como cualquier ocurrencia e incidencia médica indeseable que se presente durante el tratamiento médico con un producto farmacéutico pero que no necesariamente muestre una relación causal con él.^{9,10}

Lo que implica que las reacciones adversas constituyen solamente uno de los posibles eventos adversos.¹¹

Sospecha de reacción adversa

Una sospecha de reacción adversa se define como cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener relación causal con uno o más medicamentos.⁹

A nivel mundial el término utilizado es evento adverso; sin embargo en México para el CNFV el concepto es sospecha de reacción adversa.

Señal

Se define como la información reportada acerca de una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo dicha relación desconocida o anteriormente

ANTECEDENTES

documentada de manera incompleta. Usualmente se requiere más de un reporte para generar una señal y depende de la severidad y la calidad de la información.^{6,10}

1.2.2 MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA

Los estudios de Farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación, recolección, registro y evaluación sistemática de la información respecto a las reacciones adversas de los medicamentos consumidos por la población. Para ello se vale de estrategias o métodos que le permiten cualificar y cuantificar el comportamiento de los medicamentos una vez comercializados.

Destacan tres métodos por su mayor utilización:

- a) Notificación espontánea.
- b) Farmacovigilancia intensiva en pacientes hospitalizados.
- c) Estudios epidemiológicos: reportes de casos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes entre otros.

A pesar de que no son los únicos, para este trabajo toman relevancia los dos primeros, por su relativa facilidad.

1.2.2.1 NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

Es el sistema de detección y de cuantificación de las reacciones adversas producidas por los medicamentos, más utilizado y extendido internacionalmente. Consiste en el reporte voluntario (contiene datos de identificación del paciente, medicamento y descripción del evento adverso, básicamente), el cual es realizado por los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa; en algunas ocasiones estos reportes pueden realizarse por los mismos usuarios del medicamento, a los centros y/o unidades de Farmacovigilancia. La notificación voluntaria hasta ahora ha resultado ser la mejor forma de detectar las reacciones adversas nuevas, graves y raras de todos los medicamentos comercializados; a pesar de su valor, presenta limitaciones, por lo que se debe acompañar de otros métodos que le permitan complementar la información obtenida.

A continuación se describen sus principales ventajas y desventajas:¹²

Ventajas

- El número de medicamentos monitorizados mediante este sistema es el total de los comercializados.
- Acceso un gran número de usuarios de medicamentos.
- Puede detectar reacciones adversas a medicamentos en cualquier condición de uso real.
- Su costo es relativamente bajo.
- Útil para detectar reacciones adversas de baja incidencia.
- Permite elaborar hipótesis de reacciones adversas que luego se comprobarán con otros estudios diseñados para establecer relaciones de causalidad.
- Contribuye a la modificación de los perfiles de seguridad de los medicamentos o a la retirada del mercado de distintos productos.
- Notificación “en bola de nieve”: cuando se comunica la probable asociación entre un fármaco y una reacción adversa, sobre todo si ésta asociación es rara o no era previamente conocida, tienden a notificarse sospechas de RAM similares.¹³

Desventajas

- Se solicita que se notifiquen las sospechas de RAM, no las demostradas. De hecho, las RAM notificadas mediante este sistema, y probadas como ciertas, son escasas.
- El número de RAM notificadas suele ser notablemente inferior a los casos reales.
- Suelen notificarse más las RAM conocidas que las inesperadas.
- No se sabe la incidencia de RAM (no se conoce ni el número de casos producidos ni el número de pacientes en tratamiento con certeza).

1.2.2.2 FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Se basa en la recolección sistemática y detallada de datos, entre los que se incluyen: datos sociológicos, la medicación administrada, los exámenes de laboratorio y los eventos adversos presentados. Utiliza como fuentes de información las historias clínicas y los datos obtenidos de entrevistas estructuradas con el paciente y con el personal de salud, permitiendo principalmente la obtención de información nueva o comprobación de la ya descrita. Pueden estar centrados en el medicamento, en el paciente o ambos.¹⁴Un ejemplo es el programa norteamericano *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. La monitorización intensiva es un método de elevada sensibilidad ya que se obtiene información completa y con menor probabilidad de errores. En cuanto a sus ventajas y desventajas se encuentran:¹⁵

Ventajas

- Valor educativo, constituye una actividad de formación de profesionales.
- Se pueden identificar poblaciones de alto riesgo de padecer determinados efectos adversos.
- Obtener información clínica completa sin depender necesariamente de que se haya establecido una sospecha de reacción adversa. Permite un seguimiento continuo.
- Puede identificar reacciones adversas anteriormente no descritas o de baja frecuencia.

Desventajas

- Necesita de un número elevado de pacientes y monitores.
- Solo se incluyen los medicamentos usados en el hospital.
- No son útiles para la identificación de reacciones adversas que aparecen tras la exposición prolongada a un medicamento.

1.2.3 EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD

Las reacciones adversas a medicamentos suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable de la enfermedad y de los síntomas considerados como el proceso patológico habitual. Establecer la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una o más reacciones adversas relacionadas con el mismo, suele ser un juicio difícil. Existen diversos factores que contribuyen a dificultar el diagnóstico de reacciones adversas, entre los cuales destacan: poca tendencia a admitir que un medicamento que ha sido administrado para obtener la mejoría de una condición clínica, haya podido producir un efecto nocivo; con frecuencia no tiene relación la gravedad con la dosis administrada; otras veces, aparece tras un largo periodo de tratamiento, combinación de dos o más principios activos en un mismo medicamento. En general, se tiende más a incluir la posibilidad de reacción adversa en el diagnóstico diferencial de un paciente cuando hay manifestaciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) o bien cuando se afecta a la función de determinado órgano o sistema.¹⁶

Para determinar la relación de causalidad entre un medicamento y una sospecha de reacción adversa se han desarrollado sistemas que se basan principalmente en cuatro aspectos:¹⁴

- La asociación en el tiempo (o lugar) entre la administración del fármaco y el acontecimiento
- Farmacología (incluyendo el conocimiento actual de la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas)
- Plausibilidad médica o farmacológica (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo)
- Probabilidad o exclusión de otras causas

1.2.3.1 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD.

Existen diferentes algoritmos o tablas de decisión que han demostrado ser útiles para unificar criterios de los diferentes organismos regionales o nacionales de Farmacovigilancia. Los algoritmos son un conjunto de preguntas y decisiones en el que las mismas respuestas conducen a la misma conclusión y los más utilizados y conocidos son el algoritmo de Naranjo y el algoritmo de Karch y Lasagna.

En la Tabla 1 se presenta el algoritmo de Naranjo, que es el método que recomienda la OMS para la evaluación de la causalidad; ^{14,17,18} el cual contempla la secuencia temporal entre el fármaco sospechoso y la aparición del cuadro clínico; la información conocida del medicamento, el desenlace de la reacción después de suspender el medicamento, la eventual repetición del episodio clínico y la posibilidad de que existan otras causas.

ANTECEDENTES

Tabla 1 Algoritmo de Naranjo

	SI	NO	NO SE SABE
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes al medicamento, que pueden explicar la RAM?	-1	+2	0
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La RAM fue más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuir la dosis?	+1	0	0
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
La RAM es: definida:>9; probable: 5-8; posible: 1-4; dudosa: 0 ó inferior			

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30:239-45.

1.2.3.2 CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD

Las categorías de causalidad descritas por *The Uppsala Monitoring Centre* y que se contemplan también en la **NOM-220-SSA1-2002** son las siguientes:^{9,10,14,18}

Cierta o Definida: consiste en un evento (acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio), que se manifiesta con una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros fármacos o sustancias., se confirma mediante la mejoría al suspender el medicamento o un procedimiento de re-exposición.

Probable: consiste en un evento (acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio), que tiene una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, y difícilmente se atribuye a las características de la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, presenta una mejoría clínica razonable al suspender el medicamento y no se requiere tener información sobre re-exposición.

Posible: consiste en un evento (acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio), que muestra una relación temporal razonable después de la administración del medicamento, pero que se puede explicar también por las características de la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información relacionada con la suspensión del medicamento puede ser incompleta o no suficientemente clara.

Dudosa: consiste en un evento (acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio), que se manifiesta con una secuencia temporal improbable (pero no imposible), en relación con la administración del medicamento, y que explicarse de manera aceptable por la evolución natural del padecimiento, o bien por patologías concomitantes o la administración de otros medicamentos. También se utiliza el término improbable.

Condiciona/inclasificable : consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio), notificado como reacción adversa,

que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos, siendo necesario obtener más información para realizar una evaluación adecuada o los datos adicionales están en proceso de análisis.

No evaluable/inclasificable: consiste en una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser evaluada debido a que la información disponible es insuficiente o contradictoria y no puede ser verificada o completada con datos adicionales.

También es importante considerar la clasificación de los eventos adversos de acuerdo a su nivel de intensidad:^{9,10,14,18}

Leve: se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, por tanto no interfieren con la actividad habitual del paciente, no requieren intervención del personal de la salud, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir la suspensión del medicamento.

Moderada: interfieren con la actividad habitual del paciente, sin amenazar directamente la vida, requiere intervención del personal de salud, tratamiento farmacológico y pueden o no requerir la suspensión del medicamento.

Grave (serio): cualquier manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que constituye una amenaza para la vida del paciente o causa la muerte, requiere hospitalización o la prolongación de la misma, causan incapacidad o discapacidad permanente o significativa, es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Letal: contribuye indirecta o directamente a la causa de muerte del paciente.

1.3 FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

En México, la Farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995, cuando la Secretaría de Salud, como parte de las Reformas del Sector Salud 1995–2000, implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que para dar cumplimiento a las actividades de Farmacovigilancia instituye la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia como unidad coordinadora y el establecimiento de Centros de Farmacovigilancia en cada entidad federativa, con el objetivo de fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana, y así poder detectar oportunamente, problemas potenciales relacionados con los mismos. Así mismo se contempla la participación de los Centros Institucionales. El Programa Permanente de Farmacovigilancia sigue los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud y se integra en 1999 al Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos con sede en Uppsala, Suecia.¹⁹

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información. La información sobre la sospecha de reacciones adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público, en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.²⁰

El objetivo es construir una gran base de datos que concentre todas las sospechas de RAM para tomar medidas a nivel nacional. Una vez que se capta el reporte con un medicamento, el Centro Nacional de Farmacovigilancia, determina si existe una relación de asociación causal entre la administración del medicamento y la sospecha de reacción adversa. Posteriormente se realiza el análisis y la evaluación de los riesgos presentados en todos los casos reportados a nivel nacional con el medicamento, para decidir las acciones oportunas para disminuir el riesgo, tomar las medidas necesarias

como la restricción o su exclusión del mercado, además de informar a los profesionales de la salud y a los pacientes de la existencia de ellos, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto.²⁰

La Figura 1 describe el destino y flujo de información de las notificaciones las cuales son recibidas y analizadas por el CNFV, para finalmente ser enviadas a *The Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, para la detección y alerta temprana de los posibles riesgos para la salud derivados del uso de medicamentos.

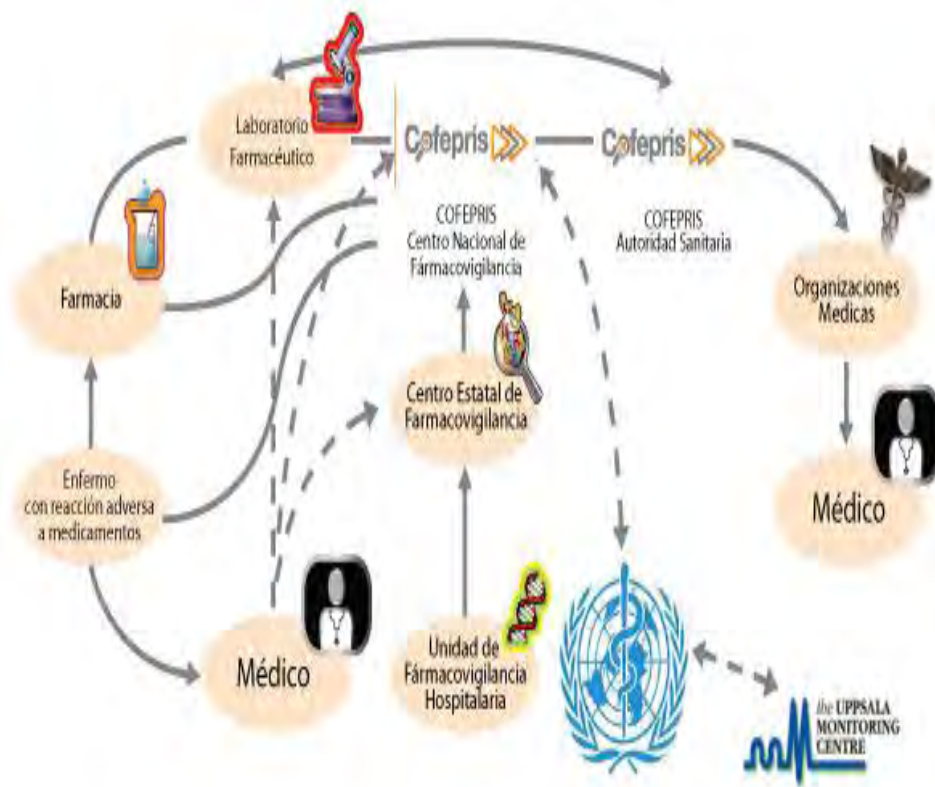


Figura 1. Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia en México.²⁰

La base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia cuenta con los informes provenientes de los centros estatales, institucionales, unidades de Farmacovigilancia y de la industria Farmacéutica. Hasta a mediados del 2012, el número de notificaciones recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia es más de 10000. La Figura 2, muestra el comportamiento de los últimos años del número de notificaciones recibidas, donde el 2009 posee la mayor cantidad.²¹

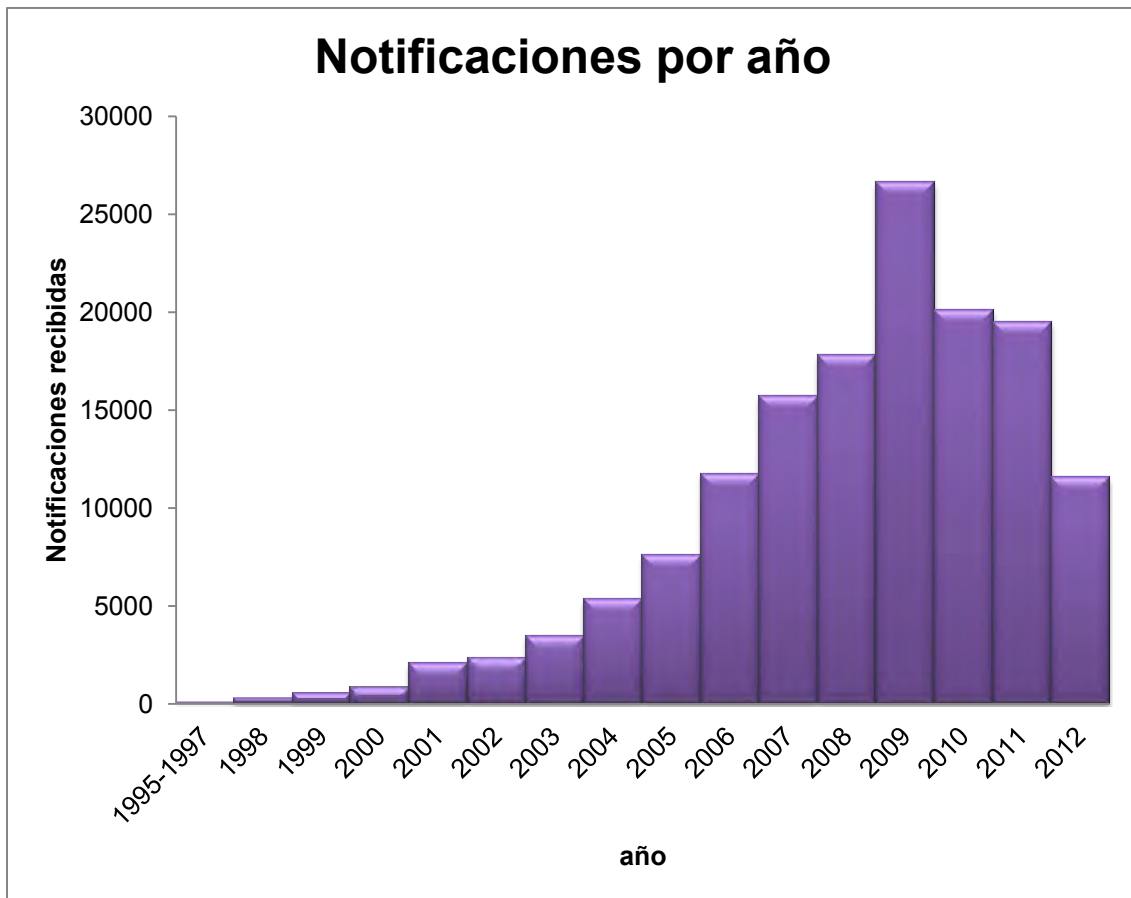


Figura 2. Número de notificaciones recibidas en el CNFV por año. Fuente: base de datos CNFV; actualizado hasta 15 agosto de 2012.

A pesar que la notificación es una actividad que se ha ido difundiendo, la mayor contribución al CNFV procede de la industria química farmacéutica, con una participación aproximada del 68 % de las notificaciones (Figura 3); situación que en países más avanzados en la Farmacovigilancia es totalmente diferente, ya que la mayoría de sus notificaciones procede de los profesionales de la salud. Así, es importante cambiar el comportamiento, para que en los próximos años los Centros Institucionales y Estales participen más activamente dentro del programa nacional.²¹

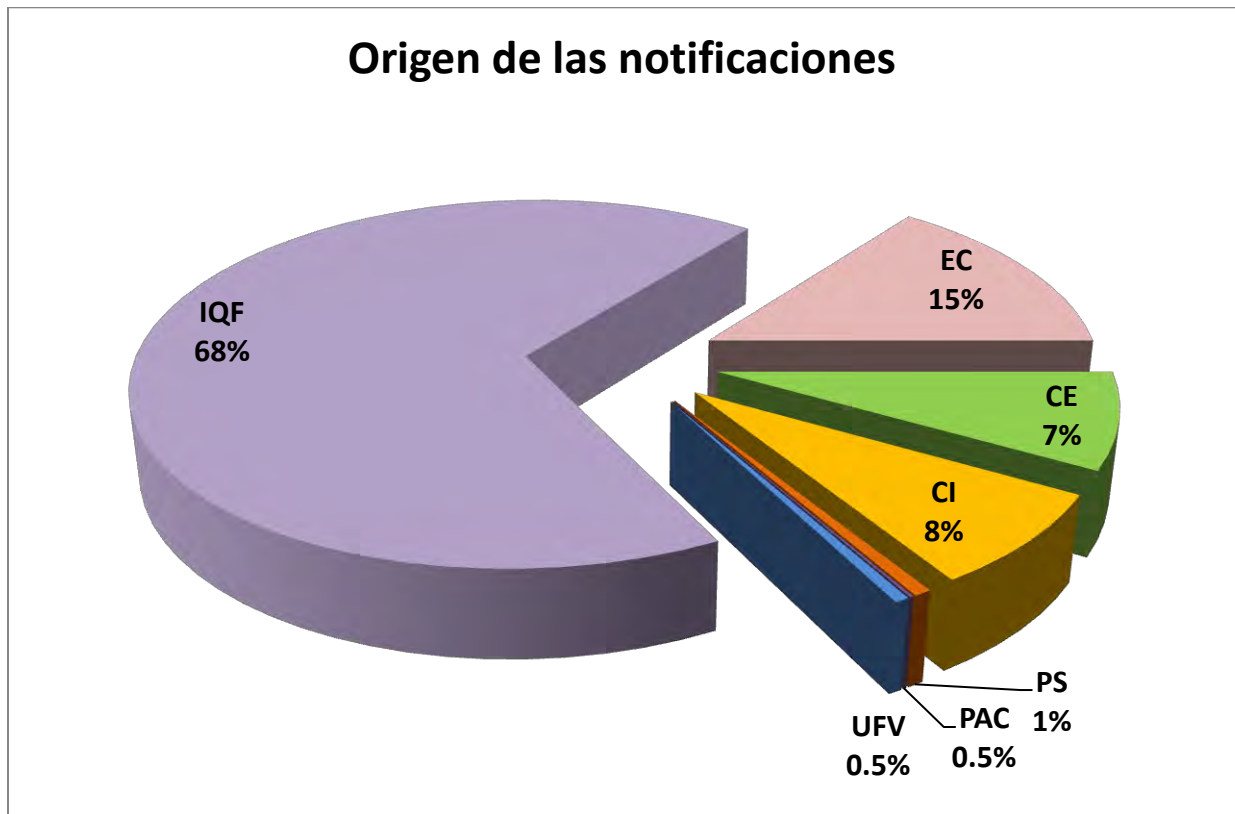


Figura 3. Origen de las notificaciones recibidas por el CNFV. IQF: industria Químico Farmacéutica, EC: Estudios Clínico, CE: Centros Estatales, CI: Centros Institucionales, PS: Profesionales de la Salud; UFV: Unidades de Farmacovigilancia, PAC: Pacientes. Fuente base de datos del CNFV; actualizada hasta agosto 15 de 2012.

1.3.1 MARCO LEGAL DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

El marco jurídico que le da sustento a la Farmacovigilancia es el siguiente:

En 1997 se reforma la Ley General de Salud. Título tercero, Capítulo IV señala que: la comunidad podrá participar en los servicios de salud de los sectores público, social y privado a través de las siguientes acciones:

ARTICULO 58, *fracción V bis*. “Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos”.²²

En 1998 se reforma el Reglamento de Insumos para la Salud, Título segundo, Capítulo I, Sección quinta:²³

ARTÍCULO 38. “Las reacciones adversas de los medicamentos u otros Insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los Insumos”.

ARTÍCULO 131 “Podrán importar insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y Farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos en la norma correspondiente.”

Además del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. México: Diario Oficial de la Federación, 13 de abril de 2004, señala que le corresponde a la comisión de evidencia y manejo de riesgo operar los instrumentos programáticos en materia del programa permanente de Farmacovigilancia.²⁴

En Enero de 2005 entró en vigor la **NOM-220-SSA1-2002**: Norma Oficial Mexicana “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México”, la cual establece y describe los lineamientos para el ejercicio de esta actividad y estimula el seguimiento

ANTECEDENTES

postcomercialización de los productos farmacéuticos. Actualmente existe el PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2011, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.^{9,25} Durante los primeros meses del año 2013, será publicada finalmente en el Diario Oficial de la Federación como NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

2 METODOLOGÍA

Para cumplir con los objetivos planteados, se llevaron a cabo las siguientes actividades:

- 2.1 Revisión bibliográfica
- 2.2 Elaboración de PNO
- 2.3 Información sobre medicamentos
- 2.4 Difusión del programa
- 2.5 Envío de notificaciones al Centro Nacional de Farmacovigilancia
- 2.6 Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados

2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó la revisión bibliográfica de los antecedentes y la situación actual de la Farmacovigilancia en México y en el mundo.

Los documentos nacionales revisados fueron los siguientes:

- NOM-220-SSA1-2002: Norma Oficial Mexicana “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México y marco jurídico.”^{9,22,23,24}
- Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospechas de reacciones adversas (COFEPRIS).^{20,26}
- Formato para el informe de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos (COFEPRIS).²⁰
- Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria 2009 (Secretaría de salud).¹⁷
- Estándares para la certificación de hospitales versión 2012, publicado por el Consejo de Salubridad General.²⁷

Respecto a los documentos internacionales destacan los publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con *The Upsala Monitoring*

Centre; Organización Panamericana de la Salud (OPS), Agencias regulatorias como *European Medicine Agency (EMA)*; *U.S Food and drug administration (FDA)* e *International Conference on Harmonisation (ICH)*.

- Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos *the Uppsala Monitoring Centre*.(OMS).¹⁸
- Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Documento técnico No. 5. (PAO).¹⁴
- *Guideline on risk management systems for medicinal products for human use* (EMA, 2005).²⁸
- FDA/ICH. E2E: *Pharmacovigilance planning*, (sugerencias para la planeación de un sistema de Farmacovigilancia).²⁹

2.2 ELABORACIÓN DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO)

Los procedimientos normalizados de operación del Centro Institucional de Farmacovigilancia (CI) del INNN, se realizaron conforme a los requerimientos establecidos en la NOM y considerando las recomendaciones y lineamientos planteados en los documentos revisados.

2.3 INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

Con la finalidad de contar con una fuente de información disponible sobre los medicamentos utilizados en el INNN, se elaboró una base de datos proveniente de TRUVEN HEALTH ANALYTICS MICROMEDEX 2.0®,³⁰ que contiene información completa y reciente sobre medicamentos, la cual está basada en publicaciones científicas de alto impacto. Se obtuvo una suscripción limitada y se cubrieron los medicamentos del Catálogo básico de Medicamentos 2012 del INNN.

De acuerdo al catálogo, los medicamentos se clasificaron por grupo terapéutico y finalmente la información fue almacenada en la computadora asignada para el centro.

La información con la que cuenta esta base de datos, cubre para cada medicamento:

- ✓ Propiedades químicas y farmacológicas
- ✓ Información sobre dosificación
- ✓ Farmacocinética
- ✓ Precauciones, contraindicaciones e información toxicológica
- ✓ interacciones de un medicamento con otro, alimentos, alergias, alcohol, tabaco y pruebas de laboratorio
- ✓ Su compatibilidad con soluciones y otros medicamentos
- ✓ Reacciones adversas
- ✓ Aplicaciones clínicas y comparación con otras terapias

Así esta base de datos, no solo es de utilidad para el centro, sino que también es de gran utilidad para el Departamento de Farmacia y los comités hospitalarios.

2.4 DIFUSIÓN

Con el fin de difundir y dar a conocer la importancia de la Farmacovigilancia, se diseñó material visual y de apoyo para la difusión del programa. Para ello se elaboraron carteles tamaño poster, trípticos y dípticos dirigidos a las dos principales poblaciones del Instituto (Profesionales de la Salud y, pacientes y/o familiares).

Además de desarrollar material propio del centro, se obtuvo material impreso por parte de COFEPRIS y del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

2.5 ENVÍO DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS AL CNFV

Se instaló la base de datos SISCE v1.2 Centros Estatales e Institucionales® proporcionada por el CNFV, en la computadora asignada para ello en el Departamento

de Farmacia. Esta computadora, cuenta con conexión a internet y una dirección de correo electrónico con la cual se mantendrá contacto con el CNFV.

Se utilizó el formato previamente diseñado para la notificación de sospechas de reacciones adversas, el cual cuenta con los mismos apartados que el diseñado por COFEPRIS, sin embargo este fue personalizado para su uso dentro del INNN, se encuentra disponible de manera impresa o electrónica. La causalidad se evaluó mediante el algoritmo de Naranjo (Tabla 1); la severidad, grado de información fueron asignadas conforme lo establece la NOM-220-SSA1-2002.

El siguiente diagrama de flujo define el proceso que se siguió para notificar sospechas de reacciones adversas al CNFV por el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INNN.

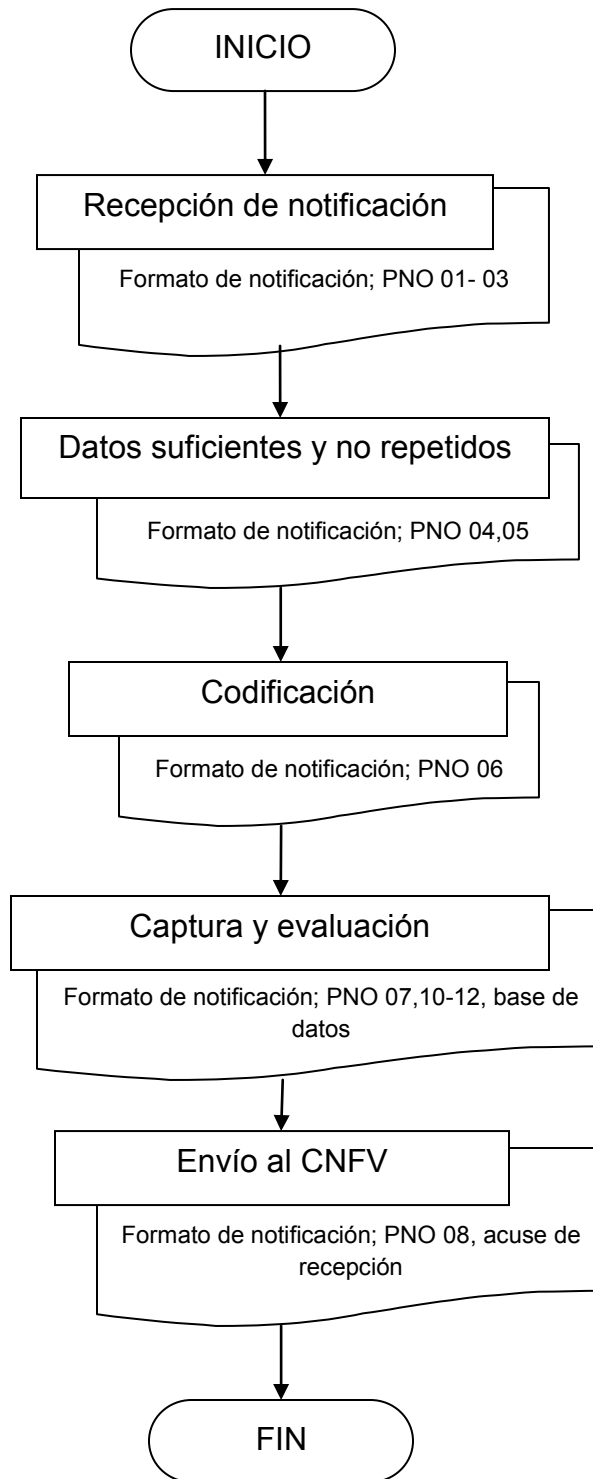


Diagrama 1. Proceso de notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos al CNFV

2.6 MONITORIZACIÓN INTENSIVA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

Se realizó un estudio piloto observacional, longitudinal, en pacientes hospitalizados en el cuarto piso del INNN, donde ingresan pacientes de neurocirugía, durante el periodo del 1 al 31 de octubre de 2012.

Los datos fueron obtenidos diariamente del expediente clínico. No se llevó a cabo ninguna intervención o modificación de los tratamientos recibidos por los pacientes y no representó ningún riesgo para ellos.

La información a la que se tuvo acceso se hizo con carácter de confidencial, con la finalidad de proteger la identidad de cada uno de los pacientes.

Criterio de inclusión:

-Pacientes con al menos dos días de hospitalización dentro del servicio.

Criterio de exclusión

-Expedientes incompletos

-Pacientes que salieron del servicio para continuar su atención médica en otro.

2.6.1 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se obtuvieron todos los datos relacionados con su estancia en el servicio y los antecedentes familiares y patológicos. La información fue reseñada en un formato de recolección de datos para la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados diseñado previamente. En el formato se incluyeron los datos de identificación del paciente, diagnóstico y motivo de ingreso, medicamentos recibidos durante su estancia hospitalaria con dosis, frecuencia y vía de administración; además datos clínicos importantes y estudios de laboratorio; finalmente observaciones relacionadas con la medicación.

Con la intención de encontrar posibles acontecimientos adversos a la medicación administrada, se revisaron principalmente las notas de evolución e indicación médica y las hojas de enfermería

En caso de detectar un evento adverso a medicamentos se procedió a la evaluación de causalidad mediante el algoritmo de Naranjo (Tabla 1) y clasificación según la normativa vigente.

Para el análisis de las interacciones e información sobre reacciones adversas del medicamento se consultó la base de datos Micromedex® descrita anteriormente. Además de consultar esta base de datos, se utilizaron otras fuentes de información como los prospectos de cada medicamento, diccionario de especialidades farmacéuticas 2012 (PLM), fuentes electrónicas como el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS CIMA) para la revisión de las fichas técnicas de los medicamentos involucrados y *The Annals of Pharmacotherapy*, para verificar si la sospecha de reacción adversa se encuentra reportada anteriormente en la literatura.^{30,31,32}

En los casos en los que se presentó una sospecha de reacción adversa, se procedió a la evaluación de causalidad empleando el algoritmo de Naranjo (Tabla 1)

2.6.2 PROCESAMIENTO DE DATOS

Junto con el formato, fue diseñada una base de datos en Microsoft Excel 2007®, para el almacenamiento de los datos recolectados, así como para su posterior procesamiento y análisis.

Sólo se utilizaron los datos mínimos para la identificación del paciente. Se codificaron algunos campos para facilitar su análisis.

Se analizaron los siguientes datos: género, edad, estancia hospitalaria, medicamentos y grupos con mayor número de prescripciones, interacciones medicamento-medicamento y finalmente las sospechas de reacción adversa. Se utilizaron medias, frecuencias y porcentajes.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 IMPLEMENTACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA PERMANENTE DE FARMACOVIGILANCIA EN EL INNN

El Centro Institucional de Farmacovigilancia del INNN, cuenta con los procedimientos normalizados de operación (PNO), que se señalan en la NOM-220-SSA1-2002; un manual de procedimientos en donde se reúne la información necesaria para el correcto funcionamiento del centro, además de los conceptos básicos, objetivos, funciones y responsabilidades del CI así como del organigrama para el ejercicio de la Farmacovigilancia dentro del INNN. Es obligación del farmacéutico y del responsable del centro, elaborar, verificar y actualizar los PNO, así como vigilar su cumplimiento y aplicación, además de capacitar y supervisar al personal a su cargo dentro del Centro Institucional de Farmacovigilancia.

Cada uno de los PNO contiene de manera general objetivo, alcances, responsabilidades, desarrollo y diagrama de flujo, anexos y por último referencias. Los PNO con los que se cuentan son los siguientes:

- ✓ PNO 01.Recepción de notificaciones de sospechas de reacciones adversas.
- ✓ PNO 02.Registro de sospechas de reacciones adversas.
- ✓ PNO 03.Llenado del formato interno de sospechas de reacciones adversas.
- ✓ PNO 04.Detección de duplicidad de sospechas de reacciones adversas.
- ✓ PNO 05.Valoración y verificación de los datos de sospechas de reacciones adversas.
- ✓ PNO 06.Codificación de las sospechas de reacciones adversas.(**Anexo 1**)
- ✓ PNO 07 Evaluación de la causalidad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas
- ✓ PNO 08.Envío de sospechas de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- ✓ PNO 09.Capacitación de los responsables en el área de Farmacovigilancia y todo el personal involucrado, promoción y difusión del programa.

- ✓ PNO 10. Manejo de la base de datos.
- ✓ PNO 11. Identificación de casos graves.
- ✓ PNO 12. Seguimiento de casos cuando se requiera.

En el **Anexo 1** se muestra uno de ellos a manera de ejemplo.

Los procedimientos están destinados a garantizar:

- 1) La autenticidad y calidad de los datos recogidos, que permitan evaluar en cada momento los riesgos asociados a la utilización de los medicamentos y las sospechas de reacciones adversas a ellos.
- 2) La confidencialidad de la información relativa a la identidad de los pacientes y profesionales sanitarios.
- 3) El uso de criterios homogéneos en la gestión de la información.

Los PNO escritos tienen una vigencia de 3 años; sin embargo, se encuentran sujetos a cambios con el objetivo de mejorar y en espera de las modificaciones recientes a la norma, próxima a publicarse. En el PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2011, Instalación y operación de la Farmacovigilancia,²⁵ entre otros aspectos, se tiene contemplado la revisión y aprobación de los manuales de los centros por parte de la autoridad sanitaria.

El CI forma ahora parte del comité hospitalario de farmacia y terapéutica del INNN (COFAT), con el fin de tener datos disponibles sobre los medicamentos utilizados dentro del instituto; así la información generada por el centro servirá para tomar decisiones internas, evaluar el riesgo-beneficio-costos, lo cual impactará de manera directa en la adquisición de medicamentos.

Dentro del manual de operación del programa de Farmacovigilancia en el INNN se estipuló que se iniciará la tarea de Farmacovigilancia bajo el sistema de notificación voluntaria de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos por parte de los profesionales de la salud, en su primera etapa. La Figura 4, describe cada uno de los pasos a seguir por los profesionales de la salud y el centro institucional para la

notificación voluntaria de sospechas de reacción adversa a medicamentos. Este proceso fue diseñado con base a las buenas prácticas en Farmacovigilancia.¹⁴

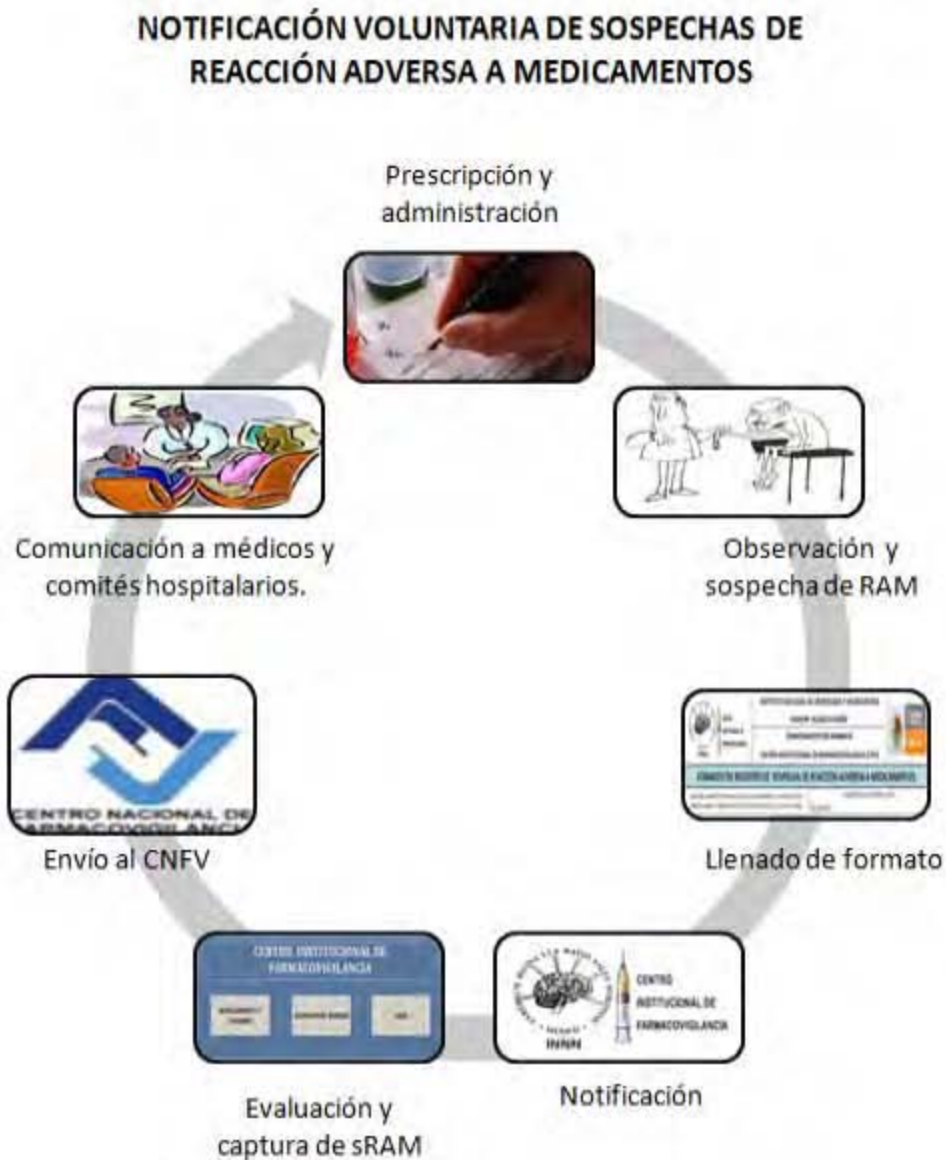


Figura 4. Notificación voluntaria de sospechas de reacción adversa a medicamentos. Describe el proceso de notificación desde la prescripción del medicamento, pasando por el análisis de datos hasta su envío al CNFV para finalizar con la retroalimentación.

Con base en los acuerdos, el Centro Institucional de Farmacovigilancia será el responsable de llevar a cabo el Programa Permanente de Farmacovigilancia, el cual se llevará a cabo de la siguiente manera:

1. Los profesionales de la salud en constante contacto con el paciente deberán de observar y reportar cualquier sospecha de reacción adversa a medicamento que se presente durante la atención médica.
2. Si algún integrante del equipo de salud detecta alguna sospecha, será el encargado de llenar el formato interno del INNN de sospecha de RAM y podrá solicitar el apoyo del personal del CI.
3. La sospecha de RAM será recibida por cualquiera de los medios de comunicación dispuestos para este fin, ya sea de manera escrita, vía telefónica o por correo electrónico.
4. La notificación será evaluada por parte del personal del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INNN, haciendo uso de la base de datos proporcionada por el CNFV.
5. Se enviará al CNFV dentro de los tiempos estipulados en la norma para su ingreso a la base de datos nacional. En el caso de RAM graves en un tiempo no mayor a 7 días a partir de su fecha de recepción y para las RAM leves y moderadas no mayor a 30 días a partir de su recepción.
6. Una vez evaluada la sospecha de RAM se elaborará un documento, el cual contendrá el resultado de la evaluación de la causalidad entre la sospecha de RAM y el medicamento, este documento será dirigido al integrante del equipo de salud que remitió la notificación, además de los comités hospitalarios.

Para que una sospecha de RAM sea evaluable debe contar con cierta cantidad de información, esta información debe ser verídica, pues de ser necesario y si la RAM así lo amerita será rastreado y se realizará el seguimiento al paciente. La información mínima necesaria para su evaluación:

- a) Datos del paciente
- b) Datos de las sospecha de reacción adversa a los medicamentos
- c) Datos sobre el medicamento sospechoso

d) Datos sobre el integrante del equipo de salud que notifica

El formato de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos que es utilizado al interior del INNN es más simple que el utilizado por COFEPRIS (**Anexo 2**), ya que está diseñado por apartados identificados por colores y también cuenta con instructivo de llenado para facilitar el proceso de la notificación voluntaria. Concentra la información necesaria para poder evaluar de manera correcta la posible relación causal entre la sospecha de reacción adversa y un medicamento, pues en algunos casos estas no son debidas al medicamento, pudiendo deberse a otras causas como la patología de origen, enfermedades concomitantes, procedimientos médicos, etc.

El Centro Institucional de Farmacovigilancia se encargará de completar la información restante si fuese necesario, recopilar las sospechas de RAM, codificarlas, evaluarlas y enviarlas a la autoridad competente. Una vez obtenidos los resultados se encargará de notificar el resultado al personal que notificó la sospecha de RAM. Así mismo de elaborar el o los reportes correspondientes para los comités hospitalarios: COFAT y COCASEP. La retroalimentación es parte esencial del éxito del programa, ya que la comunicación de los riesgos derivados del uso de los medicamentos en el hospital y los resultados de las evaluaciones realizadas, permite la toma de decisiones para avanzar en la aplicación de medidas preventivas y correctivas. Estudios diversos³³ demuestran que los profesionales de la salud responden positivamente a asuntos de calidad en la atención y a situaciones específicas e interesantes, las cuales se recuerdan más que las generalidades, por lo que se debe centrar la información.

No obstante la principal problemática con la que nos encontramos dentro del INNN, es cambiar el concepto del servicio de Farmacia. Hacer la transición de la adquisición, almacenamiento y distribución del medicamento a una Farmacia hospitalaria, donde la inclusión de la figura del farmacéutico es necesaria, representa la mayor limitante y reto en los próximos meses e incluso años. El INNN como se mencionó anteriormente, se cuenta además con el sistema de distribución de dosis unitaria, lo que aunado al programa permanente de Farmacovigilancia fortalecerá el uso racional de medicamentos, haciendo cada vez más evidente la necesidad de la profesionalización

de los servicios farmacéuticos. Así la implementación de cada uno de ellos se realizará gradualmente y conforme a las necesidades y características del hospital.

3.2 DIFUSIÓN DEL PROGRAMA

Dentro de las actividades enfocadas a la difusión del programa y del centro de Farmacovigilancia, se desarrollaron materiales de apoyo impresos, los cuales están dirigidos a las dos poblaciones más importantes del instituto: profesionales de la salud y pacientes y/o familiares. El principal objetivo es dar a conocer el programa y además fomentar la notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

En el CI estamos convencidos que la educación al paciente es una de las mejores herramientas para mejorar la prestación de los servicios de salud. Un paciente educado es un mejor paciente, es por ello, y aprovechando que nuestro sistema nacional de Farmacovigilancia, a diferencia de otros países, permite la participación de los usuarios de los medicamentos como notificadores de sospechas de reacciones adversas dirigimos nuestra atención hacia ellos, como parte fundamental dentro del programa.

Elaborar material impreso para informar a los profesionales de la salud sobre definiciones, objetivos y métodos del sistema de farmacovigilancia, es una de las principales recomendaciones establecidas en la guía para Farmacovigilancia publicada por la OMS.^{6,8,18} El entregar material impreso, permite o presenta la ventaja de ofrecer la información de manera expedita y oportuna; sin embargo, la realidad es que existe la probabilidad de que este no sea leído o comprendido. Con el fin de que la información fuera clara y aplicable; en un solo tipo de material, se elaboraron variantes; en el **Anexo 3** se pueden observar cada uno de ellos.

El material consiste en, dos carteles dirigidos a profesionales de la salud, uno acerca de Farmacovigilancia, RAM y conceptos importantes; el segundo cartel enfocado al proceso de notificación de sRAM dentro del INNN. Un tríptico sobre el CI que incluye

definiciones básicas, funciones y la importancia de la notificación. Todos, con la clara invitación a colaborar con el programa notificando sRAM.

Para pacientes y/o familiares, se diseñó un cartel y díptico destinado a orientar y proporcionar información acerca del programa y los conceptos relacionados con Farmacovigilancia, finalmente se extiende la invitación a participar notificando. Respecto a la información plasmada, se adecuó el lenguaje y extensión, para su fácil comprensión.

En la Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia, publicada por *The Uppsala Monitoring Centre (the UMC)*, en colaboración con el *Centre for International Drug Monitoring* de la OMS, ¹⁸ se recomiendan diversos aspectos que pueden estimular la notificación, los que a continuación se enlistan sobre los cuales se trabajaron:

- 1) Fácil acceso a formularios: A pesar que existen buzones dentro el INNN donde se cuentan con los formatos de notificación sospechas de reacción adversa a medicamento de manera impresa, no existe la suficiente participación. Por ello y atendiendo a las nuevas necesidades y tecnologías, el formato interno se instaló en las computadoras a las cuales los médicos y enfermeras tienen acceso. Un estudio realizado en un grupo de hospitales en Portugal, reveló que usando recursos informáticos, como hipervínculos y el acceso a formularios en línea, incrementó significativamente el número de notificaciones recibidas por mes, teniendo mayor impacto este incremento en el reporte de RAM graves y no descritas. El estudio tuvo una duración de cinco años (2006-2011) y demuestra que la inclusión de enlaces y formularios en línea pueden ser una forma fácil y costo-efectiva para cambiar el comportamiento de los profesionales de la salud respecto a la notificación espontánea.^{34,35}
- 2) Diversificación de medios de notificación. Las notificaciones dentro del INNN pueden ser recibidas por cualquiera de los siguientes medios: vía escrita, vía telefónica o en la cuenta de correo electrónica destinada para ello.
- 3) Acuse de recibo agradeciendo cada notificación de sospecha de reacción adversa. Cada vez que algún profesional de la salud realice una notificación, se

envía a su correo electrónico una carta personal agradeciendo su participación y una invitación a seguir notificando, en caso de no contar con su dirección electrónica se realiza mediante una llamada telefónica. Es importante resaltar en este punto, que la notificación de ninguna manera implica ningún señalamiento de error o culpabilidad, de esta manera se evitan reacciones defensivas por parte del profesional de la salud.

- 4) Proporcionar retroalimentación a los notificadores. De acuerdo a lo establecido dentro del proceso de notificación es obligación del CI proporcionar una hoja informativa donde se describan los resultados de la evaluación de la sospecha de RAM; para ello fue diseñado un formato donde se indican, además del folio asignado a la notificación, las fechas de recepción y evaluación, los resultados de la evaluación de la causalidad mediante el algoritmo de Naranjo (Tabla 1), así como las observaciones y recomendaciones derivadas de la utilización del medicamento, y finalmente las fuentes de consulta, este último es importante para dar credibilidad a la información.
- 5) Participación del personal del centro en reuniones científicas o cursos educativos tanto de pre-grado, como de post-grado. Durante el desarrollo de este proyecto se participó en diversos foros de discusión, donde se compartieron logros, metas, expectativas y debilidades de los programas de Farmacovigilancia en México; entre los eventos más importantes se encuentran: XVII Reunión Nacional de Farmacovigilancia, el VI congreso de Farmacovigilancia y finalmente la Reunión anual Médico-quirúrgicas 2012 del INNN, donde se participó con carteles acerca del programa de Farmacovigilancia en el INNN.
- 6) Colaboración con comités hospitalarios. Es obligación del CI elaborar reportes continuos sobre la seguridad de los medicamentos dentro del Instituto a los comités hospitalarios, COFAT y COCASEP.

Aunque en México, el programa de Farmacovigilancia se encuentra en funcionamiento desde hace algunos años, hay un rezago en la materia en comparación a otros países que también forman del programa internacional.^{36,37} Los principales problemas que encontramos son:

- El desconocimiento de la farmacovigilancia y del programa por parte de los profesionales de la salud.
- La infranotificación de las sospechas de reacciones adversas.
- La falta de recursos y la profesionalización de los servicios farmacéuticos.

Actualmente se estima que solo el 5% de los médicos y demás profesionales de la salud participan o tienen conocimiento de algún sistema de Farmacovigilancia.³

El problema de la infranotificación y el desconocimiento del programa han sido combatidos desde diversos ángulos. Actualmente existen muchos ejemplos que ayudan a incrementar de manera significativa el número de reportes y la difusión del programa. Se plantean diversas estrategias, una de ellas es, un incentivo económico para los profesionales de la salud por notificación realizada; al ponerla en marcha los reportes se incrementaron en un porcentaje mayor al 40%, en relación a un grupo control; sin embargo estos estudios sugieren que la duración del efecto es temporal, ya que después de la intervención inicial el número de reportes decreció, puesto que resulta imposible mantenerla en términos económicos.^{38,39,40,41}

Las nuevas tecnologías y medios de comunicación también tienen un impacto en la mejoría de las notificaciones. Recordatorios, boletines enviados vía e.-mail de manera mensual o trimestral sobre la importancia de la notificación, formatos, casos, alertas, información sobre qué reportar; demostraron incrementar hasta 3 veces el número de notificaciones, pero de igual forma, al cesar la intervención el efecto desapareció y en algunos casos no se encontró una diferencia significativa.^{42,43,44}

Resulta interesante un estudio que realizó una intervención dirigida hacia los usuarios de los medicamentos, que frecuentemente permanecen pasivos dentro de la detección de RAM. La intervención consistió en una carta dirigida a los pacientes de un centro de salud, donde se explicaba de manera sencilla los efectos adversos que se pueden presentar al tomar un medicamento y sobre todo la importancia de la notificación. La respuesta fue inmediata aunque moderada; se recibieron más notificaciones y la relación entre el costo que representa imprimir y entregar dicha carta, y el número de notificaciones recibidas es bastante provechosa. No obstante sugieren que mensajes

en televisión por parte de la autoridad regulatoria e incluso mensajes vía telefónica pueden tener mejores resultados y a un costo moderado.⁴⁰

Otra variante es representada por los talleres, programas de educación continua, capacitaciones, los cuales presentan diferencias en la calidad y participación de los médicos, enfermeras y farmacéuticos, quienes son la fuente de información más importante. Las conclusiones resaltan la necesidad de integrar la Farmacovigilancia en la práctica clínica diaria.^{45,46}

No obstante todos ellos demuestran que, si el programa disminuye, cesa o simplemente no recibe el impulso necesario dejará de tener efecto; por ello para propiciar el cambio a largo plazo debe brindarse educación y estimulación continúa a los profesionales de la salud involucrados en la utilización de medicamentos, sin olvidarse de los pacientes. Una combinación de todas estas estrategias sería ideal; sin embargo cada institución presenta diversas deficiencias, principalmente los recursos económicos asignados al programa, a pesar de que, el costo de un sistema de Farmacovigilancia es pequeño, comparado con el costo de las RAM y el gasto total en medicamentos.⁵

3.3 ENVÍO DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS AL CNFV

El sistema de captura y evaluación de sospechas de reacciones adversas SISCE v1.2 Centros Estatales e Institucionales®, proporcionado por CNFV, permitirá al centro del INNN participar activamente en el programa nacional de Farmacovigilancia. Al ser un centro institucional, se puede enviar directamente la información, sin necesidad de remitirla al centro estatal del D.F, tal como se describe en la Figura 1. Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia en México. Las ventajas de esta base de datos son: permite almacenar, manejar, evaluar, analizar y respaldar toda la información procedente de las notificaciones recibidas en el centro.

Por otra parte con la elaboración de la base de datos a partir de TRUVEN HEALTH ANALYTICS MICROMEDEX 2.0®,³⁰ el personal encargado del CI, puede tener a su disposición una fuente de información confiable, actualizada y especializada sobre medicamentos y sus reacciones adversas. Si bien es cierto que mantenerse actualizado en cuanto a literatura científica sobre medicamentos resulta difícil, esta herramienta nos permite acceder rápidamente a información libre de intereses por parte de la industria farmacéutica. No solo es necesario tener acceso a la información, también se debe tener la capacidad de interpretar para beneficio del paciente. Actualmente el uso de este tipo de base de datos para realizar investigación y dar una respuesta rápida a preguntas sobre medicamentos ha tomado gran relevancia.

Aunque aún no se cuentan con datos a largo plazo, en la intervención inicial realizada desde Agosto a Octubre del 2012, se logró la participación tanto de médicos y enfermeras, con un total de tres notificaciones voluntarias. En el caso de médicos, los residentes respondieron con la primera notificación de sospecha de reacción adversa, que aunque de inicio no obtuvo la calidad de información deseada, mediante la intervención del centro y cooperación del notificador se logró completar la información. En la Tabla 2 se mencionan los datos más relevantes de esta primera notificación recibida, que fue enviada al CNFV para su ingreso en la base de datos nacional, tal y como se muestra en la Figura 5.

Las otras dos notificaciones provinieron de enfermería; sin embargo la información proporcionada fue insuficiente y no fue posible completarla, debido a diversos factores, entre los cuales es importante destacar el miedo a resultar culpable por un posible error en la administración del medicamento. Se notificó al CI de manera genérica un “medio de contraste” como medicamento sospechoso; sin proporcionar su nombre. A ambas notificaciones se les asignó la categoría de no evaluable /inclasificable y se resaltó que la notificación voluntaria en ningún momento tiene como objetivo encontrar o señalar culpables y no representa ninguna repercusión legal para el notificador.

Tabla 2. Datos de la primera notificación espontánea de sospecha de reacción adversa a medicamento recibida en el CI del INNN.

Medicamento sospechoso	Fenitoína
Descripción de la sospecha de reacción adversa	Exantema generalizado de inicio en el tórax y posteriormente diseminado a las cuatro extremidades y región facial, acompañado de fiebre.
Calidad de la información	Grado 2
Severidad	Moderada
Tratamiento	Clorfenamina e Hidrocortisona.
Causalidad	Probable
Desenlace	Recuperado sin secuela, después de seis días.
¿Se suspendió el medicamento?	Sí
¿Se cambió de medicamento?	Sí , Topiramato y Levetiracetam
Interacción	Sí. Fenitoína (100 mg) –Omeprazol (40 mg). El Omeprazol tiene el potencial de inhibir el metabolismo de la Fenitoína, por lo cual aumenta el riesgo de toxicidad; sin embargo dosis terapéuticas de 20 mg de Omeprazol no afectan significativamente los niveles de Fenitoína. Se recomienda monitorear los niveles séricos de Fenitoína con el uso concomitante de Omeprazol, y en caso de ser necesario realizar el ajuste de dosis. ³⁰

ACUSE DE RECEPCION

Estimado responsable de Farmacovigilancia

Le informo que la notificación:

IDFARMA
FARMACO
CI/INNN/00001/2012

Ha ingresado con fecha 08/10/2012 a la base de datos del Centro Nacional

—

Agradezco el envío de su información.

Le envío un cordial saludo

ATENTAMENTE

Q. Ma del Carmen Becerril Martinez
Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS

Figura 5. Acuse de recepción de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento. Se muestra el documento que se recibe de manera electrónica confirmando la recepción de la notificación y el ingreso a la base de datos del CNFV.

En México, los centros y unidades de Farmacovigilancia que contribuyen anualmente con el mayor número de notificaciones son los pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hospital General de México, Medica Sur, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), Hospital Regional Adolfo López Mateos y finalmente Hospital Infantil de México Federico Gómez.²¹ Alcanzar su nivel lleva por lo menos cinco años de desarrollo, promoción y difusión.⁴

Comparando esta primera experiencia de envío de notificación, con el centro institucional del IMSS, ellos han reportado a la Fenitoína y otros antiepilépticos como los medicamentos que con mayor frecuencia son responsables de reacciones adversas dentro del grupo terapéutico de neurología.⁴ También, es bien conocido que los anticonvulsivos causan con frecuencia reacciones cutáneas, que incluso pueden llegar

a ser severas; así las denominadas dermatosis medicamentosas, figuran entre las principales reacciones adversas y la piel es uno de los principales órganos afectados con mayor frecuencia. Por su parte los medios de contraste radiológico son causantes de reacciones adversas principalmente de tipo anafiláctico.^{4,47}

El mayor desafío del programa nacional de Farmacovigilancia es mantener y aumentar el número de notificaciones en todo el país, para así contar con una base de datos de RAM lo suficientemente grande, de modo que no se vea afectada por eventos puntuales, y permita detectar riesgos en forma oportuna en la población mexicana y finalmente lograr un uso racional de los medicamentos. El indicador de la OMS para una Farmacovigilancia efectiva señala de 100 a 200 notificaciones por millón de habitantes anualmente.⁸ Tomando en cuenta los últimos datos arrojados por el censo 2010, la población del D.F fue estimada en 8851080 habitantes,⁴⁸ lo que significa que al año se deben de realizar de 885 a 1770. El CNFV emitió un listado de las metas 2013 para cada entidad federativa; para el D.F se señalan 885 notificaciones, lo que representa un reto para cada Centro Institucional que se encuentra en esta entidad federativa para lograr el objetivo.²¹

3.4 MONITORIZACIÓN INTENSIVA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

Además de la notificación voluntaria de sospecha de reacciones adversas a medicamentos existen otras formas de realizar actividades de Farmacovigilancia, como los estudios intensivos y epidemiológicos, los cuales el Centro Institucional busca poner en marcha después de que el primero sea aceptado y usado como primer medio de notificación. Es por ello que a manera de piloto se realizó un estudio de Farmacovigilancia intensiva.

Realizar estudios de Farmacovigilancia intensiva dentro de un hospital requiere de un enorme trabajo y organización, sin embargo, comenzar con ellos puede aumentar el número de reportes de sospecha de reacciones adversas de un 5 a un 30%.^{6,49,50}

3.4.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

De los 25 pacientes que ingresaron al piso de Neurocirugía del INNN, durante el periodo comprendido entre el 1 y 31 de octubre de 2012, se excluyeron once pacientes, por lo que el tamaño de la muestra fue de 14 pacientes. Entre los principales motivos de exclusión figuraron: estancia menor a un día, permanencia bajo observación sin recibir tratamiento y por estancias cortas, es decir, en horas por espera de la realización de un estudio o un día por cirugía programada y posterior recuperación en otro servicio del INNN. La selección de la muestra, se basó en las facilidades otorgadas para la consulta diaria de los expedientes clínicos y el seguimiento de un grupo pequeño de pacientes para un único investigador.

De los 14 pacientes, 10 pertenecieron al género femenino (71.4%) y 4 al masculino (28.6%) (Figura 6). Cabe destacar que los individuos que ingresan a este servicio pertenecen a una condición socioeconómica calificada como 3N, por lo que son capaces de solventar todos los gastos generados durante su estancia hospitalaria y poseen ciertas comodidades como habitación privada con todos los servicios.

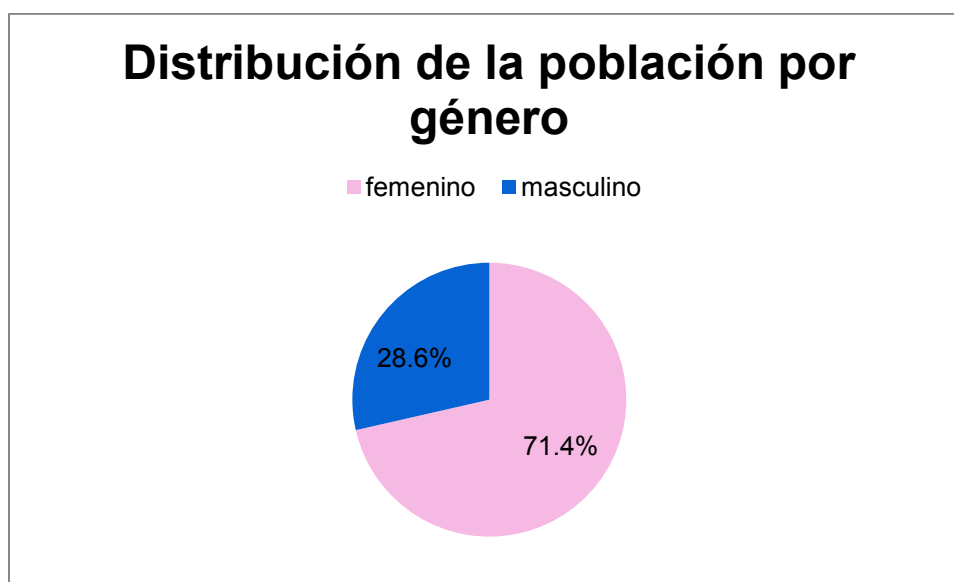


Figura 6. Distribución de la población por género (n=14).

Respecto a la edad, el promedio fue de 51.6 años con un rango de 17 a 91 años, la mayoría se ubicó en el grupo de edad de 41-50 años (Tabla 3).

Tabla 3. Pacientes agrupados por edad (n=14).

Grupos de edad (años)	Número de pacientes (%)
≤ 20	1(7.1)
21-30	0
31-40	3(21.4)
41-50	4(28.6)
51-60	1(7.1)
61-70	3(21.4)
≥71	2(14.3)

La estancia hospitalaria promedio fue de 8.8 ± 5.2 días, (rango de 2 a 20 días) (Figura 7. Duración de la estancia hospitalaria.). El tiempo de monitorización fue menor, ya que se realizó el seguimiento hasta un día antes de que se decidiera el alta médica.

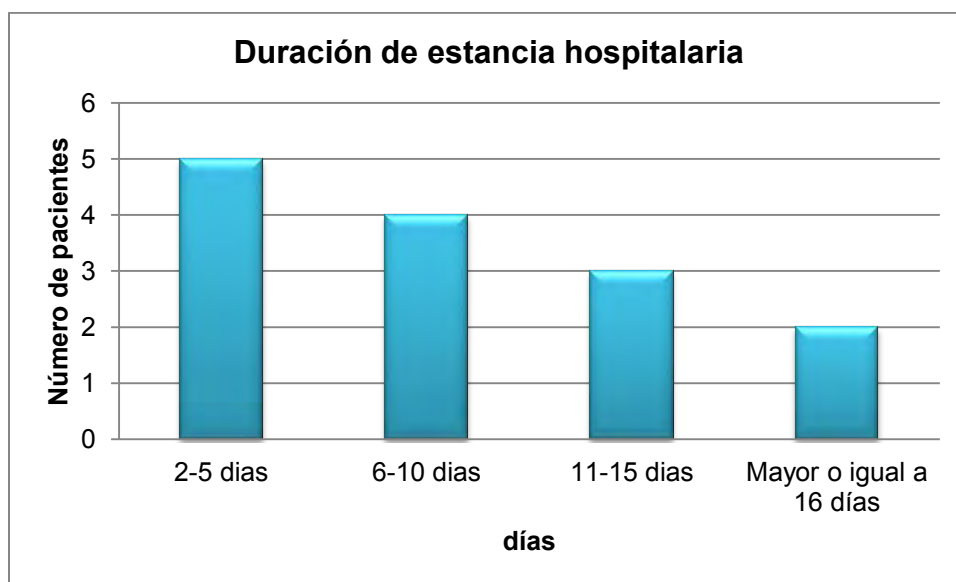


Figura 7. Duración de la estancia hospitalaria.

Las características de los pacientes en cuanto a sus hábitos, fueron los siguientes: 57.1% de los paciente refirió no consumir alcohol ni fumar tabaco, mientras que un 14.3% refirió la ingesta de alcohol de manera ocasional y un 42.9% reportó consumo

de tabaco de manera habitual, siendo un 33.3% de esta población la que refirió consumo de alcohol también.

También se registraron las alergias medicamentosas, donde sólo se encontró a dos pacientes (14.3%) que referían alergia a penicilina y el segundo además a ketamina y novocaína.

En cuanto a patologías concomitantes la hipertensión arterial figuró como la principal (42.9%), siendo importante su combinación con otras enfermedades como la diabetes tipo II aunadas a la enfermedad neurológica por la cual el paciente ingresó al servicio.

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron meningiomas y aneurismas con un 21.4% cada uno. Otros de menor frecuencia fueron hemorragia subaracnoidea (14.3%) y epilepsia (7.1%).

La mayoría conoce el tratamiento de sus patologías y tiene apego a su tratamiento (57.1%), mientras que el resto lo desconoce o no especifica y solo un paciente no tiene apego terapéutico (7.1%).

3.4.2 MEDICAMENTOS PRESCRITOS E INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO.

El promedio de medicamentos prescritos por paciente fue de 6.1 (rango de 1 a 17). El mayor número de medicamentos prescrito se encontró en el día de cirugía y por tanto en las indicaciones post-operatorias. En la Tabla 4 se muestran los medicamentos más prescritos, obtenidos de las indicaciones médicas y los registros de enfermería. En la Tabla 5 se señalan los diez grupos de medicamentos con más prescripciones dentro de este servicio.

Tabla 4. Medicamentos más prescritos.

Medicamento	Número de prescripciones
Omeprazol	108
Paracetamol	68
Ketorolaco	42
Fenitoína	31

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Losartán	28
Insulina NPH	27
Senósidos	25
Ceftriaxona	24
Dexametasona	24
Ketoprofeno	24
Clindamicina	20
Metoclopramida	20
Nimodipino	18
Ondansetrón	17
Prednisona	16
Clonixinato de lisina	15
Clonazepam	14
Tramadol	14
Ácido acetilsalicílico	10
Cefalotina	10

Tabla 5. Grupos de medicamentos con mayor número de prescripciones.

Grupo	Número de prescripciones
Analgésicos incluyendo AINEs	174
Inhibidor de bomba de protones+	108
Antiepilépticos	71
Antibióticos	60
Glucocorticoides	47
Antiemético	46
Antihipertensivos	31
Laxantes	25
Anestésicos	19
Ansiolíticos	18

El Omeprazol fue el medicamento más prescrito tanto en cápsulas de 20 mg como en ampollitas de 40 mg y ocupa el segundo lugar en cuanto a su grupo. El Omeprazol está indicado como profilaxis de la úlcera gástrica causada por estrés, con una dosis de 40 mg diarios. Su uso se recomienda en pacientes internados en algún servicio de un

hospital puesto que presentan predisposición para sufrir lesiones gástricas y al ser sometidos a cirugía pueden existir complicaciones comunes como lo son anomalías inflamatorias y alteraciones hemodinámicas.⁵¹

Paracetamol y Ketorolaco ocupan el segundo y tercer lugar respectivamente de medicamentos con mayor número de prescripciones. El Ketorolaco es el medicamento más recomendado para el tratamiento del dolor post-operatorio. De esta forma, los analgésicos incluyendo los del tipo AINE (antiinflamatorio no esteroideo) conforman el grupo de medicamentos con mayor número de prescripciones. El manejo del dolor siempre es complejo, puesto que involucra la percepción del paciente además de que existen una serie de limitantes para prescribir otro tipo de medicamentos como lo son los analgésicos narcóticos. Los analgésicos también representaron una de las clases más prescritas y administradas de medicamentos por razón necesaria (PRN) y pueden no estar empleando de manera óptima, ya que al escribir PRN, en la mayoría de las ocasiones se omitió la dosis, la frecuencia y la forma farmacéutica, lo que constituyó un error de prescripción bastante frecuente.

En tercer lugar se encuentran los antiepilépticos, siendo la Fenitoína el medicamento con mayor número de prescripciones dentro de este grupo. En cuarto lugar aparecen los antibióticos. Estas tendencias en cuanto a medicamentos prescritos se deben al hecho de que los pacientes con neurocirugía requieren de una profilaxis antibiótica y control de dolor principalmente.

Respecto a las interacciones medicamento-medicamento se encontraron un total de 177 interacciones potenciales. Afortunadamente no se produjeron daños en los pacientes, a pesar de que existieron tres prescripciones de combinaciones de medicamentos contraindicados (1.7%) y un importante número de interacciones consideradas como mayores (22.6%). La mayoría de las interacciones fue de severidad moderada (65.5%). A continuación la Tabla 6 muestra la frecuencia de mayor a menor de las interacciones encontradas de acuerdo a su severidad.

Tabla 6. Frecuencia de las interacciones medicamento-medamento de acuerdo a su severidad.

Severidad	Frecuencia (%)
moderada	116(65.5)
Mayor	40(22.6)
Menor	18(10.2)
contraindicado	3(1.7)

Los medicamentos que con mayor frecuencia se encontraron implicados en interacciones potenciales con otros medicamentos fueron Fenitoína, Ketorolaco, Omeprazol y Paracetamol, (Tabla 7), siendo estos también los medicamentos con mayor número de prescripciones, como se puede observar en la Tabla 4.

Tabla 7. Medicamentos implicados en interacciones potenciales.

Medicamento	Frecuencia
Fenitoína	73
Ketorolaco	57
Omeprazol	42
Paracetamol	31

Las interacciones que se registraron con mayor frecuencia aparecen en la Tabla 8, se incluyen además, las que son consideradas mayores y contraindicadas así como también una propuesta de manejo. Resulta importante considerarlas ya que involucran a los medicamentos con mayor número de prescripciones e interacciones.

Tabla 8. Principales interacciones medicamento-medamento encontradas.

Interacción	Frecuencia	Severidad	Manejo ³⁰
Fenitoína-Omeprazol-	26	Moderada	El Omeprazol tiene el potencial de inhibir el metabolismo de la Fenitoína, por lo cual aumenta el riesgo de toxicidad; sin embargo dosis terapéuticas de 20 mg de Omeprazol no afectan significativamente los niveles de Fenitoína. Se recomienda monitorear los niveles séricos de Fenitoína con el uso concomitante de Omeprazol, y en caso de ser necesario realizar el ajuste de dosis.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fenitoína-Paracetamol	23	Moderada	El uso concomitante de Paracetamol y Fenitoína puede causar disminución de la eficacia de paracetamol y un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Pacientes que reciban Fenitoína deben evitar dosis altas y/o tratamientos crónicos con paracetamol. Vigilar al paciente para detección de hepatotoxicidad.
Fenitoína-Prednisona	14	Moderada	El uso concomitante de Fenitoína y Prednisona puede resultar en disminución de la eficacia -Prednisona. La Fenitoína ha demostrado que aumentar el metabolismo hepático de los corticosteroides. Se recomienda realizar el ajuste de dosis y monitorizar su eficacia terapéutica, en algunos casos se han reportado aumentos mayores al doble de la dosis de esteroide.
Ketorolaco-Fenitoína	5	Mayor	El uso concomitante de Ketorolaco y un anticonvulsivo (como Fenitoína o Carbamazepina) pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
Ketorolaco-ketoprofeno	3	Contraindicado	El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y ketorolaco puede provocar aumento de los eventos adversos gastrointestinales como úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o perforación. No debe usarse ketorolaco asociado a otro AINE.

Algunos autores reportan una asociación estadísticamente significativa entre las interacciones medicamento-medicamento y la aparición de reacciones adversas durante la estancia hospitalaria. También se ha observado que la incidencia de interacciones es aproximadamente del 40% en pacientes que reciben cinco medicamentos y que esta se eleva hasta un 80% en pacientes que toman siete o más medicamentos.^{52,53} En el presente estudio, no se detectaron reacciones adversas relacionadas con las interacciones potenciales entre los medicamentos descritos.

3.4.3 SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

En este estudio se detectaron dos reacciones adversas a medicamentos. En la Tabla 9 se describen las RAM encontradas y las características más relevantes.

Tabla 9. Descripción de los dos casos de RAM detectados mediante monitorización intensiva de pacientes hospitalizados.

	Hemiparesia. Pérdida de fuerza de hemicuerpo derecho.	Hipotensión
Género	Femenino	Masculino
Edad (años)	58	37
Medicamento sospechoso	Iopamidol	Dexmedetomidina
Grupo de medicamento	Medio de contraste radiológico no iónico	Hipnótico-sedante
Vía de administración	Intravenosa	Intravenosa
Causalidad	Probable	Posible
Tratamiento	Dexametasona 8 mg	Solución Hidroxietil almidón 500 ml
Severidad	Moderada	Moderada
Consecuencia	Recuperado sin secuela	Recuperado sin secuela
Sistema afectado	Nervioso	Cardiovascular
Frecuencia de la RAM	Rara ($> 1/10000$ y $< 1/1000$)	Muy frecuente ($>1/10$)
RAM reportada previamente en la literatura 30,31,32	Sí. Se han descrito casos de pacientes con alteraciones sensoriales o motoras transitorias, debilidad muscular y parestesias.	Sí. Se ha reportado que en procedimientos de sedación, el uso en infusión continua de dexmedetomidina se ha producido hipotensión en un 25% a 54% de pacientes.

Además de estas reacciones adversas, se encontraron 57 posibles sospechas de reacción adversa, a las cuales fue imposible determinar su relación de causalidad por no contar con una relación temporal adecuada y existir otras causas que expliquen la sospecha de reacción adversa, entre las que se encuentra principalmente el procedimiento quirúrgico al que fueron sometidos los pacientes. En el caso de la un procedimiento quirúrgico es importante la vigilancia respiratoria, hemodinámica, la evaluación del estado de conciencia, la monitorización de electrolitos, coagulación y gasometría, puesto que son las principales alteraciones después de la cirugía.

En la Tabla 10 se muestran las posibles sospechas de reacciones adversas, se encontró somnolencia, elevación de la glucosa, alteraciones en enzimas hepáticas,

estreñimiento poliuria, alteraciones hematológicas y sitios de punción edematizados. La neurocirugía implica alteraciones en las diversas funciones del organismo, el dolor de cabeza, las náuseas, el vómito así como las variaciones en los electrolitos pueden ser consecuencia de alteraciones en el sistema nervioso central, en el hipotálamo e hipófisis, aunado al cambio importante en el ritmo de vida en los pacientes hospitalizados, el sedentarismo y la dieta propician situaciones como el estreñimiento.

Tabla 10. Posibles sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Posible sospecha de reacción adversa	Número de casos
Cefalea	15
Náuseas	6
Glucosa elevada	6
Alteraciones en enzimas hepáticas	5
Vómito	3
Vértigo	3
Alteraciones en electrolitos	3
Estreñimiento	2
Somnolencia	2
Sitios de punción edematizados	2
Fiebre	1

Estudios de farmacovigilancia intensiva, reportan una frecuencia de RAM en pacientes hospitalizados en un rango de 0.41% a 30%; en este estudio la frecuencia de RAM fue de 14.3%, estas diferencias pueden deberse al grupo de pacientes que son analizados y los medicamentos involucrados en la aparición de RAM. Aunque no fue posible determinar factores de predisposición para manifestar reacciones adversas, la edad y la polifarmacia son consideradas como los principales.^{47,52,53,54}

Por otra parte, los principales problemas y limitantes que nos encontramos al realizar este estudio fueron:

- El acceso a la información clínica, antecedentes patológicos y análisis clínicos. La figura del farmacéutico aún no se encuentra establecida dentro del INNN por ende no fue posible entrevistar al paciente.

- Que exista una hoja de prescripción o de instrucciones médicas no garantiza que en verdad el medicamento se haya administrado. La hoja de enfermería puede ayudar a avalar, pero habitualmente se transcriben las prescripciones y se escriben las administraciones de medicamentos y soluciones por día de manera sistematizada, por tanto las suspensiones verbales no llegan a plasmarse en su totalidad en el expediente clínico. Esta situación puede verse compensada si se realiza la entrevista al paciente, con lo que se mejoraría la calidad de la información obtenida.
- Los errores de medicación dificultan la recolección y el análisis de datos. Omitir dosis de medicamento, la forma farmacéutica e intervalo de administración y prescripciones por PRN fueron los que figuraron. Frecuentemente nos encontramos con prescripciones por tabletas o ampollitas sin incluir la dosis. La farmacia del INNN cuenta con al menos dos presentaciones para algunos medicamentos, lo cual puede ocasionar errores mayores. Selección de una vía de administración incorrecta e intervalos diferentes a los indicados, fueron otros errores que se encontraron.
- La prescripción y transcripción a mano continúa, a pesar de implementarse sistemas computarizados para evitar caligrafía ilegible. El uso de abreviaturas sigue siendo una práctica común.
- La prescripción y transcripción doble de un medicamento por utilización de nombre comercial y genérico. En relación a tal situación, el catálogo institucional de medicamentos 2012 contiene el nombre genérico de todos los medicamentos, y no se hace uso de marcas; sin embargo para el médico prescriptor y personal de enfermería frecuentemente es más fácil recordar nombres comerciales que el nombre genérico. Por mencionar que el más común fue Ácido acetilsalicílico- Aspirina ®.
- A pesar de tratarse de pacientes bajo un determinado tratamiento, existieron dos casos de automedicación, el primero de un medicamento ansiolítico (Clonazepam) y el segundo con un medicamento hipoglucemiante (Glibenclamida). Es conveniente orientar al paciente en cuanto a sus

diagnósticos y tratamiento en cada momento desde su ingreso, estancia hospitalaria hasta su alta médica.

- Algunas historias clínicas están incompletas, incluso expedientes médicos se encuentran desorganizados y con hojas perdidas.

Así la Farmacovigilancia no solo trata de detectar, notificar y evaluar reacciones adversas, también puede llevar funciones implícitas durante el desarrollo de sus actividades para finalmente fomentar el uso racional de medicamentos, el cual es uno de sus objetivos finales, esto último, de acuerdo a los documentos publicados por la OMS, ya que a través de este se pueden minimizar significativamente los riesgos y severidad de las reacciones adversas, mejorando así la seguridad en relación con el uso de los medicamentos.^{6,55}

Finalmente, la seguridad de los medicamentos es un parte esencial de la seguridad de los pacientes y depende de la existencia de sistemas sólidos que permitan vigilar el desarrollo y la calidad de los medicamentos, así como informar sobre sus efectos adversos y facilitar información precisa para su uso seguro; por lo tanto, la Farmacovigilancia tiene importantes implicaciones en la salud y sin duda contribuye a mejorar la calidad de los servicios sanitarios.¹⁷

4 CONCLUSIONES




- Se establecieron los lineamientos para el funcionamiento del CI y programa permanente de Farmacovigilancia del INNN con la elaboración de los PNO basados en los documentos de referencia nacionales e internacionales.
- La principal problemática para el desarrollo del CI fue el desconocimiento del concepto de Farmacovigilancia. Para resolverlo, se elaboró material de apoyo para la difusión de las actividades y fomentar la notificación de sRAM y Farmacovigilancia, consistente en carteles y folletos, diseñados para informar a profesionales de salud y pacientes/familiares.
- Los materiales impresos y medios electrónicos fueron empleados para la recolección de sospechas de reacciones adversas y la difusión del programa.
- Se inició el envío de notificaciones al Centro Nacional de Farmacovigilancia, mediante la instalación de la base de datos para la captura, evaluación y envío de las notificaciones de sospechas de reacciones adversa.
- Se comprobó que las estrategias de divulgación de la Farmacovigilancia son de importancia, ya que se logró mediante notificación voluntaria, la detección de una RAM a Fenitoína de causalidad probable y severidad moderada.
- El servicio de Neurocirugía del INNN, no resultó ser un buen piso de trabajo para iniciar con la monitorización intensiva de pacientes, puesto que la cirugía dificulta la identificación de las reacciones adversas; sin embargo, permitió la detección de interacciones y errores de medicación que pueden influir directamente en su aparición.
- La frecuencia de RAM en este estudio piloto fue de 14.3% (2 pacientes), de causalidad probable y posible respectivamente, ambas de severidad moderada.
- Finalmente se logró implementar el programa de Farmacovigilancia dentro del Instituto teniendo una respuesta inicial positiva por parte de los profesionales de la salud, contribuyendo a la calidad en la atención médica y la seguridad del paciente.

4.1 RECOMENDACIONES

- Resaltar la importancia de la intervención del farmacéutico en el medio hospitalario y su colaboración con el equipo de salud, así como también la profesionalización de los servicios farmacéuticos.
- Implementar estrategias para el contacto y comunicación tanto con médicos, enfermería y el paciente. Acudir a rondas en los diferentes servicios del Instituto, entrevistar al paciente y comentar tanto con el médico como con la unidad de enfermería, las prescripciones y los casos de RAM que se han detectado.
- Organizar talleres, sesiones informativas y capacitaciones en materia de Farmacovigilancia, dirigidos en una primera etapa a los profesionales de la salud y posteriormente a los pacientes y/o familiares, para facilitar su comprensión.
- Implementar un sistema de detección de errores de medicación desde su prescripción hasta administración, con la intención de minimizarlos y prevenirlos.
- Hacer énfasis en el cumplimiento de la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico,⁵⁶ con la cual se obliga a mantener un registro verídico de todos los acontecimientos e intervenciones durante la atención médica.
- Mantener una promoción duradera, en relación a Farmacovigilancia, apoyándose en las diversas herramientas propuestas, para lograr el éxito del programa.




5 ANEXOS

5.1 ANEXO 1. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN 06: CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD		MANUAL DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN		PNO FV 06
		CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA		Vigencia 3 AÑOS Próxim. Rev. Julio 2015 Página 1
CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS				

- 1.0 OBJETIVO
- 2.0 ALCANCE
- 3.0 GENERALIDADES
- 4.0 FORMATOS Y/O BITÁCORAS REQUERIDOS
- 5.0 ABREVIATURAS Y CONCEPTOS GENERALES
- 6.0 RESPONSABILIDADES
- 7.0 DESARROLLO
- 8.0 DIAGRAMA DE FLUJO
- 9.0 HISTÓRICO DE CAMBIOS
- 10.0 REFERENCIAS
- 11.0 ANEXOS

CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	pQFB. MONSERRAT RODRÍGUEZ P.	MCF. ROSARIO MORENO S.	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Puesto	SERVICIO SOCIAL	JEFA DEL DEPTO. DE FARMACIA	DIRECTORA GENERAL
Firma			
Fecha	Julio 2012	Julio 2012	Julio 2012

 SECRETARÍA DE SALUD		MANUAL DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN		PNO FV 06
		CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA		Vigencia 3 AÑOS Próx Rev. Julio 2015 Página 2
CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS				

1. OBJETIVO

Describir el proceso de codificación de las sospechas de reacciones adversas para su identificación y envío al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

2. ALCANCE

Este procedimiento aplica al personal responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto.

3. GENERALIDADES

- El profesional de la salud del Instituto, está obligado a notificar las sospechas de reacciones adversas/evento adverso en los que se encuentren relacionados los medicamentos que se utilizan en las diferentes áreas de atención del INNN, en los períodos que establece la NOM-220-SSA1-2002 al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)
- Este procedimiento da cumplimiento a los requisitos que el Centro Nacional de Farmacovigilancia solicita a los Hospitales y Clínicas que cuenten con un centro institucional o unidad de Farmacovigilancia y que se establece en la NOM-220-SSA1-2002.




3.1 DOCUMENTOS REQUERIDOS

- NOM-022-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México.
- Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospechas de reacciones adversas y eventos adversos, publicado por el CNFV-COFEPRIS.

4. FORMATOS Y/O BITÁCORAS REQUERIDOS

Formato de interno para la notificación de sospecha de RAM.




CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	POFB. MONSERRAT RODRÍGUEZ P.	MCF. ROSARIO MORENO S.	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Puesto	SERVICIO SOCIAL	JEFA DEL DEPTO. DE FARMACIA	DIRECTORA GENERAL
Firma			
Fecha	Julio 2012	Julio 2012	Julio 2012

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD		MANUAL DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN		PNO FV 06
		CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	Vigencia 3 AÑOS Próxim. Rev. Julio 2015	Página 3
CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS				

5. ABREVIATURAS Y CONCEPTOS GENERALES

- 5.1 **Centro Institucional de Farmacovigilancia (CI):** Unidad de Farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud que participa oficialmente en el Programa Permanente de Farmacovigilancia, de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia y reconocido por éste, que se encarga institucionalmente de organizar, promover, ejecutar, evaluar los resultados del programa y de comunicarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- 5.2 **Centro Nacional de Farmacovigilancia:** Organismo interno de la COFEPRIS dependiente de la secretaría de salud encargado de realizar todas las actividades relacionadas a la Farmacovigilancia, Tecnovigilancia y Hemovigilancia y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- 5.3 **CNFV:** Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- 5.4 **COFEPRIS:** comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios
- 5.5 **Farmacovigilancia (FV):** "La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes" (OMS 2002).
- 5.6 **Formato interno para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas,** al instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa dentro del INNN.
- 5.7 **INNN:** Instituto Nacional de Neurocirugía y Neurología.
- 5.8 **NOM-220-SSA1-2002:** Norma Oficial Mexicana "Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México."
- 5.9 **Notificación,** al informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.

CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	CPQS. MONSERRAT RODRÍGUEZ P.	MOF. ROSARIO MORENO S.	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Puesto	SERVICIO SOCIAL	JEFA DEL DEPTO. DE FARMACIA	DIRECTORA GENERAL
Firma			
Fecha	Julio 2012	Julio 2012	Julio 2012

 SALUD <small>SECRETARÍA DE SALUD</small>	 MANUAL DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN		PNO FV 06
			Vigencia 3 AÑOS
	CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA		Próx. Rev. Julio 2015
			Página 4
CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS			

5.10 Notificación Espontánea, al método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos

5.11 Número consecutivo de registro: Es el número asignado al reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos, que corresponde al número consecutivo que aparece en los registros del centro y que sirve para su identificación.

5.12 OMS: Organización Mundial de la Salud.

5.13 Reacción Adversa a medicamentos (RAM): Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica" (OMS 1972).

6. RESPONSABILIDADES




6.1 El personal y/o profesional de la salud del centro institucional de Farmacovigilancia debe llevar a cabo la codificación de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

6.2 El responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia, deberá cerciorarse del cumplimiento de este procedimiento normalizado de operación, así como también de su difusión y revisión.

7. DESARROLLO

El procedimiento para llenar la casilla correspondiente al número de folio dentro del formato de registro de sospecha de reacción adversa, el cual es el instrumento utilizado dentro del INNN para su notificación; se describe a continuación:

CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	pQFB MONSERRAT RODRÍGUEZ P.	MCF ROSARIO MORENO S.	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Puesto	SERVICIO SOCIAL	JEFA DEL DÉPTO. DE FARMACIA	DIRECTORA GENERAL
Firma			
Fecha	Julio 2012	Julio 2012	Julio 2012

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD		MANUAL DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN		PNO FV 06
				Vigencia 3 AÑOS
				Próx. Rev. Julio 2015
				Página 5
CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS				

FORMATO DE REGISTRO DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS: Identificar la leyenda "Folio No." (Uso exclusivo de CIFV) y escribir el código que corresponda. Este código consiste en cinco campos, el cual tiene como objetivo la identificación interna de la notificación así como para su posterior envío al CNFV.

Ejemplo: CI/INNN/00001/2012




- 1) CI: Centro Institucional
- 2) INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- 3) 00001: Número consecutivo asignado por el instituto, debe constar de cinco dígitos.
- 4) 2012: Año en que se reporta al CNFV, año en curso.
- 5) En caso de ser un reporte de seguimiento se añade una S y un número:

Ejemplo: CI/INNN/00001/2012/S1

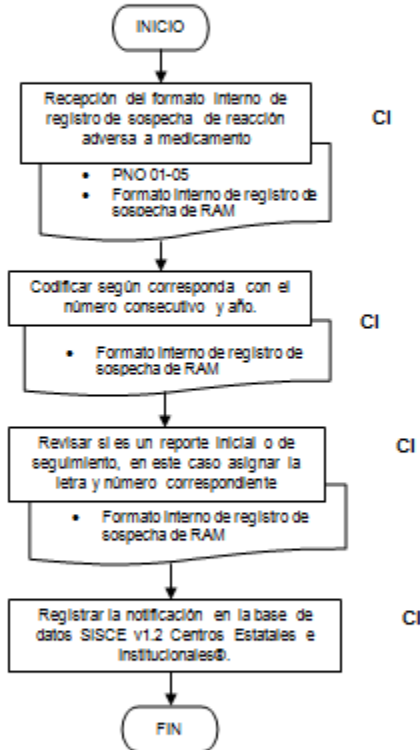
S1: Seguimiento uno; en caso de más seguimientos se agrega número consecutivo, por ejemplo S2, S3, S4...

- 7.1 Recibe el formato interno de notificación de sospecha de reacción adversa con los datos mínimos necesarios, o en su caso recibe otra información ya sea inicial o de seguimiento.
- 7.2 Codificar, es decir, asignar el número notificación consecutivo con la nomenclatura correspondiente.

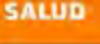


CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	qQFB. MONSERRAT RODRÍGUEZ P.	MCF. ROSARIO MORENO S.	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Puesto	SERVICIO SOCIAL	JEFA DEL DEPTO. DE FARMACIA	DIRECTORA GENERAL
Firma			
Fecha	Julio 2012	Julio 2012	Julio 2012

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD		MANUAL DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN		PNO FV 06
		CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	Vigencia 3 AÑOS Próx Rev. Julio 2015	Página 6
CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS				

8. DIAGRAMA DE FLUJO



CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	pqfb. MONSERRAT RODRÍGUEZ P.	MCF. ROBARIO MORENO S.	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Puesto	SERVICIO SOCIAL	JEFA DEL DEPTO. DE FARMACIA	DIRECTORA GENERAL
Firma			
Fecha	Julio 2012	Julio 2012	Julio 2012

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD	 MANUAL DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN		PNO FV 06
			Vigencia 3 AÑOS Próx. Rev. Julio 2015
CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA			Página 7
CODIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS			

9. HISTÓRICO DE CAMBIOS

No aplica.

10. REFERENCIAS


- 10.1 NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. 15 Noviembre 2004.
- 10.2 Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Sospechas de Reacciones Adversas/Eventos Adversos Espontáneos. Centro Nacional de Farmacovigilancia. COFEPRIS-SSA, México.
- 10.3 PNO 01 Recepción de sospechas de RAM Centro institucional de Farmacovigilancia INNN.
- 10.4 PNO 02 Registro de sospechas de RAM. Centro institucional de Farmacovigilancia INNN.
- 10.5 PNO 03. Llenado del formato interno de sospechas de reacciones adversas. Centro institucional de Farmacovigilancia INNN.
- 10.6 PNO 04. Detección de duplicidad de sospechas de reacciones adversas. Centro institucional de Farmacovigilancia INNN.
- 10.7 PNO 05. Valoración y verificación de los datos de sospechas de reacciones adversas. Centro institucional de Farmacovigilancia INNN.

11. ANEXOS


- 11.1 Formato interno de registro de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (Anexo 1).

CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	DRS. MONSERRAT RODRÍGUEZ P.	MCF. ROSARIO MORENO S.	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Puesto	SERVICIO SOCIAL	JEFA DEL DEPTO. DE FARMACIA	DIRECTORA GENERAL
Firma			
Fecha	Julio 2012	Julio 2012	Julio 2012

5.2 ANEXO 2. FORMATO PARA EL AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS (COFEPRIS)



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



SALUD

No. DE INGRESO (ÚSO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)	No. RUFA
---	----------

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
 LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA.

1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:		
No. DE NOTIFICADOR (En caso de origen)	No. DE NOTIFICACION (genérico)	No. DE NOTIFICACION (específico)

2 DATOS DEL PACIENTE:							
NOMBRE DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD	SEXO	ESTATURA (cm)	PESO (kg)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	HOMBRES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:		
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	_____	
	DÍA MES AÑO	
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)		
_____ _____ _____		
CONSECUENCIAS DEL EVENTO:		
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE: EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO	
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE: NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:		
NOMBRE COMERCIAL	DENOMINACIÓN DESTINADA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	CÓDIGO
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
	INICIO TÉRMINO	
	DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO	
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SE SIMULÓ LA DOSE?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SE SIMULÓ LA DOSE?	¿CUÁNTO? _____	
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	¿CUAL? _____	
¿REAFIRMO LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSEGUIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:								
MEDICAMENTO	DOSES	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
			INICIO		TÉRMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA		MES

6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:		
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio		
7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:		
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL)		TELÉFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el periodo estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME		
LABORATORIO PRODUCTOR		PROFESIONAL
TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO	TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	
ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>	PACIENTE <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>	ORIGEN: HOSPITAL <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.		
(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR.		
(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.		
LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SIRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-385-24-88 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4234.

5.3 MATERIAL DE DIFUSIÓN

5.3.1 MATERIAL DIRIGIDO A PROFESIONALES DE LA SALUD

FARMACOVIGILANCIA EN EL INN

INTRODUCCIÓN

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad. Un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta.

FARMACOVIGILANCIA Y RAM

La **Farmacovigilancia**, es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Se denomina **Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)** a cualquier efecto perjudicial y no intencionado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad, la modificación o restauración de una función fisiológica. Las RAMs se suelen manifestar por un cuadro clínico inespecífico, que muchas veces es indistinguible de los síntomas de la enfermedad de base que se tiene o incluso dar lugar a situaciones aún no descritas.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Entre los sistemas de detección y cuantificación de RAM, el más extendido, es el sistema de notificación voluntaria de sospecha de RAM, realizadas por el profesional de la salud y pacientes. Es la mejor forma de detectar reacciones adversas raras que ocurren luego de la comercialización de un medicamento nuevo o ya conocido.

Así, una RAM es descubierta gracias a una atenta OBSERVACIÓN de los acontecimientos clínicos que presentan los pacientes tratados.

CONCLUSIONES

La Farmacovigilancia, tiene implicaciones importantes en la salud; permite conocer los riesgos de los medicamentos, suministra información y contribuye a mejorar la calidad de los servicios sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACION Y OPERACION DE LA FARMACOVIGILANCIA.

¡NOTIFICA Y PARTICIPA!

Centro Institucional de Farmacovigilancia

Departamento de Farmacia

Ext. 5058 y 4020

farmacovigilanciainnn@yahoo.com.mx

MCF. Rosario Moreno Santamaría

Instituto Nacional de
Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez



Figura 8. Cartel que contiene los conceptos más utilizados en Farmacovigilancia.

Logo of Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, logo of Centro Institucional de Farmacovigilancia INNN, and logo of Gobierno Federal Salud.

NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

-¿Qué es? Es el método empleado en Farmacovigilancia consistente en el REPORTE VOLUNTARIO de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (sRAM).

-¿Quién lo hace? Los profesionales de la salud (médicos, enfermeras, farmacéuticos), pacientes y familiares.

-¿Para qué? Vigilar y procurar la seguridad de los tratamientos.

-¿Qué debo hacer? En caso de detectar alguna sRAM, sólo sigue los siguientes pasos:

1. Localiza el Formato Interno de Registro sRAM
2. Lee el instructivo y llena de forma clara
3. Conserva una copia en el expediente clínico
4. Envíalo al Centro Institucional de Farmacovigilancia

¡Tu participación es importante!

Centro Institucional de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacia
Ext. 5058 y 4020
farmacovigilanciainnn@yahoo.com.mx
MCF. Rosario Moreno Santamaría

Figura 9. Cartel sobre notificación espontánea de sospecha de reacción adversa a medicamentos y pasos a seguir para notificar dentro del INNN.

¿Sabías que?

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos.

Por ello el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía cuenta con un Centro Institucional de Farmacovigilancia.

¿Qué es la Farmacovigilancia?

Es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, o cualquier otro problema relacionado con ellos.



¿Te hizo daño un medicamento?

Si tú o algún familiar han presentado un evento adverso, ¿Sospechas que dicho evento o efecto negativo puede estar relacionado con el medicamento? No dudes en informar a tu médico, enfermera o al personal del Centro Institucional de Farmacovigilancia. Puedes hacerlo también por teléfono o correo electrónico.



RECUERDA

- La notificación voluntaria es la mejor forma de detectar reacciones adversas que ocurren luego de la comercialización de un medicamento nuevo o ya conocido.

¿Qué es una Reacción Adversa a Medicamento?

Una Reacción Adversa a Medicamento (RAM) cualquier efecto perjudicial y no intencionado que ocurre a dosis utilizadas en el hombre, para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, para la modificación o restauración de una función fisiológica.

¿Por qué es importante notificar RAM?

Una RAM puede:

- ❑ Hacer necesaria la hospitalización o prolongar la estancia hospitalaria.
- ❑ Reducir la adherencia al tratamiento.
- ❑ Ocasionar nuevas enfermedades y por tanto nuevos tratamientos.
- ❑ Impactar en la economía familiar y en los recursos hospitalarios.
- ❑ Poner en peligro la vida o causar la muerte.

- Preguntar siempre como debes tomar tu medicamento
- No dudes en acercarte al Centro Institucional de Farmacovigilancia de INNN para cualquier duda que tengas sobre los efectos adversos del medicamento.

Centro Institucional de Farmacovigilancia del INNN
Departamento de Farmacia
Conmutador: 56063822
Ext. 5058

farmacovigilanciainnn@yahoo.com.mx
Responsable:
MCF. Rosario Moreno Santamaría

Los datos son confidenciales



¡Tu participación es útil e importante!

¿Cuál es la función del Centro Institucional de Farmacovigilancia?

- Vigilar y procurar la seguridad de los tratamientos terapéuticos.
- Detectar oportunamente Reacciones Adversas a Medicamentos, describirlas, evaluarlas y prevenirlas.
- Contribuir al uso racional de medicamentos.
- Mejorar la calidad de la atención sanitaria en relación al uso de medicamentos.



Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez



INFORMACIÓN SOBRE FARMACOVIGILANCIA



DIRIGIDO A PROFESIONALES DE LA SALUD

MAYO 2012
CIFV-PS-01-12

Figura 10. Tríptico para presentar el CI y el programa de Farmacovigilancia a médicos y enfermeras, contiene definiciones, la importancia de la notificación y funciones del centro.

5.3.2 MATERIAL DIRIGIDO A PACIENTES Y/O FAMILIARES

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA INN

GOBIERNO FEDERAL SALUD

¿Te hizo daño un medicamento?

Si tu o algún familiar han presentado un evento adverso a un medicamento, no dudes en informar a tu médico o al personal del Centro Institucional de Farmacovigilancia. Puedes hacerlo también por teléfono o correo electrónico.

56 06 38 22 Ext. 5058 y 4020
farmacovigilanciainn@yahoo.com.mx
Departamento de Farmacia

¡TU PARTICIPACIÓN ES IMPORTANTE!

Figura 11. Cartel diseñado para invitar a pacientes y/o familiares a participar dentro del programa permanente de Farmacovigilancia del INN.

¿Sabías que?

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos.

Por ello, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía cuenta con un Centro Institucional de Farmacovigilancia.

Y,

¿Qué es la Farmacovigilancia?

La Organización Mundial de la Salud, define «Farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades relativas a:

- Detección
 - Evaluación
 - Comprensión
 - y Prevención
- de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.



¿Te hizo daño un medicamento?

Si tú o algún familiar han presentado un evento adverso, ¿Sospechas que dicho evento o efecto negativo puede estar relacionado con el medicamento? No dudes en informar a tu médico, enfermera o al personal del Centro Institucional de Farmacovigilancia.

Centro Institucional de Farmacovigilancia del INNN

Departamento de Farmacia
56 06 38 22 Ext. 5058

farmacovigilanciainnn@yahoo.com.mx

Responsable:

MCF. Rosario Moreno Santamaría

Los datos son confidenciales



¡TU PARTICIPACIÓN ES ÚTIL E IMPORTANTE!

¿Cuál es la función del Centro Institucional de Farmacovigilancia?

- Vigilar y procurar la seguridad de los tratamientos terapéuticos.
- Recibir las notificaciones de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos, en forma oportuna, y realizar acciones para prevenirlas.
- Mejorar la calidad de la atención sanitaria en relación al uso de medicamentos.

IMPORTANTE

- Pregunta siempre como debes tomar tu medicamento.
- No dudes en acercarte al Centro Institucional de Farmacovigilancia de INNN ante cualquier duda que tengas sobre los efectos adversos del medicamento.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez



INFORMACIÓN SOBRE FARMACOVIGILANCIA

DIRIGIDA A PACIENTES



MAYO 2012

CIFV-PAC-01-12

Figura 12. Díptico dirigido a pacientes y/o familiares con la información más relevante acerca de Farmacovigilancia.

6 REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *WHO*. [En línea] 2 de Noviembre de 2012. <http://www.who.int/es/>.
2. OMS. *Medicamentos y reacciones adversas. Nota descriptiva N.º 293*. [En línea] octubre de 2008. [Citado el: 19 de septiembre de 2012.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/>.
- 3.. **Hernández SM, Juárez OH.** *Farmacovigilancia en pediatría*, Acta Pediatr, Mex, 2010, Vol. 31(5), págs. 227-232.
4. **Hernández S, Rodríguez B, Jasso G** *Farmacovigilancia IV: La experiencia Institucional*, Rev Med IMSS, Mex, 2005 Vol. 43(2), págs. 257-266.
5. OMS. *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Organización Mundial de la Salud Ginebra Perspectivas políticas de la OMS sobre Medicamentos, octubre de 2004.
6. World Health Organization. *The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medical products*, WHO Collaborating Centre for International Monitoring, 2002.
7. **Rodríguez B, García V, Giral B, Hernández , Jasso G** *Farmacovigilancia I. El Inicio*, Rev Méd IMSS, Mex, 2004 Vol. 42, págs. 327–329.
8. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. *The WHO programme*. [En línea] <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98078&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322>.
9. *NOM-220-SSA1-2002: Norma Oficial Mexicana “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México*. México : s.n.
10. **Edwards IR, Biriell C** .*Harmonization in Pharmacovigilance*, Drug safety, 1994 Vol. 10(2), págs. 93-102.

11. **Rodríguez BL, García VJ, Giral BC, Henández SD, Jasso GL** .*Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos*, Rev Med IMSS,Mex, 2004 Vol. 42(5), págs. 419-423.
12. **Laporte JR**. *Reacciones adversas a medicamentos y Farmacovigilancia*. Barcelona : Medicina Clínica, 1989.
13. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, REAL DECRETO 1344/2007, DE 11 DE OCTUBRE, POR EL QUE SE REGULA LA FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. *BOE núm. 262*. Noviembre de 2007,1982.
14. PAO. Organización Panamericana de la Salud. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Washington, DC, Diciembre de 2010. Red PARF Documento Técnico No. 5.
15. **Laporte JR, Tognoni G**. *Principios de epidemiología del medicamento*. segunda. Barcelona : Masson Salvat medicina.
16. **Gómez MG**. *Fundamentos básicos en Farmacovigilancia*. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud-Escuela de Medicina.Instituto de Proyección regional y educación a distancia., 2009.
- 17.Secretaría de Salud. *Modelo nacional de farmacia hospitalaria* . 2009.
18. Organización Mundial de la Salud. *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2001.
19. **Castro PL, Gómez OL**. *Farmacovigilancia en México de la teoría a la práctica*. Primera edición. Estado de México : Universidad Autónoma del Estado de México, 2010.
20. COFEPRIS. *FARMACOVIGILANCIA*. [En línea] 2012. [Citado el: 2 de Septiembre de 2012.] http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/antecedentes_farmaco.

REFERENCIAS

21. Programa Permanente de Farmacovigilancia. Centro Nacional de Farmacovigilancia. *INFORME 2008-2012 SOBRE NOTIFICACIONES RECIBIDAS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA*. México : COFEPRIS, SSA, 2012.
22. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación 7 de mayo de 1997. y sus reformas y adiciones hasta el 19 de enero de 2004.
23. Reglamento de insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación 4 de febrero de 1998. y su reforma del 19 de septiembre de 2003.
24. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.- México: Diario Oficial de la Federación, 13 de abril de 2004.
25. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2011, Instalación y operación de la farmacovigilancia. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5238160&fecha=08/03/2012.
26. *Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Sospechas de Reacciones Adversas*, Centro Nacional de Farmacovigilancia. COFEPRIS-SSA, México.
27. *Estándares para la certificación de hospitales 2012. Vigentes a partir del 1 de Abril de 2012*, Consejo de Salubridad General., 2012.
28. EMA. *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products form Human Use*. 2007. Vol. 9A. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm> .
29. FDA/ICH. *Pharmacovigilance Planning E2E*. Abril de 2005.
30. TRUVEN HEALTH ANALYTICS MICROMEDEX . [En línea] <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
31. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios . [En línea] <http://www.aemps.gob.es/>.
32. The Annals of Pharmacotherapy. [En línea] <http://www.theannals.com/>.

33. **Smith M, Wertheimer A.** *Aspectos sociales y conductuales de la atención farmacéutica.* [trad.] Martínez A, Fábregas PJ Krazov JJ. Primera edición en español 2012. Content Ed Net International Medical Publishing solutions , 1996.
34. **Ribeiro VI, Santos C, Costa PA.** *Using informatics to promote spontaneous adverse drug.* European Journal of Integrative Medicine. Porto, Portugal , 2012.
35. **Clarkson A, et al.** *A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions.* Arch Dis Child, 2001, Vol. 84, págs. 337-339.
36. **Wiktorowicz M. et al.** *Pharmacovigilance in Europe and North America: Divergent approaches,* Social Science & Medicine, 2012, Vol. 75, págs. 165-170.
37. **Rodríguez B, García V, Giral B, Hernández S, Jasso G.** *Farmacovigilancia III. La experiencia Internacional.* Revista Médica del IMSS , Mex, 2005, Vol. 43, págs. 131-140.
38. **Bäckström M, et al.** *A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions-a way of dealing with an old problem.* Eur J Clin Pharmacol, 2006, Vol. 62, págs. 381-385.
39. **Feely J, et al.** *Stimulating reporting of adverse drug reactions by using a fee,* BMJ, 1900..
40. *Patient Stimulating Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions by a Patient Directed Incentive.* 10, 2003, Drug Safety, Vol. 26, págs. 741-742.
41. **Biagi C, et al.** *Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region).* Eur J Clin Pharmacol, 2012, pág. en prensa.
42. **Johansson ML, et al.** *Effects of e-mails containing ADR information and a current case report on ADR reporting rate and quality of reports.* Eur J Clin Pharmacol, 2009, Vol. 65, págs. 511-514.

43. **Pedrós C, et al.** *An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain.*, Drug Saf, 2009, Vol. 32, págs. 77-83.
44. **Castel JM, et al.** *Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads.* Drug Safety, 2003, Vol. 26(14), págs. 1049-1055.
45. **Torvi J., Hunashal R.** *Pharmacovigilance.* International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2011, Vol. 4(2)
46. **Ribeiro VI, Herdeirob T., Figueirasc A. , Polo´nia J.** *Strategies for increasing spontaneous Adverse Drug Reaction reporting rates among Portuguese pharmacists.* European Journal of Integrative Medicine , 2009, págs. 223-260.
47. **Hernández SA, Vega ME, HojoyTM.** *Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.* Dermatol Rev, Mex, 2011 Vol. 55(6), págs. 327-333.
48. INEGI. [En línea] <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx?e=9>.
49. **Bermúdez IB, Real N, Acosta JR, Rodríguez A .** *Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos.*, Revista cubana de Farmacia, Cuba, 1999, Vol. 33(2), págs. 111-115.
50. WHO. *International Drug Monitoring. The role of hospital.* Technical report series No. 425. [En línea] 1996.
51. **Vlad DC.** *Multimodal mangement of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy.* J Gastrointestin liver, 2009 Vol. 18(3), págs. 279-284.
52. **Bucşa C, et al.** *How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients.* Eur J Intern Med, 2012 En prensa. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.09.011>.

REFERENCIAS

53. **Carranza MJ.** *Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados*. Medicina Interna de México, Mex, Noviembre- Diciembre de 2005 Vol. 21(6).
54. **Jayarama N, Ahiju KS, Prabhakar K.** *Adverse drug reactions in adults leading to emergency department visits*. Int J Pharm Pharm Sci, Julio de 2012, Vol. 4(supl 4) págs. 642-646.
55. OMS. *Medicamentos: uso racional de los medicamentos. Nota descriptiva N.º 338*. [En línea] Mayo de 2010. [Citado el: 3 de Septiembre de 2012.] www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html].
56. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.