



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

NOMBRE: Alcántara Acevedo Lucia Guadalupe

NÚMERO DE CUENTA: 30205067-7

GENERACIÓN: 2006

AÑO EN QUE TERMINÓ LA CARRERA: 2010

ORIENTACIÓN DE LA CARRERA: Farmacia Industrial

TÍTULO DEL PROYECTO: Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010.

ÁREA ESPECÍFICA DEL PROYECTO: Experimental

DIRECTOR DE TESIS: Q. María del Carmen Soledad Becerril Martínez

ASESOR: Dra. Patricia Parra Cervantes

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL TRABAJO EXPERIMENTAL: Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

OPCIÓN DE TITULACIÓN: TESIS EXPERIMENTAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada en primer lugar a **Dios** por la dicha de haberme dado salud, inteligencia, sabiduría y cuidarme siempre.

Dedicada a mis abuelitas: *Guadalupe Hernández* y *Lucia Paz*, y porque en una fase de mi vida ustedes formaron parte de mi educación y formación. Además de tener y formar los mejores hijos del mundo, por enseñarles a amar, respetar y apoyarse en todo momento.

La dedicatoria especial de esta tesis es para los mejores pilares de mi vida, mi madre: *Rosa Acevedo Hernández* y mi padre: *Diego Alcántara Paz*. Pues gracias su entereza, lucha, entrega, dedicación, apoyo y amor incondicional, hoy cumpla mi meta y cumpla el sueño de mis padres. Soy muy feliz por tenerlos. Gracias Dios por darles la paciencia y la inteligencia suficiente para poder guiarme y no desistir de mi meta, gracias por los buenos momentos, por nuestras carencias, por nuestros problemas, por nuestro estrés, por nuestros enojos, por nuestras preocupaciones y sobre todo por mantenernos ante todo esto unidos. Pues gracias a ello tengo un gran ejemplo a seguir y de luchar siempre por lo que deseamos a pesar de las tempestades.

También quiero dedicársela a mis hermanos: *Diego Salvador Alcántara Acevedo* y *Alma Angélica Alcántara Acevedo*, que son sin duda la parte más divertida de mi vida y que gracias a ellos lucha y luchaba por demostrarles que todo se puede en esta vida y espero haberlo logrado hermanos, así que este también es para ustedes por su paciencia y apoyo cuando estaba a punto de darme por vencida.

**GRACIAS DIOS Y GRACIAS FAMILIA POR FORMAR PARTE DE ESTA META
Y DE VER HECHO REALIDAD UN SUEÑO
“ LOS AMO ”**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por tus bendiciones diarias, por llenarme de sabiduría, inteligencia, salud y amor para seguir día a día y lograr convertirme en QFB.

A LA Q. Ma. CARMEN BECERRIL

Por darme la oportunidad de realizar este proyecto.

AL QFB, M en C., Abogado, CESAR ALIK PEDRAJO ZENTENO

Por brindarme el apoyo y herramientas necesarias para llevar a cabo este trabajo, por su paciencia y tiempo invertido en que aprendiera y diera un trabajo de calidad. Por su amistad y enseñanzas no solo en cuestión profesional si no también personal.

A Dra. PATRICIA PARRA y Dr. RAMON SOTO

Por contribuir en esta etapa de mi vida, con su apoyo en cuestión de revisor y asesora. Gracias por su interés en que concluyera esta etapa y por sus consejos, apoyo, aprecio y cariño.

A Dra. BEATRIZ ESPINOSA y Dra. MARTHA SANCHEZ

Por su apoyo, tiempo y gran contribución en la revisión de este trabajo, mil gracias por su interés y ayuda para entregar y dar un trabajo de calidad como de todo buen zaragozano.

A Maryfer, Karen, Viri, Gie Bele, Marisol, Marian, Cristóbal, Julio, Miguel e Iván

Gracias a su amistad incondicional, la carrera se tornaba divertida y superábamos cualquier obstáculo y las vivencias y experiencias son los mejores recuerdos que tengo y que contribuyeron en mi para seguir adelante. Los adoro!!!!

A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA.

Por abrirme las puertas y acogerme en ella durante 5 años, por darme las mejores lecciones de vida, por prepararme profesionalmente, por sus instalaciones, por sus profesores, por todos sus recursos y sobre todo por conocer una gran familia zaragozana que deja una gran huella imborrable en mí.

INDICE.

Introducción	1
Marco Teórico	3
Farmacovigilancia	5
Inicio de la Farmacovigilancia	6
Participantes en Farmacovigilancia	8
Farmacovigilancia en México	10
Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)	11
Las funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia	11
Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	12
Clasificación de RAM	13
Programas de Vigilancia.	16
Calidad de la Información.	21
Causalidad en Farmacovigilancia.	23
Tipos de Causalidad.	24
Valoración de la Causalidad.	25
¿Qué es un algoritmo?	26

Tipos de Algoritmos	27
Algoritmo de Naranja	29
Algoritmo de la FDA	32
Algoritmo de la OMS	33
Planteamiento del Problema	36
Objetivo General	37
Objetivos Específicos	37
Hipótesis	38
Diseño experimental	39
Metodología	40
Diagrama de Flujo	41
Resultados	42
Discusión	47
Conclusiones	52
Recomendaciones	53
Referencias	54
Anexos	57

INTRODUCCIÓN

El campo de la seguridad de los medicamentos está adquiriendo mayor importancia últimamente, tanto que, revistas científicas publican artículos sobre las reacciones adversas que los distintos medicamentos presentan, lo cual ha generado inquietudes entre los pacientes y los profesionales de la salud sobre el uso de estos medicamentos provocando así que el paciente deje de tomar la medicación prescrita, lo cual puede conducir a una situación aún más grave, que va desde una complicación médica hasta la muerte.

En países como España, Colombia y Argentina, la importancia de los pacientes como fuente de información sobre reacciones adversas ha sido reconocida. Los pacientes tienen la opción de reportar reacciones adversas a través de un sistema de notificación espontánea, que se realiza por vía telefónica o electrónica.

Esto provocó que en todo el mundo se crearan programas para la recepción y evaluación de las notificaciones espontáneas de las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM) para determinar su gravedad y causalidad. Dentro de estos programas se utilizan algoritmos que se aplican para evaluar las notificaciones y así determinar la causalidad de la RAM.

Existe una gran diversidad de algoritmos empleados para determinar causalidad, algunos muy sencillos de evaluar como el algoritmo propuesto por la FDA y otros muy complejos en su evaluación como lo es el algoritmo de Kramer, ya que necesitan una gran cantidad de datos para poder ser evaluada. Cada nación utiliza el algoritmo que se adecua más a sus criterios, normas y legislación; ya que no existe un algoritmo específico y universal, aplicable a todos los casos y naciones.

México cuenta como órgano regulador a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), en la cual se encuentra el Centro Nacional de Farmacovigilancia, la cual emplea como método de evaluación de las notificaciones de sospecha de RAM el algoritmo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a que la información que contienen estas notificaciones cumplen con los criterios de este algoritmo y facilita su evaluación.

Debido a la diversidad de los algoritmos y a la calidad de la información con que se reciben las notificaciones de sospecha de reacciones adversas, se pretende comprobar si existe una diferencia en la determinación de la causalidad de la RAM al evaluarla con diferentes algoritmos y además determinar cuál de estos algoritmos se adecua y proporciona información más certera sobre la causalidad de las RAM.

MARCO TEÓRICO

Cuando se intenta usar un principio activo nuevo como terapia para la recuperación de una enfermedad en los humanos, primero debe demostrarse la eficacia e inocuidad del mismo. Si se supera esta etapa, se pasa a la investigación clínica, la cual se ejecuta en humanos y comprende cuatro fases que se pueden observar de forma gráfica en la figura 1 y que son cuidadosamente planeadas y se describen a continuación:

Fase I.- El medicamento se estudia en un número reducido de voluntarios sanos con el objetivo de obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, los participantes están bajo estricto control clínico y en algunos casos se pueden detectar efectos indeseables.

Fase II.- Estudia los efectos de la administración del nuevo medicamento en número reducido de enfermos cuidadosamente seleccionados. Se valora la acción terapéutica y la dosis óptima, se evalúan los efectos indeseables que pueden aparecer, si son graves o aparecen en un número elevado de pacientes se suspende el estudio clínico del medicamento.

Fase III o ensayo clínico controlado.- Se realizan estudios más amplios, los pacientes participa en ensayos clínicos controlados prospectivos para evaluar los efectos terapéuticos del medicamento en estudio. También se valoran los efectos adversos. Debido al elevado costo de todo el proceso de desarrollo de una nueva molécula, se estudia un reducido número de pacientes (1000 a 4000) y durante un periodo de tiempo limitado. De este modo se podrían detectar reacciones adversas que se presentan con una alta frecuencia y que aparecen en periodos de administración del medicamento relativamente cortos. En el ensayo clínico controlado en general, se excluyen determinados sectores de la población como embarazadas, niños y ancianos que podrían potencialmente recibir el medicamento una vez comercializado. El objetivo final del desarrollo de un nuevo

medicamento es obtener la aprobación por las autoridades sanitarias, el registro y la comercialización.

La fase IV.- Una vez que las autoridades sanitarias de un país aprueban al nuevo fármaco, este puede ser comercializado. Los estudios de fase IV o post-comercialización son importantes para la detección precoz de reacciones adversas previamente desconocidos. Los estudios de Farmacovigilancia, también llamados de post-comercialización o de fase IV, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en etapas previas de control y evaluación del medicamento. Toda la información recopilada por el patrocinador durante esta fase, debe ser transmitida a las agencias regulatorias. El análisis de esta información sobre la identificación de importantes efectos adversos (Farmacovigilancia), puede limitar el uso del nuevo medicamento a un grupo de pacientes particulares, o definitivamente retirarlo del mercado.¹

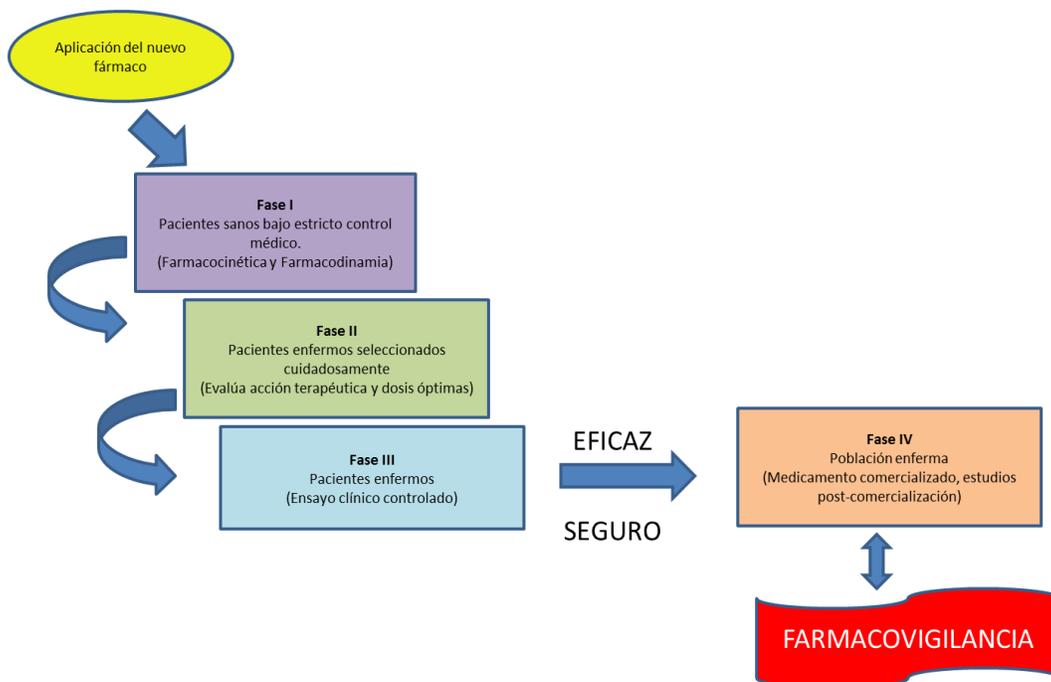


Figura 1. Las 4 fases secuenciales reconocidas en los estudios clínicos de nuevos medicamentos.

Farmacovigilancia.

Es 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 sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los paciente. ⁴

Hasta hace pocos años la Vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía la Farmacovigilancia debido a que no era importante el saber que era lo que ocurría con el medicamento después de ser comercializado, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un Programa Nacional de Farmacovigilancia, para tener información acerca de la seguridad de los diversos medicamentos que son comercializados en él país. Por otra parte la Farmacovigilancia debe procurar realizar la evaluación de los riesgos en circunstancias cambiantes como lo es el tipo de población, la edad, el sexo, el tipo de enfermedades que tiene y que tipo de medicamentos esta consumiendo.

La Farmacovigilancia tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos durante su utilización. Para contribuir a mejorar la farmacoterapia en la población, así como para obtener una optimización de los recursos económicos tanto del sector público como del privado. Es una clase de faro siempre emitiendo señales de valor para un uso racional y seguro de los medicamentos. ⁵

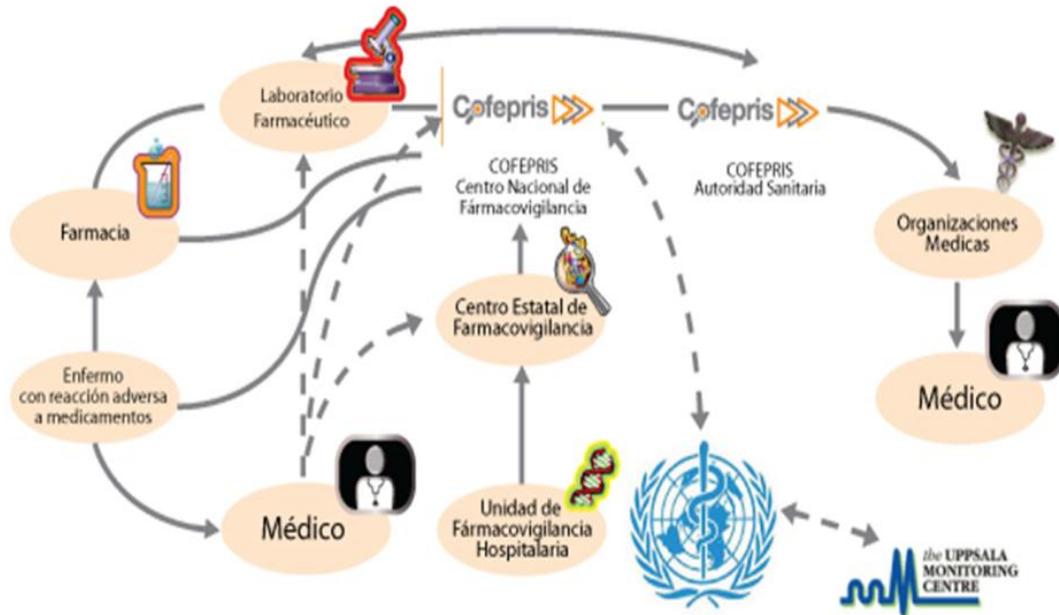


Figura 2. Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia.

Fuente: <http://www.cofepris.gob.mx> Consultada: 15-Ago-12

Inicio de la Farmacovigilancia.

La primera acción de control de alimentos ocurre en EE.UU, en 1906 debido a la adulteración de alimentos por no existir un control en la cantidad de sal que se utilizaba para la conservación de los mismos. El gobierno retira, estos alimentos, tomándose así una de las primeras acciones gubernamentales al respecto.

En 1937 más de 100 personas fallecen por falla renal a consecuencia del uso de un elixir de sulfonamida diluido con dietilenglicol producido por la compañía *Massengyl* de EE.UU., estos hechos originaron que en 1938 la *Food Drug and Cosmetic Act, Food and Drug Administration (FDA)* pasen a controlar la toxicidad de los medicamentos en etapas previas a su comercialización, sin exigirse todavía pruebas de eficacia de los mismos.

En los años 1950 comienza a estudiarse los casos de anemia aplásica por cloranfenicol, y en 1952 se publica el primer libro sobre reacciones adversas de medicamentos.

En dicho año la Asociación Médica Americana (AMA) y el *Council on Pharmacy and Chemistry* establecen el primer registro oficial de efectos adversos de medicamentos, recolectando los casos de discrasias sanguíneas.

En 1960 la FDA comienza a recolectar datos de efectos adversos de medicamentos y patrocina el programa de monitoreo en hospitales. El hospital *Johns Hopkins* el programa *Boston Collaborative Drug Surveillance* desarrolla estudios de efectos adversos a corto plazo de fármacos.

La talidomida, un hipnótico, fue aprobada en 1957, no se conocían efectos adversos relacionados con este medicamento. Pero en 1961 se comprobó un aumento de la incidencia de una malformación congénita de los miembros conocida como focomelia. Estudios epidemiológicos demostraron que este aumento estaba en relación con la exposición al medicamento durante la vida intrauterina.

En 1962, después de la experiencia de la talidomida, se establece en EE.UU. la enmienda Kefauvers-Harris, que da los requerimientos para la aprobación de un medicamento, mediante estudios pre-clínicos, farmacológicos y toxicológicos, antes de su uso en humanos.

En 1968 se establece un comité de seguridad en medicina y posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una oficina de recolección de datos. En 1968, en el Reino Unido se establece el Comité de seguridad de medicamentos.

La FDA determina las normas para nuevos medicamentos (*Investigational New Drug Application*, IND) requiriendo estudios aleatorizados de eficacia antes de su comercialización. Se efectuó además una revisión de fármacos aprobados entre 1938 hasta 1962.

De esta manera, los mismos efectos adversos de los medicamentos han generado una forma de regulación, creándose por necesidad los sistemas de control para asegurar idoneidad y calidad de los medicamentos.

Con el fin de prevenir desastres similares a los provocados por la talidomida, en todo el mundo se creó la farmacovigilancia, con el objetivo de regular y vigilar la seguridad de los medicamentos.²

Participantes en Farmacovigilancia.

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos.

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias que trabajan sobre el tema. El éxito en esta empresa, al igual que el desarrollo y auge futuros de la disciplina, dependerán ante todo de que exista una voluntad permanente de colaboración.

Los responsables en este terreno deben trabajar concertadamente para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas, que no dejan de acrecentarse, del gran público y de los administradores sanitarios, planificadores, políticos y profesionales de la salud. Sin embargo, hay pocas posibilidades de que ello ocurra a falta de mecanismos sólidos e integrados

Farmacovigilancia en México.

México cuenta con la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); la cual tiene como:

MISIÓN:

“Proteger a la población contra riesgos por consumo o uso de agua, alimentos, bebidas, aseo, nutrientes vegetales, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas y otros productos, sustancias o agentes físicos, químicos o biológicos presentes en el medio ambiente o en el trabajo y mensajes publicitarios cuyos productos anunciados puedan alterar su salud.”

VISIÓN:

México tendrá una autoridad nacional para la protección contra riesgos sanitarios confiable y eficaz, destacada por su capacidad técnica, operativa y regulatoria así como por su compromiso con el desarrollo humano y profesional de su personal.

La COFEPRIS establecerá e implementará políticas, programas y proyectos al nivel de la mejor práctica internacional, en coordinación efectiva con los diferentes actores del ámbito público, privado y social, para prevenir y atender los riesgos sanitarios, contribuyendo así a la salud de la población.³

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)

A partir del 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuya objetivo es:

- ❖ *Recibir informes sobre la detección de Sospechas de RAM, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los Laboratorios Productores, valorarlas, evaluarlas y retroalimentar la información.*

Las funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia son los siguientes:

- Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el Programa Permanente de Farmacovigilancia.
- Actuar como Centro de referencia en materia de Farmacovigilancia.
- Recibir, valorar, evaluar, procesar y emitir la información sobre las sospechas de RAM que son recibidas.
- Crear estadísticas nacionales.
- Coordinar estudios farmacoepidemiológicos destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos.
- Organizar reuniones en hospitales, academias y asociaciones profesionales, explicando los principios y demandas de la Farmacovigilancia y la importancia de la notificación.
- Promover la importancia de la notificación de informes de reacciones adversas a través de revistas médicas y otras publicaciones profesionales.
- Emitir la información sobre reacciones adversas al centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la vigilancia de los medicamentos.³

Reacción Adversa Medicamentosa (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.⁴

La información sobre las 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.

Diversos autores realizaron un estudio para analizar las causas de admisión de pacientes a los hospitales y los resultados indican que del 1 al 15% de los casos ingresan por alguna patología y del 10 al 18% determinan que los pacientes que ingresan a un hospital, lo hacen como resultado de una RAM. Además, parece ser que la manifestación de una RAM es la causa de una de cada 40 consultas en la práctica general.

El problema de las RAM's no es nuevo, solo la atención a está es reciente y ha cambiado de ser un tema sin importancia, hasta ser considerado ahora uno de los puntos considerados para la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Este reconocimiento e importancia puede ser verificado por el aumento de publicaciones en referencia a enfermedades iatrogénicas, tanto en libros como en artículos de revistas médicas, incluso, se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a reacciones no deseadas de los medicamentos.

Muchas de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco a través de ensayos clínicos controlados; esto debido a que la población que consumen los medicamentos es diferente de la población sometida al ensayo clínico en características tales como: edad, sexo, enfermedades, etc.

Asimismo, debemos recordar que cuando los medicamentos son registrados, solo se han probado en algunos miles de pacientes.¹⁰

Clasificación de los Tipos de RAM

Existen muchas clasificaciones de reacciones adversas de acuerdo con su causalidad pero aquí se mencionará la que establecen Rawlins y Thompson.

Ellos la dividen en reacciones de tipo A (tipo I) y las reacciones de tipo B (tipo II) cuya denominación en inglés es bizarra, son poco frecuentes y suelen ser graves.

RAM tipo A- Dosis Dependientes:

Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Por ejemplo la bradicardia producida por betabloqueadores, la hipoglucemia producida por insulina o la hemorragia gástrica producida por antiinflamatorios no esteroideos

Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto citotóxico o simplemente a una extensión del efecto farmacológico por una sobredosis relativa debida a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas.

El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes, las cuales son reproducibles en animales de experimentación, se pueden predecir y se pueden evitar.

La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

RAM tipo B - Dosis Independientes:

Son reacciones anómalas que no son esperadas a partir de las propiedades farmacológicas del medicamento, administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente.

Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente, por ejemplo la hipertermia maligna por anestésicos y las reacciones de hipersensibilidad alérgica. Son difíciles de estudiar en animales de experimentación, son efectos independientes de la dosis. Casi siempre son impredecibles, se puede suponer que cierto porcentaje de pacientes son alérgicos a penicilina, pero no se sabe *quién o cuándo* se puede producir la reacción.

Son difíciles de evitar. También se pueden producir, al igual que las de tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas.¹¹

Diagnóstico de las Reacciones Adversas.

La codificación de las reacciones adversas se realizó de acuerdo al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary) que contienen la terminología para codificar la información clínica en relación a la terapéutica con fármacos.

Comprende aproximadamente 5800 términos preferentes que son los que se utilizaran para describir las reacciones notificadas. Se agrupan en términos de “alto nivel” que comprenden 30 aparatos o sistemas como: piel, músculo esquelético, hepatobiliar, etc. ¹¹

Criterios de respuesta.

Reacción Adversa: Cualquier acontecimiento médico no deseado que se presenta durante el tratamiento con un medicamento y que tiene relación causal con este.

Reacción Adversa Conocida: Aquella que se obtiene a partir de las notificaciones de la literatura científica de los estudios farmacoepidemiológicos y farmacológicos así como de la descrita en la información para prescribir.

Reacción Adversa No Conocida: Cuando no se indica en ninguna de las fuentes descritas anteriormente.

Reacción Adversa de Acuerdo a Gravedad.

Reacción Adversa Leve: Se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, ni prolonga la hospitalización.

Reacción Adversa Moderada: Interfiere con las actividades habituales, (pudiendo provocar bajas labores o escolares) sin amenazar directamente la vida del enfermo, requiere cambios en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente suspensión del fármaco causante de la reacción.

Reacción Adversa Grave: Constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa, pueden requerir hospitalización.

Reacción Adversa Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.¹²

Programas de Vigilancia.

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

Una Farmacovigilancia efectiva puede ser capaz de detectar, oportunamente, problemas potenciales entre productos intercambiables.

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

Por todo lo anterior, y a pesar de las dificultades mencionadas, se estableció en nuestro país un Programa Permanente de Farmacovigilancia para evaluar el producto una vez que ha salido al mercado, compensar las limitaciones mencionadas y proporcionar un mecanismo activo para confirmar, en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos.

El fin de establecer un Programa de Farmacovigilancia, es el de procurar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos y está basado, en estudios farmacoepidemiológicos (Farmacovigilancia intensiva) y en el análisis de los reportes periódicos de seguridad. El Programa abarca a medicamentos alopáticos,

herbolarios y homeopáticos, remedios herbolarios, vacunas y dispositivos médicos (tecnología de vigilancia), y tiene como objetivos fundamentales:

- ❖ Lograr la detección lo más oportunamente posible de las RAMs y prioritariamente de aquellas que presentan mayor gravedad. Hay que prestar especial atención a los medicamentos recientemente introducidos, para ampliar la información disponible sobre su relación *eficacia/seguridad*.
- ❖ Describir las nuevas RAMs que pueden detectarse y evaluar su gravedad y significancia clínica.
- ❖ Confirmar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el medicamento.
- ❖ Establecer la incidencia de las RAMs, es decir, la frecuencia real con que se producen, como factor fundamental para evaluar objetivamente la seguridad de un medicamento.
- ❖ Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de RAMs, tales como, edad y sexo del paciente, polifarmacia, así como determinadas enfermedades. Actualmente existe un interés creciente hacia el estudio de los factores genéticos, que pueden influir en la aparición de las reacciones adversas.
- ❖ Impulsar la formación e información en materia de RAMs, dirigidas a los profesionales sanitarios, en general. En determinados aspectos, estas actividades han de extenderse también a los pacientes, puesto que su colaboración es útil en la detección de las reacciones adversas, porque el incumplimiento de las pautas terapéuticas prescritas, incluyendo en este aspecto la automedicación, puede influir en la aparición de reacciones adversas.
- ❖ Adoptar medidas encaminadas al tratamiento farmacológico eficaz y a la posible prevención de las RAMs, que en definitiva es el objetivo al que van encaminados todos los anteriores.¹³

Además, tenemos que considerar que las RAM's causan un importante número de internamientos o una prolongación de la estancia hospitalaria en las internaciones previas, o la necesidad de estudios y otros tratamientos que ocasionen un gasto adicional a los sistemas de salud.

Los métodos generales que se pueden llevar a cabo se establecen en base a las características y necesidades de este, como son:

1.-Sistema de notificación voluntaria: se basa en la notificación voluntaria por parte de los profesionales de la salud, de las sospechas de RAMs, detectadas en su práctica diaria. Sin embargo, la contribución de los profesionales de la salud, a los sistemas de notificación voluntaria, es muy pequeña, si se toma en cuenta el número y gravedad de las reacciones adversas que se observan en pacientes hospitalizados.

2.-Sistema de Farmacovigilancia Intensiva: Estos se basan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos en grupos bien definidos de la población. Y pueden dividirse en dos grupos:

- a) *Sistemas centrados en el medicamento*: en donde se recolecta información de todos los pacientes, de una población definida a quienes se les administra un determinado medicamento o grupo de medicamentos, con el objeto de registrar toda reacción adversa ya conocida, presunta o insospechada.
- b) *Sistemas centrados en el paciente*: se basan en la elección de un grupo de pacientes y el registro de todos los medicamentos que se les administran así como de cualquier reacción adversa que se produzca.

3.- Estudio epidemiológico: estos tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAMs y el uso de un medicamento. Los hay de dos tipos:

- a) *Los estudios de cohorte*: éstos son de carácter observacional y analítico, permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento.
- b) *Los estudios de caso y control*: donde se identifican pacientes con una reacción adversa y se comparan con controles, que son parecidos en otros aspectos, pero que no obedecen a la reacción adversa.¹²

4.- Notificación espontánea: es la detección temprana de señales de reacciones adversas conocidas, nuevas, raras y graves. Este sistema permite a los médicos y cada vez con más frecuencia a los farmacéuticos y a los pacientes que informen sobre la sospecha de reacciones adversas a un centro de Farmacovigilancia. Estas notificaciones también son utilizadas por la industria farmacéutica para recopilar información sobre sus medicamentos y para controlar todos los medicamentos en el mercado a lo largo de su ciclo de vida a un costo relativamente bajo.¹³

La notificación espontánea sistematizada de sospechas de reacciones adversa por parte de los profesionales sanitarios se ha considerado como el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos.

Este tipo de sistema es el empleado en el CNFV, el cual cuenta con un formato especificado y con un instructivo de llenado, donde se indica los requerimientos mínimos necesarios para aceptar dicha notificación, que si se difundiera con mayor frecuencia, la población ayudaría en el llenado y en el reporte de las notificaciones. Anexo 1.

La finalidad de este sistema es:

- a) Facilitar al profesional la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes.
- b) Recoger y validar dicha información.
- c) Registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de “señales”.³

Cuadro 1. Ventajas y Limitaciones de la Notificación Espontánea.

VENTAJAS	LIMITACIONES
Método sencillo Abarca a toda la población. Rapidez en la detección. Abarca a todos los medicamentos desde el comienzo de su comercialización. No interfiere con los hábitos de prescripción. Permite detectar reacciones adversas poco frecuentes.	Infra notificación. La principal consecuencia es la disminución de la sensibilidad. No permite cuantificar incidencias. La tasa de notificación no es constante. Difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada. Sesgo de selección. Medicamentos nuevos.

La calidad con la que estas notificaciones llegan al CNFV, se basa y clasifica con lo dispuesto en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.

Calidad de la Información.

Es la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa. Se evalúa de acuerdo a 4 categorías:

- ❖ **Grado 0.-** Cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.
- ❖ **Grado 1.-** Cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
- ❖ **Grado 2.-** Cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.
- ❖ **Grado 3.-** Cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).⁴

La justificación fundamental de la necesidad de establecer un programa de Farmacovigilancia, radica en la obligación evidente de ver por la seguridad de la terapéutica farmacológica, además de buscar su mayor eficacia y el hecho real de que determinadas RAMs, no pueden detectarse ni en los estudios pre-clínicos en animales ni en los ensayos clínicos de fase II y III.

Es muy importante tomar en cuenta que durante las fases de investigación clínica solo un número pequeño y exclusivo de pacientes son expuestos al tratamiento (2000-5000) por lo que no es extraño pensar que aquellas reacciones adversas de incidencia intermedia o baja, las que tienen un largo periodo de latencia, las que ocurren tras tratamientos crónicos o aquellas que aparecen en grupos específicos de pacientes, no sean detectadas durante el desarrollo de estos estudios previo a la comercialización.

Un programa de Farmacovigilancia, puede justificarse sobre la base de mejorar el cuidado presente y futuro del paciente, se ha demostrado que la monitorización de RAMs, disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, mejora el cuidado individual del paciente. Además mediante la detección y notificación de RAMs raras e inusuales, se aumenta el conocimiento de cada medicamento mejorando por tanto la decisión en futuros pacientes.

En el plano ético, la exigencia fundamental en cualquier programa de Farmacovigilancia, es el manejo confidencial de los datos, en primer lugar porque es un requisito esencial para manejar cualquier información relativa al tratamiento de los enfermos asistidos en el hospital. Así mismo, porque en el caso de RAMs, la utilización indebida de la información y la difusión incontrolada de datos parciales y de opiniones subjetivas, sin una base real, pueden tener consecuencias graves.

El diagnóstico etológico del medicamento o de una reacción adversa no dispone de pruebas específicas; por ello, en general, suele realizarse por exclusión y no pasa del carácter de sospechas. La única certidumbre a este respecto la da la reexposición del paciente y la reaparición del cuadro, esta información por diversas razones solo está disponible en un número limitado de casos.¹⁴

CAUSALIDAD EN FARMACOVIGILANCIA.

La causalidad o imputabilidad: se refiere a la evaluación estructurada y normalizada, en pacientes individuales o casos clínicos de pacientes, para determinar la probabilidad de que una reacción adversa sea causada por el medicamento sospechoso.

La causalidad es una actividad rutinaria que permite explorar la relación entre la aparición del evento adverso reportado con el medicamento específico, es parte de los métodos de detección de señales, señales que luego deben ser evaluadas y valoradas para orientar a la toma de decisiones, es importante resaltar que para este tipo de análisis siempre es necesario decir que todo efecto clínico negativo suele ser multicasual.¹⁵

Hay dos preguntas diferentes que conciernen a la causalidad en Farmacovigilancia, la primera:

- **¿Es posible que el medicamento pueda provocar la reacción adversa?**

En segundo lugar:

- **¿Tiene el medicamento que ver con el evento que causó (en un paciente determinado)?**

Los análisis de causalidad tienen dos dimensiones, una individual sobre la cual el clínico debe tomar la decisión de la ruta terapéutica al respecto, otra colectiva o epidemiológica, en la que cobra fuerza la necesidad del análisis de datos agregados, las dos se complementan.¹⁶

Tipos de causalidad

➤ **Causalidad Médica (o caso)**

La probabilidad (médica en cualquier escala) de que en la generación de una reacción adversa el medicamento pueda ser un factor contribuyente, se refiere a casos individuales, y esta valoración se llamaría la probabilidad clínica de que la reacción se debió al medicamento.

Usualmente no es posible hacer una valoración cuantitativa rigurosamente precisa. Más bien, términos ordinales tales como definitivamente, probablemente, posiblemente y de otra forma improbable relacionados con el medicamento, son usados en la misma forma en que un clínico hace juicios médicos.

➤ **Causalidad epidemiológica (estadística).**

Los estudios de casos y controles, los estudios de cohorte y los ensayos clínicos terapéuticos comparativos pueden producir resultados en los que una diferencia estadísticamente significativa se observe entre grupos de pacientes. Estas evaluaciones estadísticas establecen una fuerza de asociación, que analizada junto con otros elementos contribuye a establecer asociaciones causales.

Este tipo de juicio de causalidad puede ser aplicado a diferentes grupos de pacientes y es usado también para valorar la probabilidad general en la valoración de la causalidad de casos.

Valoración de la Causalidad

Además de conocer algunas de las diferentes herramientas para analizar la causalidad, que se están diseñando en las últimas décadas, se presenta la base lógica de estos cuestionarios (algoritmos o escalas).

Se puede considerar que los criterios de causalidad pertenecen a cuatro clases generales:

- 1) Probabilidad previa general
- 2) Factores de riesgo
- 3) Características temporales de la reacción
- 4) Características no temporales de la reacción

Las dos primeras pueden llamarse predictivas porque no están presentes antes de la ocurrencia de la reacción adversa; las dos últimas pueden llamarse diagnósticas porque son tomadas como evidencia después de la ocurrencia de una reacción adversa, y son expresadas por los epidemiólogos como relaciones de probabilidad. ¹⁷

Con la finalidad de analizar la fuerza de la relación causal entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa y a la vez conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores, se han publicado diferentes escalas y algoritmos, que permiten además alcanzar otros objetivos, como conocer la información que está llegando al sistema (en busca de señales), la calidad de la misma en cuanto a la coherencia, pertinencia y suficiencia (control local) y mantener alerta al equipo de trabajo (formación y motivación). ¹⁸

¿Qué es un Algoritmo?

Un algoritmo es, en síntesis, un conjunto de preguntas que pretenden “calificar” cada sospecha sobre la relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad. Hay publicados hasta 20 diferentes, esta abundancia, en la práctica, no constituye un problema ya que cada país utiliza solo uno, que se ha convertido en el algoritmo oficial de cada sistema.¹⁹

Otra definición de algoritmo es: un diagrama de flujo de un problema específico con instrucciones paso a paso sobre cómo llegar a una respuesta. Se trata de un instrumento clínico en forma de cuestionario detallado que da criterios operativos para la identificación de la probabilidad de causalidad cuando se sospecha de una reacción adversa.

Son métodos estructurados y estandarizados de evaluación con un enfoque sistemático para la identificación de RAM en base a parámetros tales como tiempo, inicio de la reacción o secuencia temporal.

La mayoría de los algoritmos comparten ciertas características básicas y comunes en la forma de un conjunto de preguntas que permite al usuario obtener información adecuada sobre el caso con el fin de llegar a una conclusión objetiva.

Varios algoritmos han sido desarrollados y publicados para resolver los problemas de sesgo, reproducibilidad y validez en la evaluación de la causalidad. Sin embargo ningún algoritmo es aceptado como el “**estándar de oro**”, debido a las deficiencias y los desacuerdos que existen entre ellos.²⁰

Tipos de Algoritmos.

El primer algoritmo que se desarrolló cuenta con seis criterios que pueden vincular un medicamento con un evento y se clasifican en cinco grados de causalidad que son definid, probable, posible, dudosa e inclasificable.

Un medicamento es considerado elegible para evaluar la causalidad, si se encuentran plenamente identificados y administrados dentro de un plazo razonable antes de que ocurra el suceso.

La debilidad de este método así descrito se encuentra en su énfasis en los datos patológicos y en los datos clínicos, por lo tanto, la evaluación de la causalidad puede ser difícil o casi imposible en la ausencia de información patológica. ²¹

A continuación se describirán los más utilizados y los empleados en este trabajo.

Karch y Lasagna.

Desarrollaron una tabla de decisiones para identificar posibles reacciones adversas, valorando 5 criterios: ⁽²⁰⁾

- 1) Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
- 2) Criterio bibliográfico (efecto conocido o no)
- 3) Evolución tras la retirada del medicamento.
- 4) Efecto de la re administración
- 5) Existencia de causa alternativa o explicación no iatrogénica.

El diagnóstico de reacciones adversas con este método requiere del juicio acerca de los candidatos alternativos etiológicos, como el tiempo, la experiencia previa con el medicamento en cuestión y la información sobre la administración y reexposición.

La ventaja de este método radica en el hecho de que las tablas de decisión suelen ser más compactas que los otros algoritmos además es fácil de usar de forma manual, y también se puede adaptar a lenguaje de programación. No es estrictamente un procedimiento operativo, por lo que, los resultados no siempre pueden ser reproducibles. En el cuadro 2 se presenta los criterios a evaluar y su probabilidad.

Este algoritmo establece la relación causal entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, en 4 categorías de la causalidad:

- ✓ *Definitiva*
- ✓ *Probable*
- ✓ *Posible*
- ✓ *Condicional.*

Cuadro 2. Determinación de la Causalidad según Karch y Lasagna

CRITERIO	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	CONDICIONAL
Secuencia temporal razonable	SI	SI	SI	SI
Respuesta al fármaco conocida	SI	SI	SI	NO
Explicación alternativa para la reacción	NO	NO	SI	NO
Mejoría de la Reacción Adversa al retirar el medicamento	SI	SI	SI ó NO	SI ó NO
Reaparición de la Reacción al Readministrar el Medicamento.	SI	¿?	¿?	¿?

Algoritmo de Naranjo y Col.

Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna.

Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de una RAM.

Consta de 10 preguntas que pueden responderse con “sí, no o se desconoce/no aplica”; para evaluar la causalidad en una variedad de situaciones clínicas; las cuales se encuentran descritas en el cuadro 3.

Los puntajes van desde -1 a +2, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad de la siguiente forma:

- ✓ *Improbable* 0 puntos

- ✓ *Posible* 1-4 puntos

- ✓ *Probable* 5-8 puntos

- ✓ *Definitivo* 9 o más puntos

PUNTAJE MÁXIMO: 13 Puntos.

Cuadro 3. Determinación de la Causalidad según Naranjo.

CRITERIO	SI	NO	SE DESCONOCE	PUNTUACIÓN
1. ¿Existe evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?				
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?				
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?				
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?				
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?				
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?				
7. ¿Se determinó la presencia del medicamento en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?				
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?				
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?				
10. Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?				
PUNTUACIÓN TOTAL				

Esta escala tiene como objetivo evaluar la probabilidad de una RAM asociada con un solo medicamento, no por eventos adversos de medicamentos derivados de la interacción entre dos medicamentos.

La escala de Naranjo no se ocupa de los principales puntos que son necesarios en la evaluación de la causalidad de posibles interacciones medicamentosas. Sin embargo, los resultados obtenidos mediante la escala de Naranjo se correlacionan bien con los que se derivan del algoritmo de Kramer.

Este algoritmo contempla la secuencia temporal entre el o los medicamentos sospechosos y la aparición de la RAM, para tener una plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta:

- ✓ La descripción previa de la RAM en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento.
- ✓ El desenlace de la RAM después de retirar el medicamento.
- ✓ La eventual reaparición del episodio clínico descrito con la readministración o reposición al medicamento sospechoso.
- ✓ La posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del medicamento.
- ✓ También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar las etiologías farmacológicas.²²

Algoritmo FDA de los EUA.

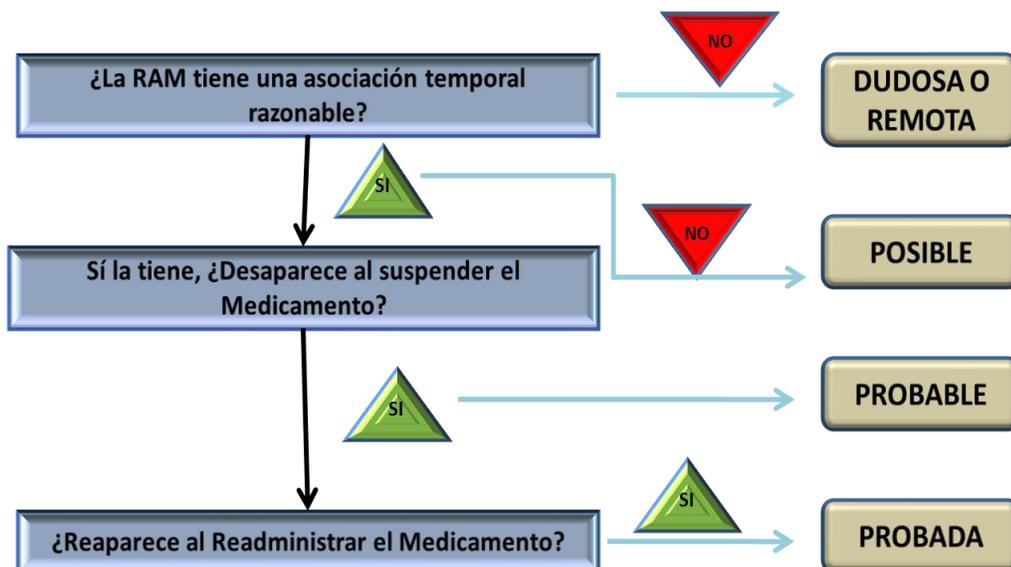
En 1982 la FDA condujo al desarrollo de un algoritmo relativamente sencillo para su propia evaluación de las reacciones adversas. Con base en los conceptos generales de los métodos anteriores, los casos fueron analizados utilizando cuatro características principales de las tres categorías de causalidad.

Aunque es muy rápido y fácil de usar, este método no toma en cuenta la evidencia previa en relación con el medicamento. Las categorías a las que la causalidad se asigna no son discriminatorias. Utilizan un árbol de decisión donde no se valora la bibliografía sobre la reacción.²³

Consta de 3 preguntas, que solo se responden con “sí o no”:

- ¿Existe una secuencia temporal adecuada?
- ¿Mejóro al suspender el medicamento?
- ¿Reapareció la reacción con la readministración?

Figura 2. ALGORITMO DE LA F.D.A. (Food and Drug Administration) de los EEUU.



Algoritmo de la OMS.

Cualquier análisis de causalidad se sustenta en cuatro sencillas preguntas:

1. ¿La administración o el consumo del medicamento se produjo antes de la aparición del evento adverso?
2. ¿Existen reportes previos de este evento y con qué frecuencia se presentan?
3. ¿Hay alguna relación entre los síntomas del evento adverso y el mecanismo de acción del medicamento?
4. ¿El evento pudo presentarse por otras causas como enfermedades concomitantes u otros medicamentos consumidos?

Estas cuatro preguntas se resumen en el siguiente cuadro, en el cual también se determina su causalidad.²⁰

Cuadro 4. Algoritmo de la OMS-UMC

CATEGORIA	RELACION TEMPORAL	AUSENCIA DE OTRAS CAUSAS	ADMINISTRACIÓN	READMINISTRACIÓN
CIERTA	SI	SI	SI	SI
PROBABLE	SI	SI	SI	NO
POSIBLE	SI	NO	NO	NO
DUDOSA/ CONDICIONAL Ó INCLASIFICABLE	NO	NO	NO	NO

La causalidad está basada en seis categorías las cuales dependerán de la respuesta positiva o negativa a las preguntas descritas, además de considerar otros puntos importantes como la veracidad de la información en cuestión de la patología, sintomatología, medicación concomitante y en algunos casos los estudios clínicos. Siempre es deseable conocer si el evento adverso desapareció al suspender el consumo del medicamento y/o si el evento adverso reapareció al retomar la medicación.

Lamentablemente ésta información rara vez está disponible en los reportes, pero si existe, constituye la prueba de mayor peso para atribuir el evento o reacción adversa al consumo del medicamento.

Por esto, el análisis del papel del medicamento como causante de un efecto adverso constituye la denominada imputabilidad o causalidad.

En términos estadísticos el medicamento y el efecto adverso pueden considerarse dos variables asociadas, lo que implica que la primera (el medicamento) sea siempre causa de la segunda (reacción adversa). Para que una asociación entre las variables implique una relación de causalidad Bradford Hill definió nueve criterios a examinar:

1. Fuerza de asociación
2. Consistencia de los resultados
3. Especificidad del efecto
4. Secuencia temporal
5. Gradiente biológico
6. Verisimilitud farmacológica
7. Coherencia
8. Experimentación
9. Razonamiento por analogía.

Uno de los objetivos de la Farmacovigilancia es el establecer si existe una asociación causal (relación causa-efecto) entre la reacción adversa y el medicamento sospechoso. Establecer una asociación no es tarea fácil, ya que se debe considerar que:

- A.** No todas las reacciones adversas son específicas.

- B.** Generalmente el paciente no recibe monoterapia y en la mayor parte de los casos se administran varios medicamentos en forma simultánea, lo que dificulta el análisis.

Por ello, al evaluar la relación causal entre el medicamento y una RAM, se requiere la concurrencia de ciertas acciones y factores indispensables y una evaluación correcta,⁹ para ello se requiere la aplicación de los algoritmos que determinen la relación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir de la publicación de la NOM-220-SSA1-2002 Instalación y operación de la Farmacovigilancia en el año 2005, se empiezan a señalar las obligaciones de los profesionales de la salud acerca de la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Dicha etapa fue considerada como una etapa de difusión del programa permanente de farmacovigilancia, en donde las notificaciones no eran ni son discriminadas por la baja calidad de la información o la relación causal que obtuvieran. Estos programas son susceptibles a perfeccionarse y es por ello que en dicho trabajo se propone hacer un estudio comparativo y un estudio de aplicabilidad de tres distintos algoritmos como son: FDA, OMS y Naranja.

Para observar que relevancia tiene cada uno de estos algoritmos sobre las notificaciones espontáneas de los diversos grupos terapéuticos que ingresaron al CNFV en el año 2010, dicha muestra representa la información de todo el país; y con ello comprobar cuál algoritmo en realidad es el que más se adecua a la calidad de información y si existe alguna diferencia entre ellos.

Esta evaluación tiene muchos matices, y no siempre puede ser abordada con la suficiente exactitud o precisión; debido a que cada nación tiene su propio algoritmo y no existe un algoritmo estándar, que pudiese utilizar en todo el mundo.

OBJETIVO GENERAL:

- ❖ Identificar con base a la calidad de la información con la que se reciben los reportes de Sospecha de Reacciones Adversas (SRA) en el CNFV durante el año 2010, cual es el algoritmo más adaptable y demostrar si existe alguna diferencia entre las causalidades que estos algoritmos arrojan.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- ✓ Conocer la calidad de la información de las notificaciones de sospecha de reacción adversa (SRA) en el año 2010
- ✓ Determinar de acuerdo al origen de procedencia de estas notificaciones, que empresa o institución es la que reporta notificaciones espontáneas con mejor calidad de información.
- ✓ Indicar la diferencia que existe entre cada uno de los algoritmos empleados.

HIPOTESIS:

De acuerdo a las notificaciones espontáneas que se recibieron en el año 2010, y al ser evaluadas con los algoritmos de la OMS, FDA, y Naranjo, se encontrará que de acuerdo a la calidad de la información con que se reciben las notificaciones espontáneas proporcionadas por industrias farmacéuticas, médicos, hospitales y profesionales de la salud; la causalidad es similar para los tres algoritmos, pero el algoritmo que más se adecua de acuerdo a esta calidad de información es el de la OMS.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Población en Estudio:

- 370 Notificaciones de Sospecha de Reacciones Adversas de diferentes grupos terapéuticos, que ingresaron al CNFV durante el año 2010, que cumplen con los criterios de inclusión.

Criterios:

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN	ELIMINACIÓN
Notificaciones del año 2010	Notificaciones de Estudios Clínicos	Notificaciones que no indiquen la reacción adversa.
Notificaciones de todos los grupos terapéuticos que hayan presentado RAM	Notificaciones de Farmacovigilancia Intensiva	Notificaciones de años diferentes al 2010.
Notificaciones que indiquen el tipo de reacción adversa presentada.	Notificaciones de Vacunas	Notificaciones que presenten Evento Adverso
	Notificaciones de Dispositivos Médicos.	

Variables

Variable dependiente: Reacción adversa a los medicamentos.

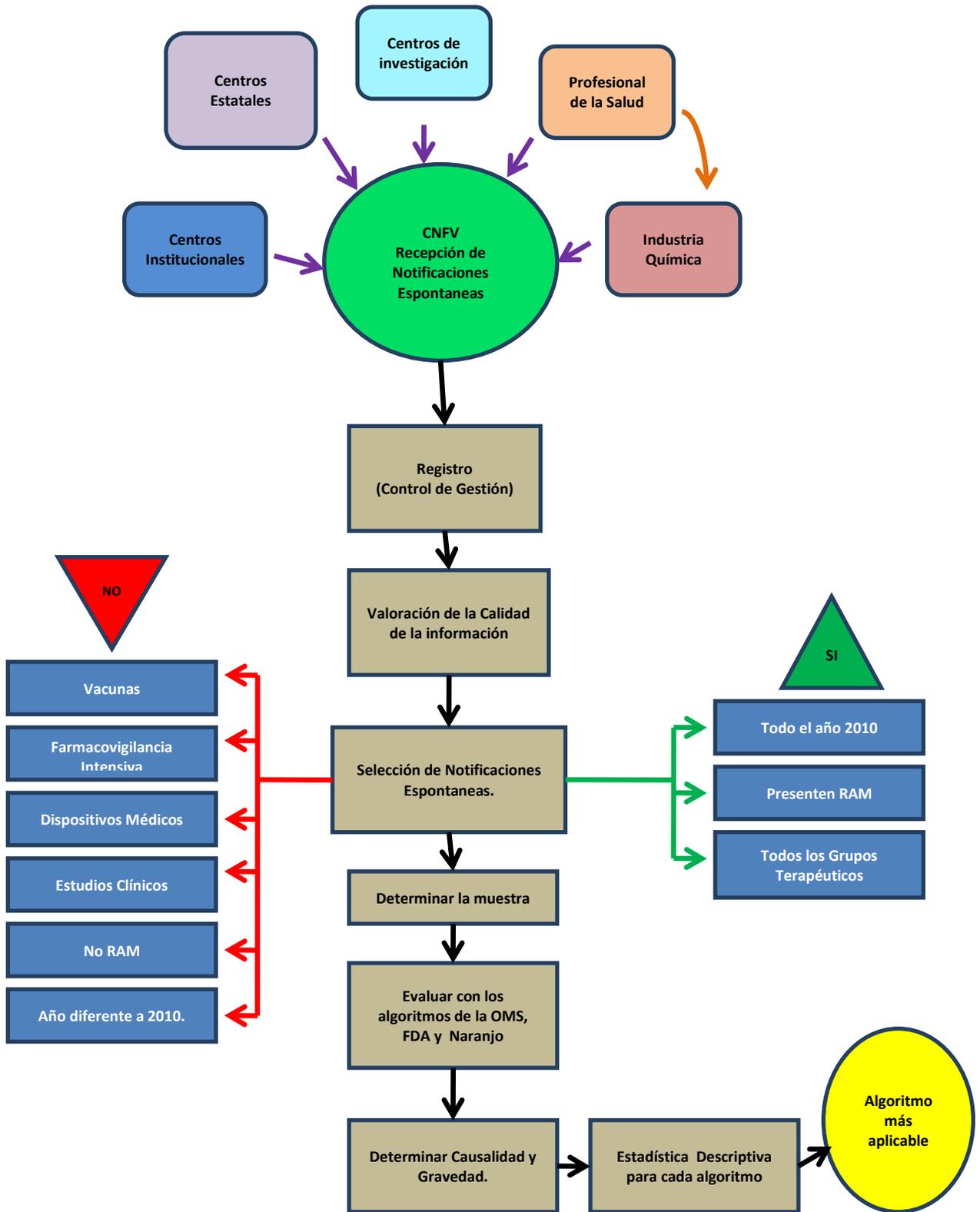
Variable independiente: Algoritmo (OMS, Naranjo, FDA)

La reacción adversa fue categorizada de acuerdo a lo especificado por cada algoritmo.

METODOLOGÍA:

1. Recepción de notificaciones de RAM.
2. Registro de la notificación en el control de gestión de manera sistemática, para evitar duplicidad.
3. Valorar la información de la notificación, identificando la sospecha de reacción adversa del medicamento (RAM) y el motivo de la prescripción en la notificación de sospecha RAM.
4. Realizar la revisión bibliográfica de la sospecha de RAM y de los medicamentos sospechosos y con base en esta, tomar la decisión y determinar si el evento que se manifiesta en la notificación de sospecha RAM, es reacción adversas o evento adverso. Si es evento se descarta la notificación.
5. Determinar y calcular la muestra de estudio, la cual abarcará todo el año 2010 y a todos los grupos terapéuticos.
6. Evaluar las notificaciones de la sospecha de reacción adversa del medicamento, utilizando los conocimientos farmacológicos y aplicando los siguientes algoritmos: de Naranjo, el de la OMS y el de la FDA
7. Determinar la gravedad de RAM, aplicando los criterios establecidos NOM-220 SSA1 2002.
8. Realizar un estudio estadístico descriptivo para observar y determinar las diferencias existentes entre los algoritmos y determinar cuál es el algoritmo que se apega más a las notificaciones espontaneas recibidas en el CNFV en el año 2010.
9. En el diagrama de flujo, se resume la metodología que se empleó.
10. Análisis estadístico: Se obtuvieron las frecuencias y porcentajes como análisis descriptivo y la prueba de χ^2 como comparativa. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

DIAGRAMA DE FLUJO

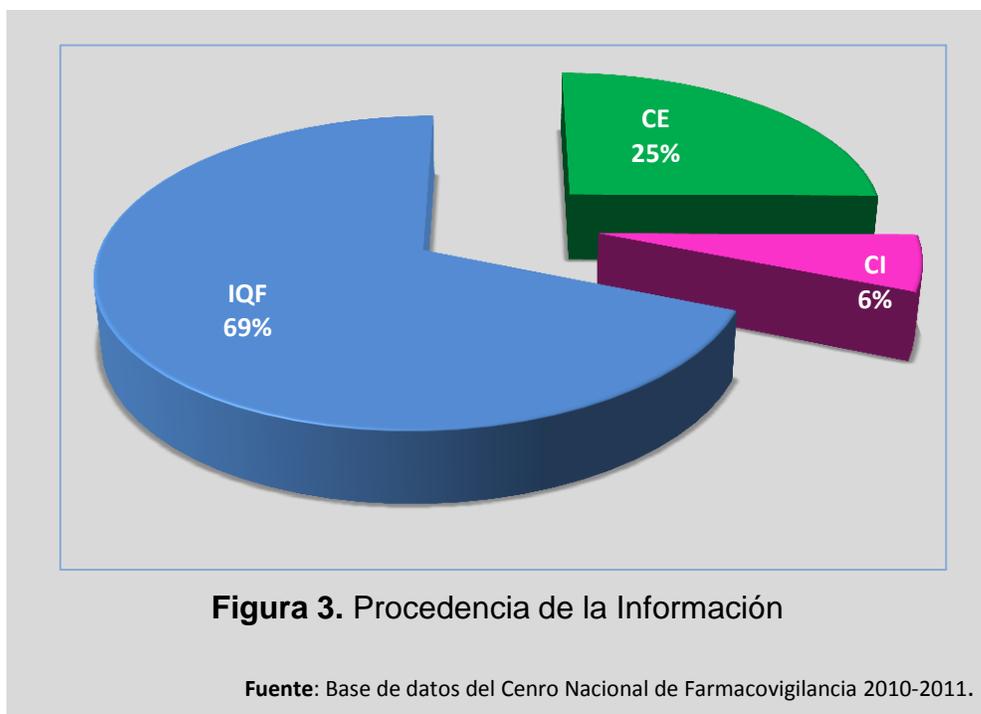


RESULTADOS

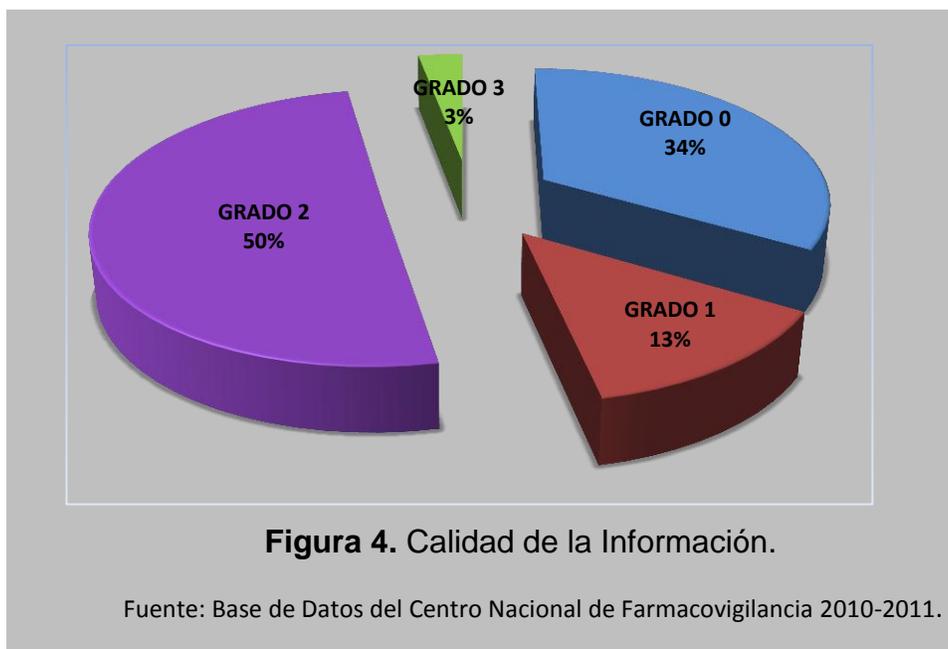
En el año 2010, en el CNFV se recibieron 20,129 notificaciones espontáneas de sospecha de RAM's; de las cuales 9,514 cumplen con los criterios de inclusión establecidos. De las cuales solo 370 notificaciones espontáneas de sospecha de RAM's se emplearon para este trabajo.

Dentro del análisis se consideró como una pieza fundamental la procedencia de las notificaciones espontáneas de sospecha de RAM, en donde:

La mayoría de ellas 212 (69%) procedían de las Industrias Químico Farmacéuticas (IQF) que involucran tanto a las nacionales como las transnacionales; el resto de la información se obtuvo de los centros estatales y los institucionales (figura 3).

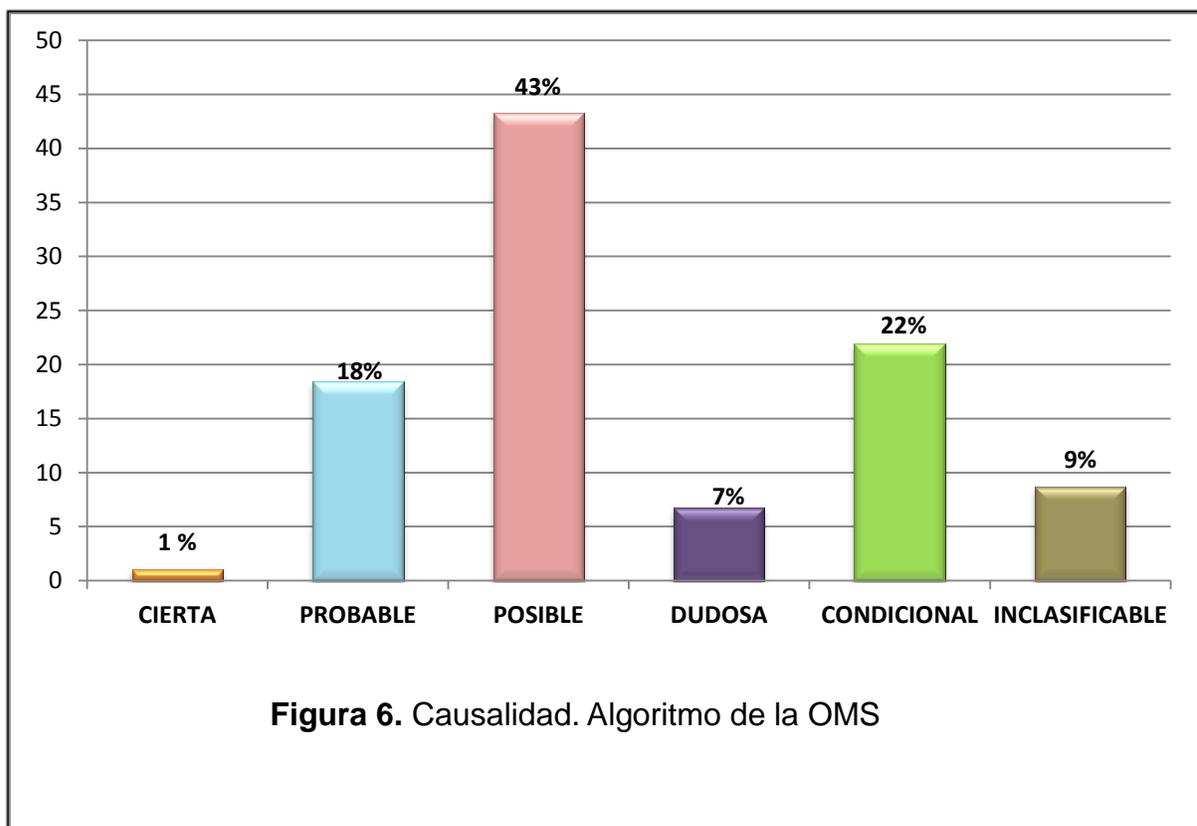


Un punto muy importante para la evaluación de las notificaciones espontáneas de sospecha de reacción adversa, es la calidad de la información.



Estas notificaciones se evalúan de acuerdo a los grados indicados en la NOM-220, Instalación y operación de la farmacovigilancia; encontrando que el 50 % son grado 2 y el 34 % son grado 0, como lo más frecuente.

Teniendo en cuenta los parámetros anteriormente mencionados, se procedió a evaluar las notificaciones. El primer algoritmo a evaluar fue el de la OMS; el cual arrojó los resultados que se detallan en la figura 6.

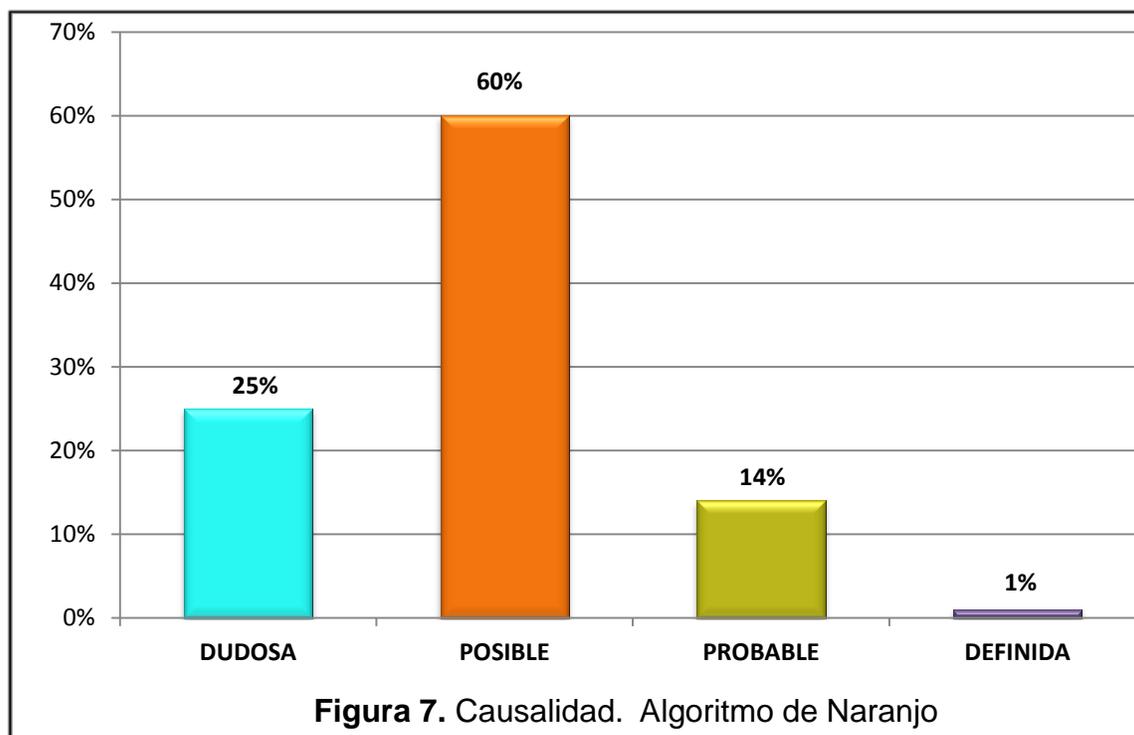


Fuente: Base de Datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2010-2011.

Este algoritmo consta de seis categorías, las cuales al ser evaluadas de acuerdo a la calidad de la información que proporcionan se encontraron como posibles 159 (43%) notificaciones, las cuales se han clasificado de esta manera ya que consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo razonable, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

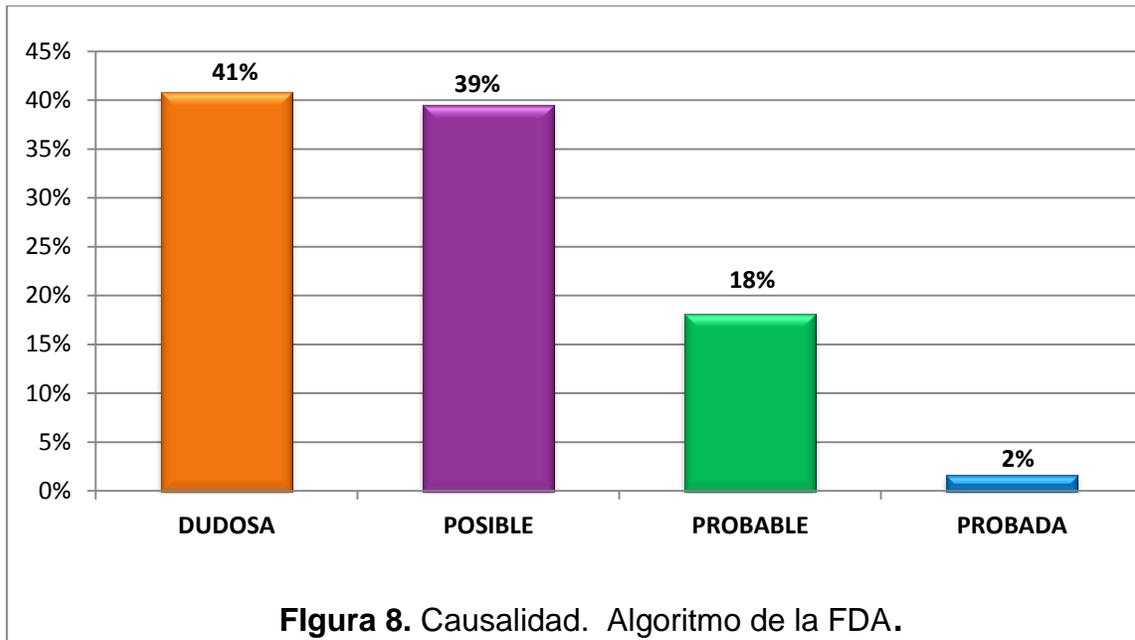
En segundo lugar se encuentran las notificaciones con categoría condicional que comprenden 81 (22%) notificaciones, la cual consiste en un evento que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados; y 4 (1%) RAM consideradas como ciertas (figura 6).

El siguiente algoritmo en aplicarse fue el algoritmo de Naranjo, el cual consta de 4 categorías, el cual muestra en primer lugar la categoría de posible con 222 (60%) notificaciones, en segundo lugar se encuentra la categoría dudosa con 92 (25%) y sólo 4 (1%) se clasifica como definida (figura 7).



Fuente: Base de Datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2010-2011.

Finalmente se aplicó el algoritmo empleado por la FDA, el cual consta de 4 categorías probabilísticas, las cuales se observó que 152 (41%) es dudosa, 149 (39%) posible y 7 (2%) probada (figura 8).



Fuente: Base de Datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2010-2011

Comparando las proporciones en la clasificación de posible entre los tres algoritmos se encontró que con el algoritmo de Naranjo se obtiene el mayor porcentaje (60%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Para la opción de dudosa, el algoritmo de la OMS muestra la menor proporción (7%), siendo también estadísticamente significativa. Aunque el algoritmo de FDA indica la mayor proporción de ciertos, son tan pocas las notificaciones en este rubro que no se observa diferencia significativa.

DISCUSIÓN.

La procedencia de las notificaciones, así como la calidad de información que proporcionan se encuentran estrechamente relacionadas, ya que es importante saber quién reporta con mejor calidad y de alguna manera hacer obligatorio el cumplimiento de la norma en cuanto al grado de calidad de información que proporcione datos completos y coherentes.

El predominio de los que más reportan, se encuentra la IQF, debido a que por normatividad el dueño del registro sanitario tiene la obligación de reportar las RAM de los medicamentos que estos comercializan; la mayor cantidad de estas notificaciones se encuentran como grado 2 (45%), como grado 1 (16%) y como grado 0 (8%), estos resultados demuestran que no porque sea el que más reporta notificaciones sean de buena calidad, puesto que los CE son los que reportan en menor cantidad pero de su 25% de reportes el 20% son de calidad 2 y solo un 5% son grado 1. Lo cual tampoco es un gran indicativo de calidad, puesto que todas estas instituciones están obligadas a proporcionar mayor cantidad de notificaciones con calidad grado 2 y 3.

Por lo que se considera un punto importante para la evaluación de las notificaciones espontáneas de sospecha de RAM.

Ahora bien, si comparamos los resultados obtenidos con los que se obtuvieron en un estudio realizado en el 2008 y 2009, en cuanto a la procedencia de la información, encontramos que:

En el año 2008 la industria química farmacéutica es la que proporciona mayor cantidad de reportes de RAM (45%), en segundo lugar los Centros Institucionales (33%), en tercer lugar los Centros Institucionales (21%) y en último lugar se encuentran los pacientes y profesionales de la salud (1%).²⁴

En el 2009, un porcentaje del 51% de la procedencia de las notificaciones de sospecha de RAM, es de la Industria Química Farmacéutica. De igual manera se encontró un incremento, en cuanto a las notificaciones reportadas por los CI (10%), los CE (17%) y al igual que en el 2008 solo el 1% de notificaciones corresponde a los pacientes y profesionales de la salud.²⁴

El que la industria farmacéutica sea la que año con año vaya incrementando en el reporte de RAM, es indicativo que cada día se está involucrando y concientizando de la importancia que tiene el reportar la RAM, que sus medicamentos provocan en ciertos pacientes, esto debido a que por normatividad de los titulares del registro, los laboratorios farmacéuticos tienen como obligación cumplir con las disposiciones de farmacovigilancia como el reportar las reacciones adversas que sus medicamentos presentan, a fin de tener un control y seguridad sobre los medicamentos que producen y de brindar así una calidad de vida buena al paciente.

Los CE son unidades que pertenecen a cada entidad federativa y los CI son aquellas instituciones del Sistema Nacional de salud, que juntos participan oficialmente en el Programa Permanente de Farmacovigilancia y se encargan de promover, organizar, ejecutar, evaluar los resultados del programa y de comunicarlos al CNFV. Estos al igual que la industria, incrementan año con año el ingreso de sus notificaciones espontáneas, lo cual indica que tanto la población como los servicios de salud y todo aquel profesional de la salud están poniendo mayor interés en este caso y por lo cual contribuye al bienestar y salud de su población en general.

Desafortunadamente no podemos decir que el porcentaje de las notificaciones espontáneas realizadas por los pacientes y a los profesionales de la salud es elevado, ya que durante el año 2008 y 2009 este es mínimo, en cuanto el 2010 este no figura dentro de las notificaciones que se tomaron para el análisis debido a que son menos del 1%, por lo cual es necesaria la propagación y difusión de la

importancia que tienen el reportar las RAM que sufran o encuentren en dichos pacientes, así como el de capacitar a los notificadores para realizar un llenado correcto y completo de las notificaciones espontáneas.

Dentro de los puntos importantes para llevar a cabo la evaluación de los reportes de RAM, uno que se considera el fundamental es la calidad de la información que deben tener para proporcionar datos útiles, sobresalientes e indicativos de la RAM presentada, con base a esto el análisis y la evaluación por los expertos en farmacovigilancia será de mayor facilidad y utilidad para determinar la seguridad del medicamento analizado.

La calidad de información con la que conto para el análisis fue en un 50% con notificaciones grado 2, esto indica que de la muestra tomada las notificaciones se encontraran dentro de las posibles y probables. Así mismo se observó que en un 3% se encuentran las notificaciones con grado 3, lo que indica que tanto la IQF, CE y los CI no están cumpliendo con lo estipulado en la norma y no le dan la importancia a la readministración del medicamento en el paciente ya que esto iría en contra de la ética de los profesionales de la salud. Por otro lado es alarmante encontrarse con notificaciones grado 0 en un porcentaje del 34%, esto indica que las notificaciones recibidas contienen datos insuficientes o contradictorios, que dificultan la evaluación y el definir que o quien es el causante de la RAM. Y en cuanto a grado 1 el porcentaje es mínimo (13%) lo que indica que estas notificaciones son propensas a disminuir ocupando un grado 2 lo que ayudaría a definir la causalidad a la hora de evaluarla, o en el peor de los casos caer en un grado 0 y ser una notificación que complique su evaluación.

Es claro que este parámetro es el más importante en la evaluación de la causalidad. Ahora bien debido a lo anterior es importante observar cómo ha ido incrementando o mejorando este parámetro a través de los siguientes años. En el año 2008 y 2009 de las notificaciones reportadas en México, la calidad de información predominante son las grado 2, lo cual ha contribuido a realizar una

evaluación más fácil y con una probabilidad más certera. Y las notificaciones con calidad deficiente se encuentran las grado 3, debido a que los pacientes no son expuestos a la readministración del medicamento y si son expuestos no hay evidencia de que esto allá ocurrido y las notificaciones no alcanzan este grado de calidad.²⁴ Y si esto se compara ahora con un estudio realizado por el ministerio de salud, se encuentra que las notificaciones grado dos son las predominantes y que solo en un 15 % se encuentran englobados los grado 0, 1 y 3. Lo que demuestra que el seguimiento y exigencia del sistema Español es muy estricto a la hora de notificar y capacita a sus notificadores para llenar de forma correcta sus tarjetas amarillas que en México es equivalente a las notificaciones de sospecha de RAM.²⁵

Se espera que para el año 2011 y 2012 se tenga mayor cantidad de notificaciones con calidades grado 2 y 3. Puesto que en el CNFV se está poniendo como criterio recibir notificaciones que contengan lo marcado en la norma como mínimo:⁴

1. Iniciales del paciente
2. Edad
3. Sexo
4. Medicamento sospechoso
5. Fechas de inicio de administración del medicamento
6. Fecha del fin de la administración del medicamento
7. La RAM presentada
8. Medicación concomitante
9. Fecha de la aparición de la RAM
10. Desenlace de la RAM

Si no cumplen, el CNFV está obligado a regresar las notificaciones y exigir que las envíen cumpliendo con los requisitos, si no su reporte periódico de seguridad se retrasará, lo cual afectará a la institución que no se apegue.

Esto ayuda a categorizarlas como grado 2 o 3 ya que se tendrían datos como medicamentos concomitantes, el tipo de enfermedades que tiene el paciente y si se readministró el medicamento y apareció o no de nuevo la RAM.

Finalmente en la evaluación de estas notificaciones mediante los 3 algoritmos propuestos se encontró que no existe una compatibilidad en un 100 % ya que estos en primera no constan de las mismas categorías, en segunda de las mismas y del mismo tipo de preguntas y finalmente de los criterios a considerar en una notificación para darle una categoría probabilística, puesto que en el algoritmo de Naranjo ²² es evaluado numéricamente, mientras que el de la OMS ²⁰ y FDA ²³ son evaluados más por el criterio del experto en farmacovigilancia.

En relación con la causalidad, es de esperarse que la frecuencia de RAM posibles sea mayor, ya que más del 50% de los pacientes estaban consumiendo otros fármacos y tenían antecedentes patológicos, ya que la imputabilidad con el fármaco sospechoso pudo establecerse a partir de las discusiones de expertos esto mismo ocurre para el año 2008 y 2009 al ser evaluados con los algoritmos de la OMS y Naranjo. ²⁴ Seguida por las probables, esto debido a que en estos pacientes no existió reexposición al medicamento ni había una causa alternativa que justificara el cuadro clínico. ²⁶ Y solo un porcentaje mínimo se encuentran las definitivas, hecho que ha sido descrito en la literatura ya que para que la reacción sea clasificada de ese tipo tiene que haber reexposición y reaparición de la reacción y además de no ser ético reexponer al paciente a un fármaco cuando se sospecha una RAM, en éstos también cuenta el haber fallecido tras la primera exposición al medicamento o no haberse recuperado de la reacción y por ende no poderse reexponer. Según frecuencia de aparición, la mayor parte son reacciones conocidas, descritas en la literatura. ²⁷

Sin embargo, para el algoritmo de la FDA la mayoría se encuentra en la categoría de dudosa, debido a que es más estricto a la hora de evaluar y define sus categorías de manera tajante debido a que solo consta de tres preguntas que responden sí o no. Esto hace más fácil su evaluación, pero en el caso de las notificaciones que se reciben en el CNFV no se puede cumplir con este algoritmo ya que como se mencionó la mayoría de las notificaciones caería en dudosa, lo cual haría que la IQF, los CE y CI, tuviesen que hacer estudios clínicos completos

sobre sus medicamentos lo cual implicaría tiempo y recursos que no son convenientes para dichas instituciones.

Resaltando que el algoritmo de Naranjo es el que permite clasificar la mayor proporción de RAM posibles con bajo porcentaje de dudosas. El de la OMS es el que clasifica el menor porcentaje de dudosas, pero las posibles también son bajas. Y en lo que respecta al de la FDA clasifica un porcentaje elevado de dudosas al igual que las posibles. Por lo que el algoritmo que más se adecua a las notificaciones de este estudio no es el algoritmo de la OMS como en se había planteado, pues se consideraba que este algoritmo por ser el empleado en una institución a nivel mundial y que rige los lineamientos y cumplimientos de la farmacovigilancia cubriría de lo más esencial hasta lo más complejo, otorgando mayor certeza y seguridad en sus resultados; pero no fue así y el algoritmo de Naranjo fue el que se adecua más a la calidad de información como se menciona al inicio del párrafo. Esto debido a que el algoritmo de la OMS posee mayor cantidad de categorías probabilísticas lo cual hace que haya resultados más confusos, poco certeros y los resultados confiables sean mínimos.

Al comparar estos algoritmos con los empleados en un estudio realizado por el ministerio de salud Español con los algoritmos de Naranjo Kramer y Karch-Lasagna encontrando que la categoría probabilística predominante es la Probable y en una minoría la categoría Desconocida, a diferencia del estudio realizado las notificaciones como se mencionó anteriormente poseen calidad de información grado 2; por lo que la categoría Probable es la principal ya que no existen causas, medicamentos o patologías que puedan ser los causantes de la RMA, seguida por las notificaciones Posibles que en esta tesis son las predominante, posteriormente le siguen las Definidas, seguidas de las Improbables y finalmente las Desconocidas. Lo que determinó que el punto principal en las notificaciones de sospecha de RAM y en la evaluación, es la calidad de la información y no del algoritmo empleado, como en la literatura y en la tesis se demostró. Ya que la elección del algoritmo se determina con base al que más se adecua a la calidad de información y proporcione la mayor certeza en la evaluación.²⁵

CONCLUSIONES.

La diferencia entre los algoritmos de la OMS, FDA y Naranjo empleados en la evaluación de notificaciones de sospecha de RAM ingresadas al CNFV mexicano; es mínima, pues las probabilidades se muestran en el mismo orden para cada algoritmo con porcentajes similares y que al desarrollar un estudio estadístico comparativo se encuentra que el que más se adecua a la calidad de información es el de Naranjo el cual permite clasificar la mayor cantidad de RAM en categoría de posibles y con bajo porcentaje de dudosas.

Es importante notar, que aunque la IQF sea la que más reporta, es de vital importancia implementar métodos que concienticen y den a conocer la importancia de la farmacovigilancia y de reportar sospechas de RAM en la población. Lo que provocaría que la IQF, CE, CI y pacientes reporten de manera constante sospechas de RAM con el fin de contribuir de manera activa y continua en la seguridad del medicamento y de paciente.

La calidad de la información es la base principal de una notificación de sospecha de RAM, por lo que es importante que los expertos en farmacovigilancia apliquen de forma correcta la norma correspondiente, así mismo que se encuentren preparados para insistir en el interrogatorio sobre los antecedentes y datos sobre el paciente y el o los medicamentos sospechoso (s); a fin de tener notificaciones de sospecha de RAM con calidad de información grado 2 que proporcione datos completos e importantes para llevar a cabo una evaluación más certera y en el mejor de los casos obtener notificaciones con calidad de información grado 3.

Todos tenemos la responsabilidad de comunicar reacciones adversas propias de algún familiar, amigo o conocido, con fin de que su monitorización y evaluación garantice su seguridad y la del medicamento.

RECOMENDACIONES.

Para poder hacer un estudio más completo sobre este trabajo, se deben evaluar mayor cantidad de notificaciones y de igual manera darle seguimiento a la calidad con que estas ingresan, con el fin de hacer que las instituciones cumplan con la norma, lo cual proporcionaría una mayor calidad de información lo cual ayudara a demostrar con seguridad si realmente la reacción adversa fue propia del medicamento y no de otro o de la propia enfermedad.

Con mayor información se puede poner a prueba otro tipo de algoritmos más complejos o aquellos que requieren mayor información para comprobar cual o quien es el causante de la RAM. Y si entre estos también existe similitud.

REFERENCIAS

1. Magos GA, Lorenzana M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina UNAM. 2009 Nov-Dic; 52(6):260-4.
2. Vasen W, Fiorentino RML. Farmacovigilancia, una herramienta poco utilizada. Comité de Farmacovigilancia y Servicio de Emergencias. Hospital Carlos Bonorino Udaondo. Buenos Aires 2006; (66). p. 257-262.
3. Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Farmacovigilancia 2011. Disponible en : <http://www.cofepris.gob.mx/> Consultada:15-Ago-2012.
4. Norma Oficial Mexicana. NOM 220-SSA12002, Instalación y operación de la farmacovigilancia; 2002. Diario Oficial de la Federación.
5. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2000.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). La perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: (2004): "La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos". Ginebra: OMS; 2004.
7. Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC). Pharmacovigilance 2011. Disponible en: <http://www.who-umc.org/> Consultada: 23-Abr-2012.
8. Pedrajo CA. Informe anual de las notificaciones espontaneas recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia en el año 2005. (Tesis) Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. 2007, p. 1-108
9. Mirjam K., Rommers MK., Teepe-Twiss IM, Henk JG. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. Pharmacoepidem Drug Safety, 2007; 10:1-7
10. Biriell C, Edwards R. Reasons for reporting adverse drug reactions. Some thoughts based on an internacional reiew. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2000, 6: 21-6
11. Who Model Formulary, World Health Organization Edition 2005 p. 252,1030-1033
12. Gómez LM, Téllez AM, López M. Importancia de establecer un programa de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. 2005; 36 (2): 41-8.

13. De Abajo FJ, Montero D, Madurg M, et al. Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España. Farmaindustria, 2001, Madrid, p. 191-216.
14. Harmark L, Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. Department of Pharmacy: pharmacotherapy and Pharmaceutical Care, University of Groningen, The Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 2008; 54; 743-752.
15. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or Casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden.1997; Drug Safety 17 (6); 374-389.
16. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). 5 Boletín de Farmacovigilancia. La Causalidad en Farmacovigilancia. 2004 Ags; 1:1-10. Disponible en: <http://www.invima.gov.co> Consultada: 10-Jul-2012.
17. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). 12 Boletín de Farmacovigilancia. Conceptos Básicos de Farmacovigilancia. 2006 Marzo-Mayo; 4:1-10. Disponible en: <http://www.invima.gov.co> Consultada: 13-Jul-2012.
18. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden.1994; Drug Safety 10 (2); 93-102.
19. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. Drug Safety 2006; 31 (1):21-37.
20. Edwards, IE, Lindquist M, Meyboom R. Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety 2005, 1:356
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers et al, A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30: 239-245.
22. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Madrid, 2009.
23. Espinosa FB; García GL.; Farmacovigilancia de medicamentos no inhalados en pacientes hospitalizados con enfermedades broncopulmonares. Vertientes, 2011, 14(1):29-35.
24. Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Sanitario. Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2008-2009.

25. Molina MJ, Napal V. Análisis de las notificaciones Recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farm Hosp 1999;23:3;191-197.
26. Orta IA, Jiménez G, et al. Comportamiento de las Reacciones Adversas a Medicamentos, año 2002. Revista electrónica de Biomedicina; 2009;2:20-29. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2009/n2/alfonso.html>. Consultada; 08-Feb-2013.
27. Jiménez G, Tasé MJ, et al. Características de las Reacciones Adversas Medicamentosas Mortales 2000-2008. Revista electrónica de Biomedicina; 2012;2:21. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/alfonso.html>. Consultada; 08-Feb-2013.

Anexo 1



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



SALUD

No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

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 NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)
--	-------------------------------	----------------------------------

2 DATOS DEL PACIENTE:

INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO		ESTATURA (cm)	PESO (kg)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M			

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 SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	<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 GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
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 <input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESA PARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿CUÁNTO?		
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿CUÁL?		
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO		TÉRMINO		
			DÍA	MES AÑO	DÍA	MES AÑO	

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)

¿Informado en el periodo estipulado? (a)

¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b)

Día

Mes

Año

 SI NO SI NO**ORIGEN Y TIPO DEL INFORME****LABORATORIO PRODUCTOR****PROFESIONAL****TIPO DE INFORME:**

INICIAL

SEGUIMIENTO

ESTUDIO

TIPO DE INFORME:

INICIAL

SEGUIMIENTO

ORIGEN:

PROFESIONAL DE LA SALUD

PACIENTE

ORIGEN:

HOSPITAL

ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA

HOSPITAL

STENCIA EXTRAHOSPITALARIA

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 LÁBORATORIO PRODUCTOR.

(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PRÓFESIONAL.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?

SI

NO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE 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 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRI 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 01-800-420-4224.

ANEXO 2.

GLOSARIO:

1. Algoritmo: Conjunto de preguntas que pretenden, calificar cada sospecha de relación medicamento-reacción adversa, con un determinado grado de probabilidad.
2. Causalidad: Evaluación estructurada y normalizada, en pacientes individuales o casos clínicos de pacientes, que da como resultado la probabilidad de que una reacción adversa sea causada por el medicamento sospechoso.
3. Centro Nacional de Farmacovigilancia: Organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de farmacovigilancia en el país y que participa en el programa internacional de farmacovigilancia de la OMS.
4. COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Sanitario.
5. CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia.
6. Evento Adverso: a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.
7. Farmacovigilancia: 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 de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes (OMS 2002).
8. FDA: Food and Drug Administration
9. Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas: Instrumento empelado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.

10. Medicamento: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.
11. Notificación Espontanea de Sospecha de RAM: 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.
12. OMS: Organización Mundial de la Salud.
13. RAM: Reacción Adversa Medicamentosa
14. Reacción Adversa: A cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presente a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.
15. Valoración de la Causalidad: A la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas.