



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA QUÍMICA - INGENIERÍA DE SISTEMAS

APLICACIÓN DE LA GESTIÓN DE RIESGOS
PARA LA GENERACIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA

MODALIDAD DE GRADUACIÓN: TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:
VANESSA MORALES INCLÁN

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. HELGI HELENE GISELA JUNG COOK

MÉXICO, D. F. ABRIL 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.

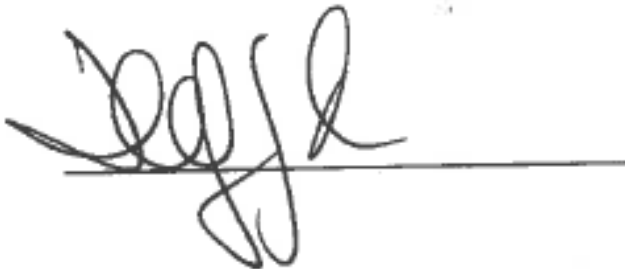
JURADO ASIGNADO:

Presidente: DRA. COZUMEL ALLANEC MONROY LEON
Secretario: DRA. MA. DE LOS ANGELES OLVERA TREVIÑO
Vocal: DR. ALEJANDRO BARRAGÁN OCAÑA
1 er. Suplente: M. C. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
2 do. Suplente: DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

Lugar donde se realizó la tesis:

Departamento de Farmacia
Facultad de Química
UNAM

TUTOR DE TESIS:
DRA. HELGI HELENE GISELA JUNG COOK

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Helgi', is written over a horizontal line. The signature is stylized and cursive.

FIRMA

A la Dra Helgi, que gracias a sus consejos decidí estudiar la maestría y a su gran apoyo pude plasmar mis ideas en esta tesis. Para mí es un ejemplo de inteligencia y perseverancia; la vida es un cambio constante por lo cual uno nunca debe dejar de estudiar y de aprender...

A la Dra Julieta Vargas, que gracias a sus consejos he crecido laboralmente y personalmente, y con su gran apoyo pude concluir esta tesis. Para mí es un ejemplo de liderazgo y carisma; un líder tiene la capacidad de crear un entorno al que las personas desean pertenecer...

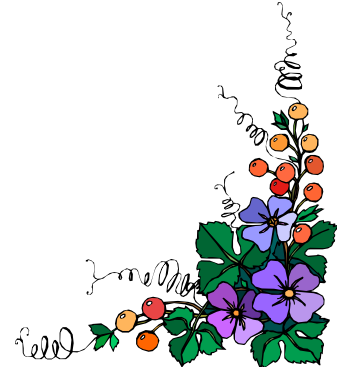
A mi jurado asignado: Dra Cozumel Allanec, Dra Ma. Angeles Olvera, Dr Alejandro Barragán y a la M.C. Ma. del Socorro Alpizar, por el tiempo brindado para la revisión y retroalimentación del presente trabajo, gracias por sus sabios consejos y recomendaciones.

A mis padres y hermanos, que forman parte de lindos recuerdos y de un futuro prometedor.

A todas las personas que me han brindado su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos, porque al compartir conmigo sus vivencias y su percepción del mundo han influido positivamente en mi personalidad.

Del encuentro entre la preparación y la oportunidad
resulta la especie que llamamos "suerte"
ANTHONY ROBBINS

El que sabe mucho de los demás es un entendido,
pero más sabio es el que se conoce a sí mismo.
El que domina a los demás es poderoso, pero el
que se domina a sí mismo es más fuerte
todavía. LAO-TSE



ÍNDICE GENERAL

1.0. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	1
2.0. GENERALIDADES	3
2.1. FARMACOVIGILANCIA.....	3
2.1.1 DEFINICIONES	3
2.1.2. ANTECEDENTES.....	5
2.1.3. CONSIDERACIONES IMPORTANTES AL REALIZAR FARMACOVIGILANCIA.....	7
2.1.4. MEDIDAS ADMINISTRATIVAS POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO EN LA SALUD PÚBLICA.....	9
2.1.5. MARCO LEGAL DE FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.....	12
2.1.6. MARCO LEGAL DE FARMACOVIGILANCIA EN LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA	14
2.1.7. MARCO LEGAL DE FARMACOVIGILANCIA EN LA UNIÓN EUROPEA...	16
2.2. CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO (ICH)	18
2.2.1. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO (ICH – Q10).....	18
2.2.2. GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD (ICH – Q9)	19
2.2.2.1 PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD.....	21
2.3. CUANTIFICACION DEL RIESGO.....	23
2.3.1. ANÁLISIS DE MODO DE EFECTOS DE FALLA (FAILURE MODE EFFECTS ANALYSIS - FMEA).....	24
2.3.2. OTRAS HERRAMIENTAS EMPLEADAS EN LA GESTION DE RIESGOS	25
2.4 MEDICAMENTOS BIOTECNOLOGICOS	26
3.0. JUSTIFICACIÓN.....	30
3.1. HIPÓTESIS.....	30
4.0. METODOLOGÍA	31
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	31
4.2. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA CAPACITACIÓN EN LA FRECUENCIA Y LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS	32
4.3. CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO EN LOS REPORTES DE RAM AL MEDICAMENTO A PARA GENERAR SEÑALES	34
5.0. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	41
5.1. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA CAPACITACIÓN EN LA FRECUENCIA Y LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS.....	41
5.1.1. MEDICAMENTO A.....	41

5.1.2. MEDICAMENTO B.....	43
5.1.3. MEDICAMENTO C	45
5.1.4. MEDICAMENTO D	47
5.1.5. ANÁLISIS DE RESULTADOS COMPARANDO LOS MEDICAMENTOS A, B, C Y D.....	48
5.2. CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO EN LOS REPORTES DE RAM PARA GENERAR SEÑALES	50
5.2.1. MEDICAMENTO A.....	50
5.2.2. MEDICAMENTO B.....	53
5.2.3. MEDICAMENTO C	54
5.2.4. MEDICAMENTO D	56
5.2.5. ANÁLISIS DE RESULTADOS COMPARANDO LOS VALORES DE RIESGO OBTENIDOS PARA LAS RAM CON LOS MEDICAMENTOS A, B, C Y D.....	58
5.2.6. IMPLEMENTACIÓN DE LA MEJORA CONTINUA A TRAVÉS DE LA GESTIÓN DE RIESGOS.....	59
6.0. CONCLUSIONES	61
7.0.BIBLIOGRAFÍA.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de gestión de riesgos de calidad 21

Figura 2. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento A..... 41

Figura 3. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento B..... 43

Figura 4. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento C..... 45

Figura 5. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento D..... 47

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Lista de Clases Orgánicas Sistémicas (siglas en inglés SOC) de acuerdo a la terminología de MEDRA	36
Tabla 2. Criterios para la determinación de la ocurrencia	37
Tabla 3. Criterios para la determinación de la gravedad	38
Tabla 4. Escala del nivel de riesgo aceptable	40
Tabla 5. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento A	42
Tabla 6. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento B	44
Tabla 7. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento C	46
Tabla 8. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento D	48
Tabla 9. Eventos adversos reportados para el medicamento A durante el periodo de estudio	51
Tabla 10. Cálculo del riesgo para las RAM (medicamento A)	52
Tabla 11. Eventos adversos reportados para el medicamento B durante el período de estudio	53
Tabla 12. Cálculo del riesgo para las RAM (medicamento C)	55
Tabla 13. Cálculo del riesgo para las RAM (medicamento D)	57

ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
CIOMS	Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la protección contra riesgos sanitarios
CSD	Comité de Seguridad de Medicamentos
EA	Eventos adversos
EFTA	Asociación Europea de Libre Comercio
EMA	Agencia regulatoria de medicamentos de la Unión Europea
FDA	US Food and Drug Administration
FMEA	Análisis de modo de efectos de falla (Failure Mode Effects Analysis)
GMP	Buenas Prácticas de Manufactura
HACCP	Análisis de peligros y control de puntos críticos
ICH	Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano
MEDRA	Diccionario de términos médicos para actividades regulatorias
OMS	Organización Mundial de la Salud
PSUR	Reportes Periódicos de Seguridad
RAM	Reacciones adversas a medicamentos

1.0. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La seguridad de los medicamentos es una preocupación a nivel mundial. Las posibles consecuencias tóxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una causa importante no solo de consulta médica sino también de ingreso hospitalario, y en ocasiones de la muerte del paciente. Además en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación beneficio/riesgo desfavorable no detectada cuando se autorizó la comercialización (Red PARF, 2010). Simplemente en los Estados Unidos de América las RAM contribuyen con más de 100000 muertes anuales, lo cual representa una de las 10 principales causas de muerte en ese país (OMS, 2008).

La Farmacovigilancia juega un papel preponderante en la Salud Pública, ya que su objetivo es dar a conocer el perfil riesgo-beneficio de los fármacos a nivel nacional e internacional. En nuestro país esta área es relativamente nueva. En el año de 2005 la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), emite la NOM-220-SSA1-2002 con carácter obligatorio. El 07-enero-2013, con el trabajo en conjunto de la autoridad regulatoria, la industria farmacéutica y las instituciones de salud se ha publicado la nueva versión de la norma NOM-220-SSA1-2012, la cual permitirá implementar mejoras en el área e introduce en México el concepto de Plan de Manejo de Riesgos (SSA, 07-ene-2013).

Al utilizar cualquier medicamento se tiene el peligro de que se presente una reacción adversa. Cuando ésta reacción adversa se ha presentado frecuentemente en la población y está relacionada con el uso de un medicamento específico se considera un riesgo.

En la nueva versión de la NOM-220: Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, publicada en enero de 2013, se introduce el término de gestión de riesgos y se requiere la implementación de un plan de manejo de riesgos. Al ser un término nuevo en México,

existe poca información acerca del tema y las herramientas empleadas por otros países son de alto costo.

Es por lo anterior, que se desarrolló el presente trabajo cuyos objetivos fueron los siguientes:

- Evaluar el impacto de la capacitación en la frecuencia y la calidad de la información de los reportes de eventos adversos
- Ponderar el riesgo asociado a las reacciones adversas a los medicamentos, producidas por cuatro medicamentos biotecnológicos
- Priorizar las reacciones adversas producidas por estos medicamentos para generar señales
- Proponer un plan de minimización de riesgos.

Para el estudio se seleccionaron 4 medicamentos de origen biotecnológico, tomando en consideración que su uso implica un riesgo mayor ya que: por su naturaleza proteica, con frecuencia suelen desencadenar una respuesta inmune esperada pero no deseada, la vía de administración empleada en la mayoría es por vía intravenosa, por lo cual para su administración se requiere de personal capacitado y muchos de ellos son usados en niños, los cuales son un grupo especial y requiere de mayor vigilancia durante su uso.

2.0. GENERALIDADES

2.1. FARMACOVIGILANCIA

2.1.1 DEFINICIONES

Balance riesgo beneficio: Un producto es considerado seguro si el beneficio clínico y la probabilidad de sus efectos benéficos son mayores que la probabilidad e importancia medica de presentarse efectos dañinos o indeseables (OMS, 2004).

Causalidad (véase también Imputabilidad): El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa permite determinar una categoría de causalidad (Red PARF, 2010).

Confidencialidad: A la garantía de no divulgar la identidad u otra información de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones (OMS, 2008).

Evento adverso: Cualquier ocurrencia medica indeseable en un paciente o sujeto en investigación clínica al que se le administró un producto farmacéutico y no necesariamente hay una relación causal con este tratamiento (ICH, 1994).

Evento adverso serio: Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- Causan la muerte de paciente
- Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
- Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

En México la COFEPRIS las denomina graves o serias, ambos términos son equivalentes (OMS, 2008).

Farmacovigilancia: A la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes (OMS, 2008).

Imputabilidad (véase también Causalidad): Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento en forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y uniformar el proceso de imputación y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro (Red PARF, 2010).

Incidente adverso: Es un daño o potencial riesgo de daño no intencionado al paciente, operador o al ambiente, que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico (véase Tecnovigilancia) (Red PARF, 2010).

Información para prescribir de un medicamento: Describe las condiciones adecuadas de uso para que sea seguro y efectivo, actualizarla implica incorporar nueva información obtenida de las actividades de Farmacovigilancia en productos comercializados u otros estudios, y puede revelar nuevos beneficios (por ejemplo, nuevas indicaciones o formulaciones) o nuevos riesgos implicados.

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM): A cualquier reacción nociva y no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o modificación de una función fisiológica (OMS, 2008).

Reacción adversa a un medicamento inesperada: A una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro y que no es posible inferirla de su actividad farmacológica (OMS, 2008).

Reporte Periódico de Seguridad (RPS o PSUR por sus siglas en inglés): Al documento que contiene el resumen de la información nacional e internacional actualizada sobre la seguridad de una forma farmacéutica, elaborado por la unidad de Farmacovigilancia y emitido por el titular del registro sanitario del medicamento o su representante legal en el país (OMS, 2008).

Señal de seguridad: A la información comunicada sobre una posible relación causal entre un evento y/o reacción adversa a un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y/o reacción y de la calidad de la información (OMS, 2008).

Tecnovigilancia: Conjunto de métodos y observaciones que permiten detectar incidentes adversos durante la utilización de un dispositivo médico, que puedan causar un daño al paciente, al operador o a su entorno. Los problemas, mal funcionamiento, daño o potencial daño derivados de la utilización de los dispositivos médicos pueden incluirse en el término Incidente adverso (Red PARF, 2010).

2.1.2. ANTECEDENTES

El acontecimiento que marcó la necesidad de contar con una normativa rigurosa para salvaguardar la seguridad de los medicamentos a nivel internacional fue derivado del incidente con el elixir de Sulfanilamida en 1937, cuando más de 100 personas en los Estados Unidos mueren tras el uso de un medicamento que contenía dietilenglicol, el cual

es altamente tóxico. La Sulfanilamida había sido usada para el tratamiento de infecciones con estreptococos en las presentaciones de tabletas y en polvo, pero el laboratorio productor decidió elaborar una nueva forma farmacéutica líquida que utilizaba dietilenglicol como disolvente. Se realizaron pruebas de sabor, apariencia y olor, pero se omitió realizar pruebas de toxicidad, debido a que la normativa vigente no solicitaba estudios de seguridad de los nuevos medicamentos. Este acontecimiento dañó la imagen de la compañía que lo comercializaba, ya que hubo una alerta de grandes magnitudes en todo el país, pero la venta del elixir no era ilegal. Derivado de este hecho el comisionado de la FDA Walter Campbell es presionado por una regulación más estricta para los medicamentos, y en 1938 se promulga el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, la cual obliga que los medicamentos que se encuentren en el mercado deben demostrar su seguridad (FDA, 1981).

A mediados de la década de los cincuenta ocurre una tragedia a nivel internacional, conocido como el desastre de la Talidomida, muchos consideran que este evento fue el que desencadenó el inicio de la Farmacovigilancia. La Talidomida fue utilizada como sedante e hipnótico en mujeres embarazadas causando focomelia en recién nacidos. Esta enfermedad se manifiesta por una malformación consistente en la ausencia de elementos óseos y musculares en el miembro superior o inferior, quedando reducido a un muñón o prominencia que se implanta a nivel del hombro o de la cintura y que asemeja las aletas de la foca. Puede afectar a un solo miembro o a varios. Su comercialización comenzó en Alemania Occidental en 1956. Entre 1958 y 1960 se introdujo en 46 países, afectando aproximadamente a 10 000 bebés que nacieron con focomelia y otras deformidades. Como resultado, se reestructuró el sistema regulatorio en el Reino Unido creándose en 1963 un Comité de Seguridad de Medicamentos (CSD) y en 1964 se implementa un sistema de reporte voluntario de reacciones adversas (Yellow Card Scheme). Por su parte los Estados Unidos de Norteamérica enmiendan en 1962 la Ley de Medicamentos y el Congreso autoriza a la FDA que se solicite una aprobación de uso para todos los nuevos medicamentos (NDA) y exija la realización de pruebas de eficacia y seguridad. Es a partir de este momento que a la FDA también se le otorga la autoridad para exigir el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). En 1975 la

Comunidad Europea introduce dos legislaciones, la primera referente a las pruebas analíticas, farmacológicas, toxicológicas y clínicas en medicamentos (75/318/CEE), y la segunda relacionada a leyes, reglamentos y acciones administrativas en productos medicinales (75/319/CEE) (Boxtel et al., 2008).

A nivel internacional se crean diferentes organizaciones y entidades regulatorias para establecer nuevas normativas enfocadas a la seguridad de los medicamentos. En 1945 la Organización de las Naciones Unidas (ONU) crea la OMS, con el fin de establecer una organización mundial dedicada a la salud. En 1948 entra en vigencia la Constitución de la OMS y en 1978 en colaboración con el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC) se difunde a nivel mundial la Farmacovigilancia para el monitoreo internacional de medicamentos ("UPPSALA Monitoring Centre", 2013). En 1980, en Europa se crea la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) con el fin de unificar los requerimientos regulatorios para la industria farmacéutica y proporcionar estándares aceptados por la Unión Europea, Japón y EEUU, lo cual disminuye tiempos y costos en la aprobación de nuevas moléculas medicinales ("ICH", 2013). En el 2001, en México es creado el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que forma parte la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), este organismo organiza y unifica las actividades de Farmacovigilancia en nuestro país y participa en el programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud ("COFEPRIS", 2013).

2.1.3. CONSIDERACIONES IMPORTANTES AL REALIZAR FARMACOVIGILANCIA

A continuación se enuncian algunas consideraciones importantes en las actividades rutinarias de Farmacovigilancia:

→ No se debe confundir el término "Evento Adverso" con "Reacción Adversa". El término "evento adverso" es más empleado en estudios clínicos y por las empresas farmacéuticas trasnacionales debido a que se refiere a cualquier respuesta no deseada y no intencional que no necesariamente está relacionada con el uso del medicamento. El término "reacción adversa" se emplea en la información para

prescribir, etiquetado, etc. cuando el laboratorio productor y las autoridades regulatorias ya han establecido una relación causal entre el medicamento y la respuesta nociva no deseada y no intencional.

→ Se recomienda que los laboratorios fabricantes o propietarios del registro sanitario realicen los intentos razonables para contactar a la persona que reporta el evento adverso con el fin de obtener la información completa de cada caso durante el contacto inicial y en caso de ser necesario durante el seguimiento del caso. Se recomienda que la intensidad y el método para el seguimiento del caso esté en función a la seriedad del evento reportado.

→ Se debe realizar un mayor esfuerzo para investigar los eventos adversos serios, especialmente en aquellos que no sean conocidos y que hayan ocurrido durante el tratamiento con el medicamento sospechoso.

→ Los laboratorios fabricantes o los propietarios del registro sanitario deberán capacitar al personal médico para el reporte de eventos adversos.

→ Cuando el reporte sea realizado por el consumidor, en primera instancia se debe obtener su permiso para contactar al médico familiar del paciente, con el fin de obtener mayor información médica y conocer la opinión del médico tratante sobre el caso.

→ Es de suma importancia proteger la confidencialidad de los pacientes durante la generación de información de seguridad y en el desarrollo de planes de minimización de riesgos (FDA, 2005).

→ En caso de que el paciente rechace el permiso de contactar a su médico familiar no se debe contactar bajo ninguna circunstancia (Congreso de la Unión, 2010).

2.1.4. MEDIDAS ADMINISTRATIVAS POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO EN LA SALUD PÚBLICA

La vigilancia mundial de los medicamentos es una tarea compartida entre diversos participantes, teniendo como eje central el “Programa de la Organización Mundial de la Salud para el Monitoreo Internacional de Medicamentos” coordinado por el Centro de Monitoreo de Uppsala, Suecia. Este programa ofrece un foro en el cual los países miembro colaboran en el monitoreo de la seguridad de los medicamentos. La colaboración coordinada y eficiente con los diferentes integrantes del programa, con agencias de seguridad internacional y el uso de herramientas como VigiBase, permiten al Centro Nacional de Farmacovigilancia en México, realizar comunicados relacionados con el uso de medicamentos tales como: riesgos asociados, interacciones, suspensiones de comercialización, modificaciones en su administración así como información general, todo esto con el objetivo de mantener informada y protegida a la población mexicana de riesgos innecesarios relacionados con el uso de medicamentos (COFEPRIS, 2012).

La autoridad reguladora nacional y los laboratorios farmacéuticos, como responsables de la autorización y de la comercialización del medicamento, son los encargados de adoptar las medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar su uso. La decisión de tomar una medida de carácter regulador debe tener en cuenta la aceptabilidad social del riesgo en función del beneficio que procura, si bien otros factores suelen intervenir cuando la información disponible es dudosa o insuficiente. Las medidas pueden ser diversas, desde informar sobre el nuevo riesgo, hasta la retirada inmediata del medicamento. Esta decisión debe estar basada en pruebas, además de la experiencia, la objetividad y la transparencia.

Las medidas administrativas de reducción del riesgo, conocidas como medidas sanitarias de seguridad, dependerán del riesgo detectado y, según el nivel de riesgo, pueden clasificarse en:

1. Riesgo inminente y grave para la salud;
2. Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso;
3. Riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso;
4. Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso.

1) En caso de riesgo inminente y grave para la salud, se adoptarán las medidas siguientes:

- Retención de lotes del medicamento o de todo el producto del mercado;
- Puesta en cuarentena;
- Clausura temporal, parcial o total, de las actividades o servicios;
- Clausura temporal, parcial o total, del establecimiento farmacéutico.

2) En caso de riesgo aceptable en todas las condiciones de uso, se considerará el mantenimiento del estado del registro sanitario o del régimen de la comercialización, y se adoptarán las siguientes medidas:

- Inclusión de información en la hoja de datos o en el prospecto (introducción de información para aclarar especificidades de las reacciones adversas, con recomendaciones para el tratamiento).
- Introducción de nueva información para aclarar la forma adecuada de empleo y administración del producto, la utilización de dosis bajas, tratamientos alternativos o uso concomitante con otro medicamento, con el objetivo de prevenir riesgos
- Se comunicará la información necesaria sobre esta nueva introducción o ante la evidencia de que se han producido sospechas infundadas y no existen riesgos para la salud pública, así como la adopción de otras medidas para prevenir los riesgos.
- Liberación de lotes (o de todo el producto) del mercado retenidos o en cuarentena.

3) En caso de riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso, se considerará la modificación del registro sanitario o alteración del régimen de comercialización, y se adoptarán las medidas siguientes:

- Reducción de la dosis recomendada;
- Restricción de indicaciones terapéuticas;
- Eliminación de una o más indicaciones;
- Introducción de nuevas reacciones adversas, contraindicaciones, advertencias, precauciones o interacciones medicamentosas;
- Eliminación de información;

- Restricciones para ciertos grupos de población;
- Recomendación de realizar pruebas de seguimiento clínicas o analíticas;
- restricción del nivel de dispensación (uso exclusivo del hospital; venta por receta médica; uso por servicios determinados; medicamentos que requieren control especial; programas de monitoreo intensivo o de uso compasivo);
- Restricción del nivel de prescripción a determinadas especialidades;
- Restricción de ciertas presentaciones;
- Cambios en la forma farmacéutica;
- Cambios en el envase;
- Modificación de la presentación;
- Cambios en la formulación;
- Cambios en la composición;
- Cambios en el almacenamiento o forma de preparación.

4) En caso de riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso. Si el medicamento: resulta ser nocivo o inseguro en condiciones normales de empleo, no es terapéuticamente eficaz o muestra una relación beneficio/riesgo desfavorable; y por cualquier otra causa que suponga un riesgo previsible para la salud o la seguridad de las personas, las medidas sanitarias de seguridad serán:

- Retirada de lotes del producto del mercado.
- Retirada del producto o su ingrediente farmacéutico activo del mercado. Puede ser inmediata o progresiva, a solicitud del titular del registro o por mandato legal. En todos los casos, esta medida trae consigo la suspensión o cancelación del registro sanitario o registro sanitario temporal.
- Decomiso.
- Destrucción del producto.
- Multas.
- Desvío a otros usos del producto en los casos en que proceda.
- Clausura temporal o permanente, parcial o total, de las actividades o servicios.
- Clausura del establecimiento farmacéutico en forma temporal o permanente, parcial o total.

2.1.5. MARCO LEGAL DE FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

El marco legal de Farmacovigilancia en nuestro país se sustenta en:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4 (Cámara de diputados, 2013)

Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta constitución.

- Ley General de Salud, Artículo 58. V-bis (Cámara de diputados, 1997).

La comunidad podrá participar en los servicios de salud de los sectores público, social y privado a través de las siguientes acciones:

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 por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos.

- Reglamento de Insumos para la Salud, Artículo 38, 131 y 190-bis1, V (Presidencia de la República, 1998).

Artículo 38. Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que 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.

Artículo 190-bis-1, V.

Para obtener la prórroga del registro sanitario de medicamentos se deberá presentar con la solicitud, exclusivamente lo siguiente:

V. Informe de Farmacovigilancia del medicamento, en los términos de la normativa aplicable.

- Reglamento de la COFEPRIS, Artículo 12, IX (SSA, 2004).
Corresponde a la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos:
IX. Operar los instrumentos programáticos en materia del programa permanente de Farmacovigilancia.

- NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia (SSA, 07-ene-2013).
6. Metodología
6.1 La Farmacovigilancia se llevará a cabo empleando:
6.1.1 Método de notificación espontánea
6.1.2 Método de Farmacovigilancia intensiva
6.1.3 Método de notificación en investigación clínica

6.2 La Farmacovigilancia se realizará a través del análisis de la siguiente información:
6.2.1 Estudios clínicos fases I a IV
6.2.2 Reporte periódico de seguridad
6.2.3 Informe de seguridad en México
6.2.4 Reportes de seguridad de estudios clínicos
6.2.5 Generación de señales
6.2.6 Bases de datos epidemiológicas
6.2.7 Planes de manejo de riesgos ²

Para complementar la información, la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia (AMFV) ha desarrollado tres guías de apoyo, las cuales no son de carácter obligatorio:

- Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones adversas (AMFV “SRAM”, 2012).
- Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica (AMFV “Investigación Clínica”, 2012).
- Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad (PSUR) (AMFV “PSUR”, 2012).

Otra norma de interés en este campo es NOM-240-SSA1-2012: *Instalación y operación de la Tecnovigilancia*, la cual fue publicada el 30 de Octubre de 2012, en la cual se describen las actividades para implementar la Tecnovigilancia en nuestro país, lo que permitirá garantizar la seguridad del uso de dispositivos médicos y poder establecer medidas correctivas o preventivas si fuera necesario (SSA, 30-oct-2012).

2.1.6. MARCO LEGAL DE FARMACOVIGILANCIA EN LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA

La Farmacovigilancia en los Estados Unidos de Norteamérica está regulada por la agencia US Food and Drug Administration (FDA), y su normativa está basada en la gestión de riesgos. La gestión de riesgos consiste en la evaluación y minimización del riesgo, la cual puede ser implementada a través de los siguientes pasos: 1) Evaluación del balance riesgo-beneficio, 2) Desarrollo e implementación de herramientas de minimización de riesgos conservando los beneficios, 3) Evaluar las herramientas utilizadas para la re-evaluación del balance riesgo-beneficio y 4) Realizar modificaciones apropiadas si se requieren.

La normativa emitida por la FDA en el área de Farmacovigilancia es la siguiente:

- Código de Regulaciones Federales, sección 314.80, título 21 (21 CFR 314.80).
Solicita el reporte de eventos adversos asociados con el uso de medicamentos

comercializados para uso humano, se considere o no relacionado al medicamento (FDA, 2002).

- Buenas prácticas en Farmacovigilancia y evaluación de la Farmacoepidemiología (Guía de Farmacovigilancia), la cual establece los lineamientos para realizar la evaluación del riesgo en productos comercializados.
- Evaluación de riesgos en productos pre-comercializados (Guía pre-comercialización). Se enfoca a la evaluación de productos que se están utilizando en estudios clínicos y aún no han sido comercializados (FDA “Premarketing risk”, 2005).
- Desarrollo y uso de los planes de acción de Minimización de riesgos (Guía RiskMAP). Se enfoca a la minimización de riesgos en caso de que se identifique un riesgo potencial relacionado al uso de un medicamento (FDA “RiskMAP”, 2005).

Algunas de las diferencias entre la normativa mexicana y la FDA son las siguientes:

- La FDA emplea el término eventos adversos y en México se emplea el término Sospecha de Reacciones Adversas de los medicamentos.
- La normativa de la FDA se basa en gestión de riesgos y la normativa mexicana principalmente se basa en el reporte de Sospecha de Reacciones Adversas lo cual permite únicamente el análisis de frecuencias.
- La FDA solicita emplear la terminología establecida en MEDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) para clasificar la información de eventos adversos asociados con el uso de medicamentos convencionales, biológicos y biotecnológicos, mientras que México no solicita alguna terminología específica.
- La FDA no recomienda clasificar los eventos adversos por causalidad. En México la normativa indica que la causalidad debe ser proporcionada por el médico tratante de acuerdo a su opinión personal, pero es difícil y confusa determinarla, los términos que maneja la normativa son cierta, probable, posible, dudosa, condicional inclasificable y no evaluable/inclasificable.

2.1.7. MARCO LEGAL DE FARMACOVIGILANCIA EN LA UNIÓN EUROPEA

La EMA (European Medicines Agency), la agencia regulatoria de medicamentos de la Unión Europea, es la más estricta en el área de Farmacovigilancia y sus actividades también están basadas en la gestión de riesgos (“EMA”, 2013).

La normativa vigente emitida por la EMA está basada principalmente en tres regulaciones: la Regulación de la Unión Europea No. 1235/2010 (European Parliament “No 1235/2010”, 2010) y Directiva 2010/84/EU (European Parliament “2010/84/EU”, 2010) y la de más reciente publicación es la Regulación de la Unión Europea No 520/2012 (European Parliament, 2012), representan uno de los más grandes cambios en la regulación de medicamentos para uso humano en la Unión Europea y tiene implicaciones significativas para las Autoridades y los Titulares de Registro..

Los principales impactos de la nueva normativa publicada en junio-2012 para los titulares de registro son:

- Describe claramente sus funciones y responsabilidades;
- Minimiza el duplicar esfuerzos;
- Disminuye costos y recursos, debido a que analizará cuando sea necesario la solicitud de los reportes periódicos de seguridad (PSUR) y reportes de reacciones adversas de medicamentos (RAM);
- Establece claramente el marco jurídico para el monitoreo post autorización.

Los principales requerimientos que solicita la normativa vigente son los siguientes:

- EudraVigilance / reportes RAM.
Las reacciones adversas a medicamentos de uso humano autorizados en la Unión deben ser sometidas y compartidas con la autoridad a través de la base de datos Eudravigilance.
- Actividades adicionales de monitoreo.
* Se deben realizar un solo reporte periódico de seguridad (PSUR) de la sustancia activa o en combinación con otras sustancias activas

- * No serán necesarios los PSUR de medicamentos con bajo riesgo o que tienen mucho tiempo en el mercado a menos que surja alguna preocupación.
- * Los PSUR serán compartidos con la autoridad a través de una base de datos.
- * La solicitud de estudios post comercialización de seguridad y eficacia (PASS/PAES) a la industria farmacéutica, estará basada en una base legal.
- * Los sistemas de gestión de riesgos serán necesarios para todos los medicamentos nuevos autorizados
- Se crea un comité de especialistas para la discusión de aspectos de Farmacovigilancia, el Comité de evaluación del riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) y el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) o la Grupo coordinador para el reconocimiento mutuo y procedimientos descentralizados humanos (CMDH).
- Inspecciones y sistemas de Farmacovigilancia.
Los titulares de registro deben mantener un Expediente maestro del sistema de Farmacovigilancia (PSMF), que siempre debe permanecer disponible para su sometimiento o inspección por parte de la autoridad regulatoria competente.
- Revisión por un grupo experto
Todos los sometimientos de Farmacovigilancia serán analizados y revisados por el nuevo Comité de Evaluación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) o el Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados - Humanos (CMDH). Opiniones sean adoptadas como consecuencia de ello.

2.2. CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO (ICH)

La Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH) es un proyecto que reúne a los representantes de las autoridades regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos y a expertos de las tres regiones, con el fin de discutir aspectos científicos y técnicos del registro de nuevos productos farmacéuticos. El objetivo de ICH es reducir la necesidad de duplicar estudios clínicos llevados a cabo durante la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, a través de la armonización de la interpretación de guías y requisitos para el registro de los productos. Con ello se reducen los gastos en recursos humanos, animales y materiales a nivel internacional, se evita la duplicación de pruebas o estudios realizados durante las etapas de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, se previene el retraso del desarrollo global y la disponibilidad de nuevos medicamentos, se mantienen los estándares de calidad, seguridad, eficacia, y cumpliendo con los requerimientos regulatorios para proteger la salud pública (“ICH”, 2013)

2.2.1. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO (ICH – Q10)

La ICH Q10 es un modelo para implementar un sistema de calidad en la industria farmacéutica. Puede ser implementado en todas las etapas del ciclo de vida de un producto (desarrollo farmacéutico, transferencia de la tecnología, manufactura comercial y discontinuación del producto). Los objetivos de la implementación de un sistema de calidad ICH-Q10 son:

- Obtener productos con la calidad requerida
- Establecer y mantener un sistema de control y monitoreo
- Establecer un sistema de mejora continua

La guía ICH-Q10 está enfocada a la industria farmacéutica, el modelo principalmente se enfoca en tres puntos:

- 1) Consideraciones generales de un sistema de calidad, gestión de riesgos de calidad (ver ICH-Q9), consideraciones de diseño, tamaño y complejidad de la compañía, elaboración de un manual de calidad.
- 2) Gestión de la responsabilidad: se debe tener un gestor del sistema, establecer políticas de calidad, plan de calidad (estableciendo objetivos), recursos, comunicación interna, revisión de la gestión, gestión de las actividades por terceros (outsourcing), control de transferencias de responsabilidades de un producto (acuerdos comerciales).
- 3) Mejora continua: se debe implementar un sistema de acciones correctivas y/o preventivas (Corrective action and preventive action - CAPA), monitoreo del sistema a través de métricas y sistema de control de cambios (ICH, 2008).

2.2.2. GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD (ICH – Q9)

Un peligro es aquella fuente potencial de que ocurra un daño, y un daño es cuando se perjudica la salud del consumidor. Ello incluye la pérdida de la calidad del producto o su disponibilidad. Un riesgo es definido como la combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del daño. Uno de los problemas a los que se enfrenta la gestión del riesgo es la dificultad de unificar la severidad del riesgo por las diferentes entidades involucradas, debido a sus diferentes percepciones y conflictos de interés. En la industria farmacéutica hay una gran variedad de entidades involucradas, estas incluyen pacientes, profesionales de la salud, gobierno e industria, es por ello que se debe considerar como principal criterio para la gestión de los riesgos de calidad la protección del paciente.

El proceso de fabricación y el uso de los medicamentos, incluyendo sus componentes, necesariamente implica un grado de riesgo. Los riesgos de calidad son solo un

componente del riesgo global, es por ello la importancia de mantener los atributos de calidad del producto a lo largo de su ciclo de vida.

Los dos principios más importantes en los que se basa la gestión de riesgos de calidad son:

- La evaluación del riesgo de calidad debe estar basado en el conocimiento científico y en última instancia en la protección del paciente.
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la gestión del riesgo de calidad debe ser proporcional al nivel del riesgo.

2.2.2.1 PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD.

El modelo de la gestión de riesgos de acuerdo a la ICH-Q9, está esquematizado en la figura 1, consiste en la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos de calidad de los medicamentos a lo largo de su ciclo de vida.

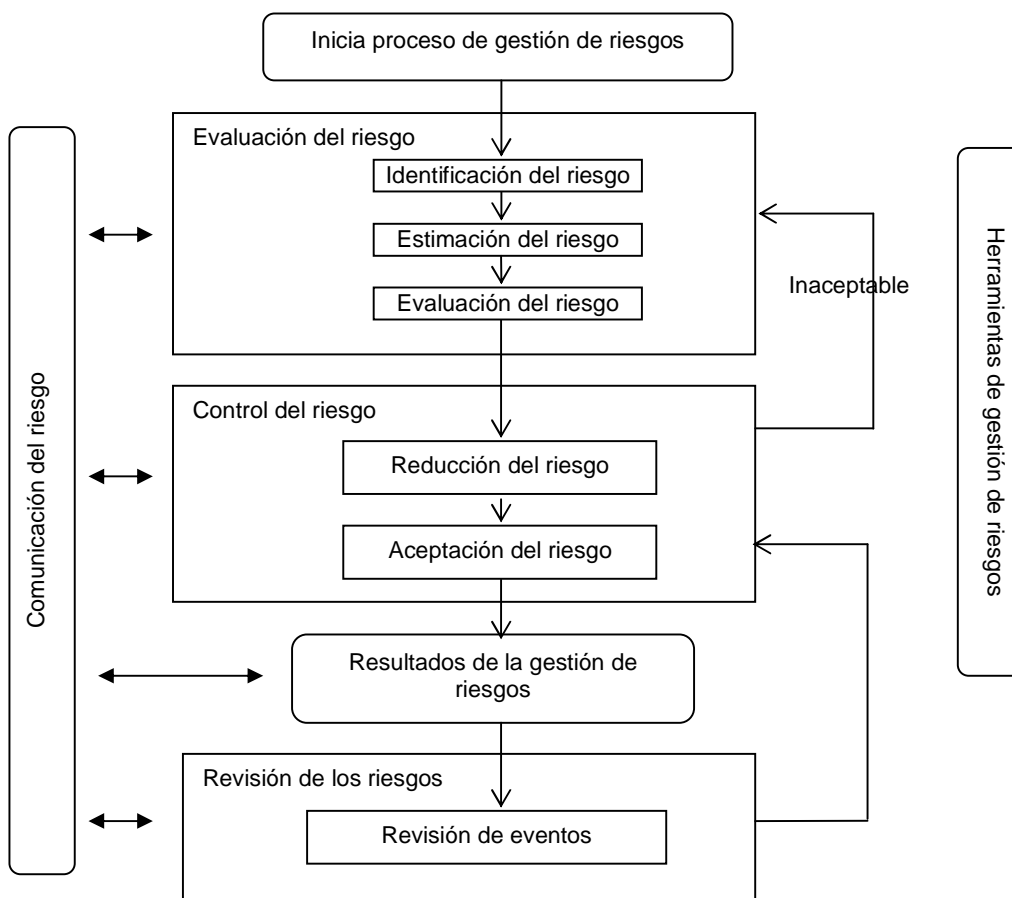


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de gestión de riesgos de calidad.

A continuación se describe cada una de las etapas que conforman el proceso de gestión de riesgos:

a) Inicio del proceso de gestión de riesgos.

Para iniciar un proceso de gestión de riesgos se toma en consideración lo siguiente:

- Definir el problema a través de la pregunta de riesgo de calidad, incluyendo supuestos de riesgos potenciales identificados.
- Recabar información sobre peligros potenciales, daños o impactos a la salud humana relevantes que han ocurrido en el pasado.
- Identificar un líder y recursos necesarios.

b) Evaluación de riesgos.

El objetivo de la evaluación del riesgo es:

- Identificar el riesgo: Se deben identificar los peligros para posteriormente relacionarlos con la pregunta de riesgo y definir el problema. Se puede emplear la pregunta ¿Qué puede estar incorrecto?
- Estimar el riesgo: Es la estimación del riesgo asociado con el peligro identificado. Puede ser un proceso cuantitativo o cualitativo, en el cual se otorga un valor a la probabilidad de ocurrencia y a la severidad del daño.
- Evaluar el riesgo: Se compara el valor del riesgo estimado contra los niveles de riesgo aceptados y establecidos previamente por el grupo de trabajo. Los resultados de la evaluación del riesgo es una estimación cuantitativa o cualitativa del riesgo comparado en un rango de riesgo.

c) Control de riesgos

Son las acciones para reducir y/o aceptar el(los) riesgo(s). El grado de esfuerzo debe ser proporcional a la magnitud del riesgo. Para establecerlo es posible auxiliarse con las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo se encuentra en un nivel aceptable?
- ¿Qué acciones se deben tomar para reducir o eliminar el riesgo?
- ¿Cuál es el nivel de riesgo aceptado considerando los beneficios y recursos?
- ¿Se produjeron nuevos riesgos como resultado de las acciones realizadas para controlar los riesgos identificados previamente?

En el proceso de control de riesgos se pueden tomar las siguientes acciones:

- Reducción del riesgo: Se realizan acciones con el fin de reducir o evitar los riesgos de calidad cuando exceden los niveles especificados (aceptables). La implementación de estas medidas puede introducir nuevos riesgos al sistema o incrementar otros riesgos existentes, es por ello que se debe revisar la posible influencia de estas acciones en los riesgos a futuro previo a su implementación.
- Aceptación del riesgo: Es la decisión de aceptar el riesgo, esto puede implicar la decisión de aceptar un riesgo residual, las mejores prácticas de la gestión de riesgos de calidad es de no eliminar el riesgo completamente.

d) Comunicación del riesgo

Es el intercambio de información sobre el riesgo o la gestión de riesgos entre las personas que toman las decisiones y otras personas involucradas, este intercambio puede realizarse en cualquier etapa del proceso de gestión de riesgos. La información incluida puede estar relacionada a la existencia, naturaleza, probabilidad, severidad, aceptación, control, tratamiento, detectabilidad y otros aspectos de los riesgos de calidad.

e) Revisión de los riesgos

La gestión de riesgos debe ser continua, como parte del sistema de mejora continua de un sistema de gestión de calidad. Se debe implementar un mecanismo para la revisión y monitoreo de los hallazgos. La frecuencia de cualquier revisión debe estar basada en el nivel del riesgo. En la revisión de los riesgos se pueden incluir reconsideraciones en los niveles de aceptación de los riesgos.

2.3. CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO

Debido a que un riesgo es la combinación de la probabilidad de ocurrencia y la severidad de que se presente un daño, para ponderarlo se requieren los valores de éstos. La “probabilidad” u “ocurrencia” se puede determinar empleando escalas cualitativas (baja, media y alta) o cuantitativas (del 1 al 10, de 0 a 1, etc.). Un segundo atributo asociado al

riesgo es el “impacto”, “severidad” o “consecuencia” (del 1 al 10, donde el 1 representa que no causa ningún efecto y el 10 indica que es muy serio el efecto).

Combinando los factores de probabilidad y ocurrencia, es decir, multiplicando ambos valores se obtiene el valor del riesgo (Carbone & Tippett, 2004):

$$\text{Riesgo} = \text{Ocurrencia (probabilidad)} \times \text{Severidad}$$

2.3.1. ANÁLISIS DE MODO DE EFECTOS DE FALLA (FAILURE MODE EFFECTS ANALYSIS - FMEA)

Una de las herramientas más empleadas para cuantificar el riesgo es el análisis de modo de efectos de falla (FMEA), el cual es un análisis complejo del proceso en pasos manejables. Esta es una herramienta poderosa que permite analizar el modo de fallas, los factores que causan estas fallas y la probabilidad sus efectos.

Los pasos para implementar el FMEA son los siguientes:

- Definir el proceso involucrado. El diagrama de flujo es una de las herramientas más utilizadas por su facilidad de uso. Se deben identificar y detallar las partes del proceso en los que se presenta una mayor probabilidad de que se generen fallas o existan riesgos, para lo cual se deben emplear los siguientes símbolos:

 Inicio del proceso

 Actividad u operación

 Toma de decisión

- Se asigna una escala para cuantificar el nivel de ocurrencia, severidad y detección, para lo cual se deben tomar en consideración las siguientes recomendaciones:

- Para la probabilidad de ocurrencia se puede utilizar una escala del 1 al 10, donde el 1 representa la probabilidad de que no ocurra y el 10 indique que es inevitable.
 - Detección si se utiliza una escala del 1 al 10, se puede representar 1 que el modo de fallas siempre se detecta y el 10 indica que nunca puede ser detectado.
 - Severidad empleando una escala del 1 al 10, el 1 representa que no causa ningún efecto y el 10 indica que es muy serio el efecto.
- Una vez que se tenga el proceso descrito en pasos se eligen aquellos que representen un mayor riesgo. A los pasos seleccionados se le asigna un valor de ocurrencia, severidad, y detección. Al multiplicar estos valores se obtiene el número de prioridad del riesgo (Risk priority number – RPN).

Los valores de RPN pueden ser de 1 a 1000, un valor más elevado representa un mayor riesgo, por lo cual es una técnica que permite priorizar (Rath, 2008).

Una desventaja que tiene la técnica tradicional de FMEA es cuando dos o más modos de fallas tienen el mismo valor de riesgo y por ello no se pueden priorizar, la decisión final dependerá del grupo de trabajo y puede causar conflictos cuando el riesgo sea percibido de diferente manera (Sellappan & Sivasubramanian, 2008).

2.3.2. OTRAS HERRAMIENTAS EMPLEADAS EN LA GESTIÓN DE RIESGOS

A continuación se describen otras herramientas empleadas en la gestión de riesgos:

- Análisis de peligros y control de puntos críticos (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP). HACCP es una herramienta sistemática, proactiva y preventiva para asegurar la calidad del producto, confiabilidad y seguridad. HACCP consiste principalmente en establecer puntos control críticos y posteriormente monitorearlos para verificar que se cumplen con los límites críticos, en caso de que se salgan de especificaciones se deben establecer y realizar acciones correctivas.

- Análisis de Modo de Fallas, Efectos y Criticidad (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis, FMECA). El FMECA está diseñado para analizar todo tipo de falla potencial (riesgo) para cada componente del proceso vía computarizada. Integra el grado de severidad, probabilidad de ocurrencia y su detectabilidad. Principalmente se emplea para establecer las especificaciones de un producto/proceso (Li Jun & Xu Huibin, 2012).

2.4 MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Se considera fármaco biotecnológico a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.

Asimismo se entiende por medicamento biotecnológico a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica. (FEUM, 2010)

Los medicamentos obtenidos por biotecnología constituyen una nueva perspectiva y representan el futuro de la terapéutica médica. Entre los productos desarrollados mediante biotecnología se encuentran los fármacos constituidos por proteínas expresadas y producidas con métodos de ingeniería genética y tecnología de recombinación de ADN, pero también anticuerpos monoclonales producidos por tecnología de hibridación, vectores (virus, moléculas lipídicas) para la transferencia genética, fragmentos de anticuerpos, moléculas antisentido y vectores lipídicos para la formulación de fármacos (Kleinberg M., 2004, Honorato J., 2007)

La información acerca de la investigación de nuevas moléculas indica que, el 30% de ellas, corresponde a este tipo de medicamentos. Estos ocupan un lugar destacado en el tratamiento más avanzado de enfermedades crónico degenerativas como cáncer,

diabetes, hepatitis C, artritis reumatoide e infarto de miocardio, entre otros. Los medicamentos biotecnológicos reducen la mortalidad prematura, disminuyen la morbilidad y, mejoran la calidad de vida de los pacientes (Avidor Y. 2003)

Los medicamentos biotecnológicos pueden obtenerse a partir de diversas fuentes, como son los cultivos de líneas celulares de mamíferos, insectos o células vegetales, microorganismos, hibridomas (línea celular híbrida), animales o plantas transgénicas, o modificación de proteínas, entre otros. No todos cuentan con estándares internacionales para evaluar su identidad, potencia y pureza. Los productos que se obtienen de procesos biotecnológicos son muy similares a aquellos aislados de fuentes naturales. (FEUM, 2010).

La producción de proteínas mediante procesos biotecnológicos involucra inicialmente la clonación de un gen específico en el laboratorio, o la construcción de un gen sintético, con la subsiguiente inserción en una célula llamada hospedero. La clonación del organismo o cultivo celular precede en general al desarrollo del proceso en escala piloto con el fin de optimizar rendimiento y calidad, para finalmente alcanzar el proceso a escala industrial. (Oliver, 2004).

Los procesos biotecnológicos tienen características que los hacen muy diferentes de aquéllos obtenidos convencionalmente por síntesis química. Estas diferencias se dan en:

- Un alto peso molecular. Los medicamentos biotecnológicos son proteínas ó glicoproteínas de alto peso molecular.
- La complejidad de su estructura tridimensional y en la forma de caracterizarlos. Mientras que los farmoquímicos pueden ser caracterizados con cierta facilidad, en los medicamentos biotecnológicos, la determinación de su estructura y propiedades fisicoquímicas es mucho más compleja afectando a su vez, la pureza proteica alcanzada y la actividad biológica.
- Su estabilidad, tanto química (los medicamentos biotecnológicos pueden presentar procesos de oxidación, deaminación, ruptura de puentes disulfuro,

hidrólisis, etc) como física (agregación, adsorción, precipitación). A su vez puede haber interacción de la proteína con los componentes de la formulación farmacéutica.

- La posibilidad de que puedan inducir una respuesta inmunogénica. Esto no ocurre en las moléculas de síntesis química, que son mucho más sencillas y carecen de inmunogenicidad.
- Otra diferencia entre los productos farmoquímicos y los medicamentos de origen biotecnológico es la vía de administración. La vía oral constituye directamente un problema para los biotecnológicos, debido a la presencia de enzimas proteolíticas en el tracto gastrointestinal, por lo que es necesario administrarlos por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Además de las características antes mencionadas cabe agregar que los medicamentos biotecnológicos:

- Al ser producidos por organismos vivos, muchas veces son heterogéneos. Existe dependencia de su actividad biológica con que el proceso biológico que lo origina sea reproducible
- La importancia de la cadena de frío para el mantenimiento de su actividad.
- Inmunogenicidad de los medicamentos biotecnológicos. En la inmunogenicidad pueden intervenir diversos factores, algunos dependen de las propiedades estructurales como la glicosilación o las variaciones en las secuencias de estructuras, pero otros obedecen a diversos factores como: impurezas, vías de administración, dosis y duración del tratamiento, ensayo, características del paciente y otros factores desconocidos.

Los factores que más frecuentemente influyen en la producción de inmunogenicidad son:

- La naturaleza de la proteína: En general las proteínas endógenas son menos inmunogénicas que las no endógenas.
- La vía de administración: La inmunogenicidad se presenta con mayor frecuencia con la vía subcutánea que con la intravenosa. También puede estar relacionado con el sistema de administración que se emplee

- La dosis: Generan más inmunogenicidad los fármacos que se administran a dosis altas que a dosis más bajas.
- La duración del tratamiento: A medida que se prolonga el tratamiento existen más posibilidades de que se produzca inmunogenicidad.
- Presencia de agregados y contaminantes: La presencia de más factores contaminantes aumenta la posibilidad de generar inmunogenicidad, e incluso puede producirse que una molécula no inmunogénica se convierta en inmunogénica.

Es por lo anterior, que los laboratorios productores de este tipo de medicamentos deben de contar con un área de Farmacovigilancia para el monitoreo de la seguridad de sus productos.

En la actualidad, las autoridades sanitarias internacionales están emitiendo regulaciones más estrictas para este tipo de medicamentos y están solicitando a los laboratorios productores implementar actividades adicionales para salvaguardar la seguridad de los pacientes (Red PARF, 2012).

3.0. JUSTIFICACIÓN

Los requerimientos de salud y el uso de medicamentos en los diferentes países varían considerablemente por diferentes razones: económicas, étnicas, culturales, la carga de enfermedad, la dieta, el nivel de desarrollo y el sistema regulatorio de los medicamentos. Las decisiones concernientes a efectividad y seguridad necesitan ser consideradas en el contexto específico de cada país. En este sentido la vigilancia sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos debe ser un área prioritaria dentro de la salud pública.

En América Latina, la Farmacovigilancia aún es débil, tiene los mismos problemas que en los países desarrollados como son las subnotificaciones, la falta de calidad en las notificaciones y la falta de motivación de los profesionales sanitarios para notificar. Aunado a lo anterior, los pacientes tienen poca interacción directa con profesionales de la salud. En este contexto es importante contar con guías o Normas de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia e implementar sistemas de gestión de riesgos, lo cual beneficiará la salud pública de la población.

En enero de 2013, se publica en el Diario Oficial de la Federación, la actualización de la NOM-220: *Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*, en la cual se introduce el término de gestión de riesgos. La Norma especifica que los Laboratorios Farmacéuticos requieren implementar un plan de manejo de riesgos. Al ser un término nuevo en México, existe poca información acerca del tema, por lo que es necesario establecer criterios y requisitos para su implementación.

3.1. HIPÓTESIS

La herramienta de gestión de riesgos propuesta permitirá establecer el nivel de riesgo de los medicamentos y priorizar las actividades para implementar un plan de acción para proteger a la población.

4.0. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo se llevó a cabo utilizando la información recabada de los eventos adversos para cuatro medicamentos biotecnológicos, durante el período de Marzo de 2009 a Marzo de 2012. Para mantener la confidencialidad de los productos, a cada uno de ellos se le asignó una clave (A, B, C y D).

La información fue recabada a través de la unidad de Farmacovigilancia de una compañía transnacional dedicada a la fabricación de medicamentos biotecnológicos. Se empleó el sistema de notificación espontánea, el cual se basa en la identificación y detección de los eventos adversos por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, la cual fue enviada directamente al área de Farmacovigilancia del laboratorio productor, el cual lo envió a la COFEPRIS, tal y como lo establece la Normatividad Nacional.

Con el fin de realizar el análisis de la información, el estudio se dividió en dos etapas, las cuales se describen detalladamente en los numerales 4.2 y 4.3 y fueron las siguientes:

- a) Evaluación del impacto de la capacitación en la frecuencia y la calidad de la información de los reportes de eventos adversos.
- b) Cuantificación del riesgo asociado a las RAM reportadas con el fin de generar señales.

4.2. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA CAPACITACIÓN EN LA FRECUENCIA Y LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS

Dado que el área de Farmacovigilancia del laboratorio en que se realizó el estudio, era de nueva creación, se elaboró un programa de capacitación dirigido al personal de la compañía que tiene contacto directo con profesionales de la salud, asociaciones de pacientes, etc., ya que estos últimos tienen mayor probabilidad de recibir directamente las notificaciones de eventos adversos que se presenten bajo el tratamiento con alguno de los productos de la compañía en cuestión. La capacitación también se realizó a todos los empleados de la compañía por la posibilidad que existe de que se les notifique directamente un evento adverso.

La capacitación se llevó a cabo en 3 períodos diferentes, la primera fue presencial y se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio Farmacéutico, que por cuestiones de confidencialidad no se mencionará y las otras dos fueron cursos en línea (por internet).

Los temas a tratar fueron los siguientes: Los conceptos básicos de Farmacovigilancia, la información, vías y períodos para el envío de reportes de eventos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia de la compañía. Se hizo hincapié en que el tiempo de reporte a la unidad de Farmacovigilancia del Laboratorio es de 24 horas, y que para cada evento adverso se requiere recabar la siguiente información, la cual incluye los 4 elementos mínimos que se solicitan a nivel internacional:

- *Datos que identifiquen al paciente:* Iniciales, sexo y fecha de nacimiento o edad o grupo etario (p. ej. Niño, adulto, etc.).
- *Información para contactar a la persona que refiere el evento adverso (médico tratante, paciente, familiar, etc.):* Nombre, número telefónico y/o correo electrónico de la persona que refirió el EA y/o la IS, fecha de reporte.
- *Descripción del evento adverso:* Descripción del EA que se presentó, motivo del reporte.
- *Nombre del producto de la compañía:* Presentación, fecha de administración, dosis, forma farmacéutica, lote, etc.

Una vez realizada la capacitación se llevó a cabo un “*Análisis descriptivo de una serie de casos*”, revisando si cada uno de los reportes contaba con la siguiente información:

- Paciente identificable (iniciales, fecha de nacimiento o edad)
- Evento adverso (descripción breve)
- Datos del notificador.
- Nombre del Medicamento (incluyen denominación genérica y distintiva)
- Fechas de inicio del evento adverso
- Fechas de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).
- Posología
- Vía de administración
- Motivo de prescripción
- Consecuencia del evento
- Historia clínica.
- Re-administración del medicamento

Durante la revisión de casos, se solicitó información adicional a los notificadores y se eliminaron los casos duplicados.

Los reportes se dividieron en función a las fechas en las que se realizó la capacitación. Los parámetros a evaluar fueron: el número de reportes (frecuencia) y la calidad de la información de los reportes de eventos adversos.

Para establecer la calidad de información, se tomó como base la norma de Farmacovigilancia vigente (NOM-220-SSA1-2012), que se describe a continuación:

- Grado 0. Cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable y el evento adverso o RAM a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.
- Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio del, evento adverso o RAM y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).

- Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.
- Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).

4.3. CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO EN LOS REPORTES DE RAM AL MEDICAMENTO A PARA GENERAR SEÑALES

En esta etapa se realizó un “*Análisis descriptivo de una serie de casos*”, en el cual se calculó el valor del riesgo para cada una de las RAM identificadas.

Se emplearon RAM y no eventos adversos debido a que las primeras son los efectos nocivos que son atribuidos directamente al medicamento (causalidad relacionada, probable, posible o dudosa), lo cual permite establecer el riesgo que representa su uso. La causalidad se determinó empleando el software Oracle® Argus Safety, el cual fue diseñado para el área de Farmacovigilancia y es aceptado por la FDA y la EMA

Los criterios para asignar la causalidad fueron los establecidos en la NOM-220 y fueron los siguientes:

- Cierta o relacionada. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración

de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

- Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una RAM que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado

Una vez determinada la causalidad, las RAM se clasificaron de acuerdo a su clase orgánica sistémica, la cual fue determinada de acuerdo al diccionario de términos médicos para actividades regulatorias (MEDRA), el cual es emitido por la Organización de Servicios de Soporte y Mantenimiento (MSSO 2012) y es reconocido internacionalmente.

En la tabla 1 se presentan las clases orgánicas sistémicas (SOC) publicadas por MEDRA y que fueron usadas para clasificar las RAM.

Tabla 1. Lista de Clases Orgánicas Sistémicas (siglas en inglés SOC) de acuerdo a la terminología de MEDRA.

Clase orgánica sistémica (SOC)
SOC Infecciones e infestaciones
SOC Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
SOC Trastornos de la sangre y sistema linfático
SOC Trastornos del sistema inmune
SOC Trastornos endocrinos
SOC Trastornos del metabolismo y nutrición
SOC Desordenes psiquiátricos
SOC Trastornos del sistema nervioso
SOC Trastornos del ojo
SOC Trastornos auditivos y laberínticos
SOC Trastornos cardiacos
SOC Trastornos vasculares
SOC Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
SOC Trastornos gastrointestinales
SOC Trastornos hepatobiliares
SOC Problemas cutáneos y subcutáneos
SOC Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético
SOC Trastornos renales y urinarios
SOC Embarazo, el puerperio y enfermedades perinatales
SOC Trastornos de la mama y del aparato reproductor
SOC Trastornos congénitos, familiares y genéticos
SOC Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración
SOC Investigaciones
SOC Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
SOC Procedimientos quirúrgicos y médicos
SOC Circunstancias sociales

Para cuantificar el valor del riesgo de cada una de las RAM, se tomó en consideración la siguiente información de cada caso:

- RAM (descripción detallada)
- Seriedad

- Consecuencia de la RAM
- Historia clínica.
- Frecuencia

Se calculó la frecuencia, relacionando el número de RAM por Clase Orgánica Sistémica entre el número de pacientes que recibieron el medicamento en México durante el período del estudio, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{Frecuencia} = \frac{\# \text{ RAM por clase orgánica sistémica}}{\# \text{ Total pacientes expuestos}}$$

A los valores de frecuencia obtenidos para cada RAM se les asignó una de los cinco categorías de ocurrencia: Muy común (valor 5), Común (valor 4), No común (valor 3), Rara (valor 2) y Muy rara (valor 1), estas categorías fueron determinadas considerando los criterios CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, entidad perteneciente a la OMS) que son aceptados y utilizados a nivel mundial (WHO, 2013).

Tabla 2. Criterios para la determinación de la ocurrencia

Ocurrencia			
	Frecuencia	Escala decimal	Valor
Muy común	$\geq 1/10$	≥ 0.1	5
Común (frecuente)	$\geq 1/100$ y $< 1/10$	≥ 0.01 y < 0.1	4
No común (infrecuente)	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$	≥ 0.001 y < 0.01	3
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$	≥ 0.0001 y < 0.001	2
Muy rara	$< 1/10000$	< 0.0001	1

GRAVEDAD: Para determinar la gravedad de cada RAM se consideraron los criterios descritos en la norma mexicana vigente NOM-220-SSA1-2012 asignándoles un valor del 1 al 4 (ver tabla 3).

Tabla 3. Criterios para la determinación de la gravedad

Gravedad		
	Definición	Valor
Grave	Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que: <ul style="list-style-type: none"> - Causan la muerte del paciente - Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan - Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria - Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa - Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido 	4
Severa	Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.	3
Moderada	Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de RAM	2
Leve	Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento	1

Para el cálculo del riesgo se utilizó la siguiente ecuación:

$$\text{Riesgo} = \text{Ocurrencia} * \text{Gravedad}$$

INTERPRETACIÓN DEL VALOR DEL RIESGO: De acuerdo a los valores empleados en las escalas de ocurrencia y gravedad (tabla 2 y 3), el mayor valor de riesgo posible es de 20 y el menor de 1, dicho de otra manera un valor de 20 representa el mayor riesgo e implica implementar prioritariamente actividades para minimizarlo. Los valores de riesgo

que tuvieran el mismo número, tendrían el mismo valor del riesgo, por lo cual deben ser tratados con la misma prioridad.

CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE RIESGO: Los niveles de riesgo fueron identificados por colores (ver tabla 3), y a continuación se describe brevemente cada uno de ellos:

- Nivel de riesgo aceptable (zona amarilla, valores 1-4): El nivel de riesgo es bajo y para controlarlo es únicamente necesario realizar las actividades rutinarias de Farmacovigilancia.
- Nivel de riesgo aceptable con condiciones (zona verde, valores 5-12): El nivel de riesgo es intermedio, por lo cual se deben realizar actividades adicionales para caracterizar adecuadamente el perfil de riesgo del medicamento y minimizarlo (disminuyendo la ocurrencia o disminuyendo su seriedad).
- Nivel de riesgo no aceptable (zona roja, valores 15-20): El nivel de riesgo es alto, por lo cual se debe evaluar si es aceptable de acuerdo al balance riesgo-beneficio, se debe también analizar si las actividades adicionales permitirán minimizar el riesgo (disminuyendo su ocurrencia o seriedad).

Tabla 4. Escala del nivel de riesgo aceptable

GRAVEDAD	OCURRENCIA				
	MUY RARA (1)	RARA (2)	NO COMÚN (3)	COMÚN (4)	MUY COMÚN (5)
LEVE (1)	ACEPTABLE (1)	ACEPTABLE (2)	ACEPTABLE (3)	ACEPTABLE (4)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (5)
MODERADA (2)	ACEPTABLE (2)	ACEPTABLE (4)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (6)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (8)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (10)
SEVERA (3)	ACEPTABLE (3)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (6)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (9)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (12)	NO ACEPTABLE (15)
GRAVE (4)	ACEPTABLE (4)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (8)	ACEPTABLE CON CONDICIONES (12)	NO ACEPTABLE (16)	NO ACEPTABLE (20)

5.0. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA CAPACITACIÓN EN LA FRECUENCIA Y LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS

5.1.1. MEDICAMENTO A

En la figura 2 se presentan los resultados de la influencia de la capacitación en la frecuencia de reportes de eventos adversos del medicamento A. En ella se puede observar que la capacitación influyó de manera positiva en el número de reportes de eventos adversos (EA).

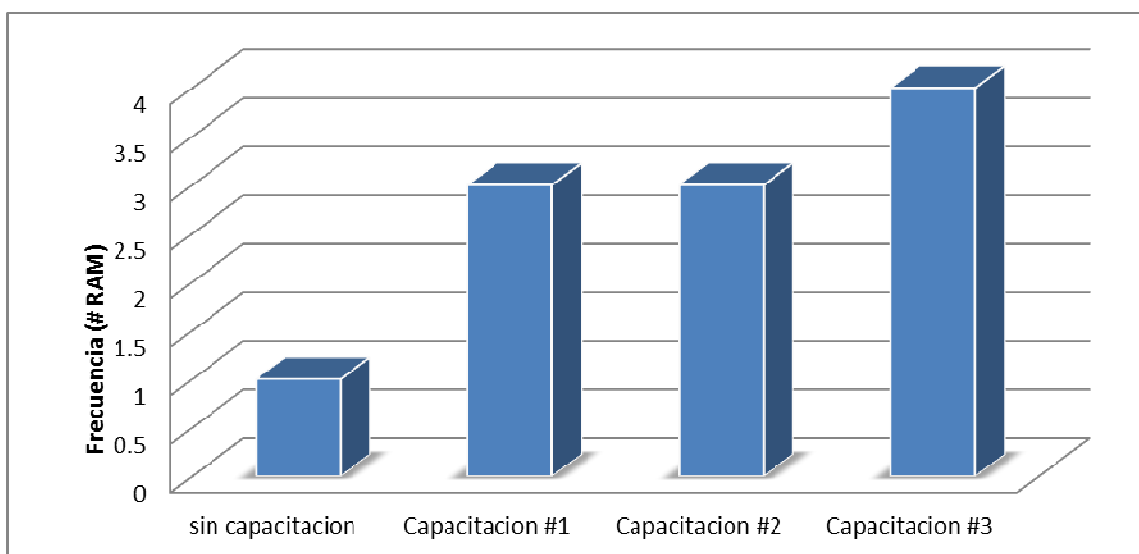


Figura 2. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento A.

Aun cuando la capacitación 1 fue de manera presencial y las capacitaciones 2 y 3 fueron vía online, no se observaron diferencias significativas en el número de reportes, lo cual se puede atribuir a que en las tres capacitaciones se abarcaron los mismos conceptos básicos de Farmacovigilancia.

La calidad de la información es importante ya que con ello es posible establecer la causalidad y seriedad de la RAM. Para poder evaluar adecuadamente la causalidad, las autoridades regulatorias y las compañías farmacéuticas recomiendan obtener grados 2 y 3 en la calidad de la información de los eventos adversos. En los casos en que no se cuente con la suficiente información (Grado 0) se clasifica como no evaluable y se desecha la información, debido a que es imposible emitir un juicio.

Los resultados que se presentan en la tabla 5 muestran que la capacitación 1 y 3 influyó positivamente en el incremento de la calidad de la información, ya que la calidad de los reportes fue grado 2 y 3

En el caso de la capacitación 2 se observa que ésta no influyo en el grado de la calidad de la información, esto pudo deberse a que se trataba del mismo personal, se debe enfocar la capacitación a crear conciencia en la importancia de recabar la mayor información posible de cada uno de los casos.

Tabla 5. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento A

	Periodo de análisis	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	# reportes
Sin capacitación	mar10 - ago10	1	0	0	0	1
Capacitación #1	sep10-feb11	0	0	1	2	3
Capacitación #2	mar11-ago11	2	1	0	0	3
Capacitación #3	sep11-feb12	0	1	2	1	4

5.1.2. MEDICAMENTO B

Para el medicamento B se observa un incremento en la frecuencia de los reporte de eventos adversos (ver figura 3), después de la capacitación. A través del tiempo se debe obtener un comportamiento en el cual el número de notificaciones debe ser constante debido a que empleados y los médicos tratantes tendrán conciencia de la importancia del reporte y estarán capacitados para poder detectarlos. Con este medicamento se recibieron reportes con bajos grados de calidad de la información (0 y 1), los cuales no permitieron determinar la causalidad por falta de información (ver tabla 6).

Se deben seguir realizando capacitaciones al personal involucrado en la comercialización de este medicamento, enfatizando la importancia de realizar un reporte completo de evento adverso para poder determinar su causalidad con el producto.

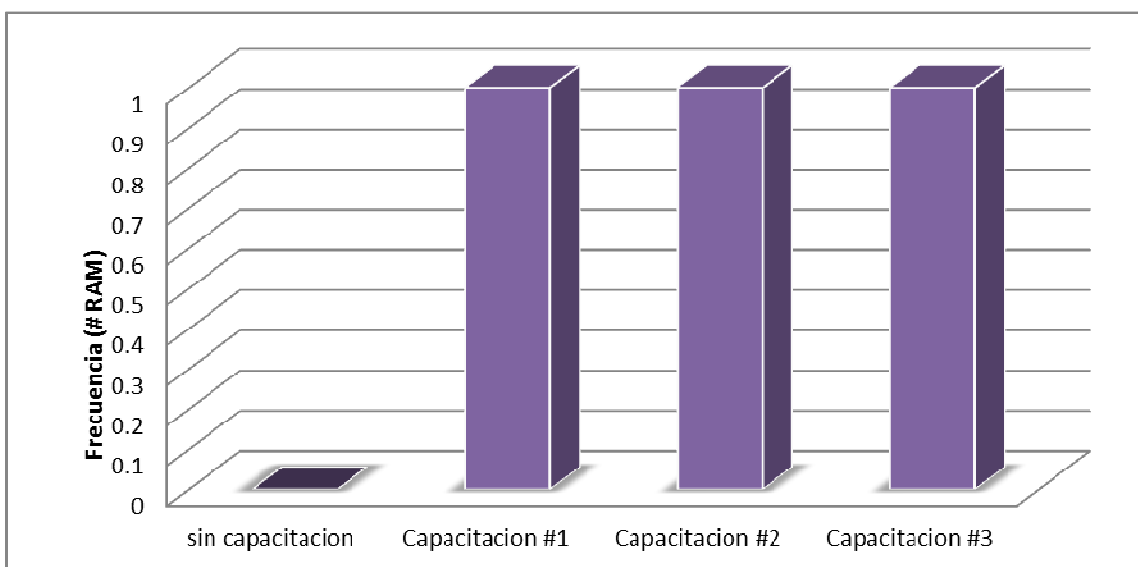


Figura 3. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento B

Tabla 6. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento B

	Periodo de análisis	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	# reportes
sin capacitación	mar10 - ago10	0	0	0	0	0
Capacitación #1	sep10-feb11	0	1	0	0	1
Capacitación #2	mar11-ago11	1	0	0	0	1
Capacitación #3	sep11-feb12	0	1	0	0	1

5.1.3. MEDICAMENTO C

Para el medicamento C, ya existían reportes de eventos adversos antes de la capacitación, lo cual se puede atribuir que el personal involucrado contaba con una cultura de farmacovigilancia, por ello la influencia de la capacitación no fue de relevancia y se mantuvieron las frecuencias de reporte (ver figura 4). La disminución en la frecuencia de reporte en la capacitación #2 no es de relevancia debido a que hubieron muy pocos reportes de eventos adversos.

No se observó una mejora en el grado de la calidad de la información (grados 0 y 1) de los reportes de EA (ver tabla 7), por lo que es necesario que la capacitación esté más enfocada a la mejora de la calidad de la información, recalcando la importancia para la determinación de la causalidad.

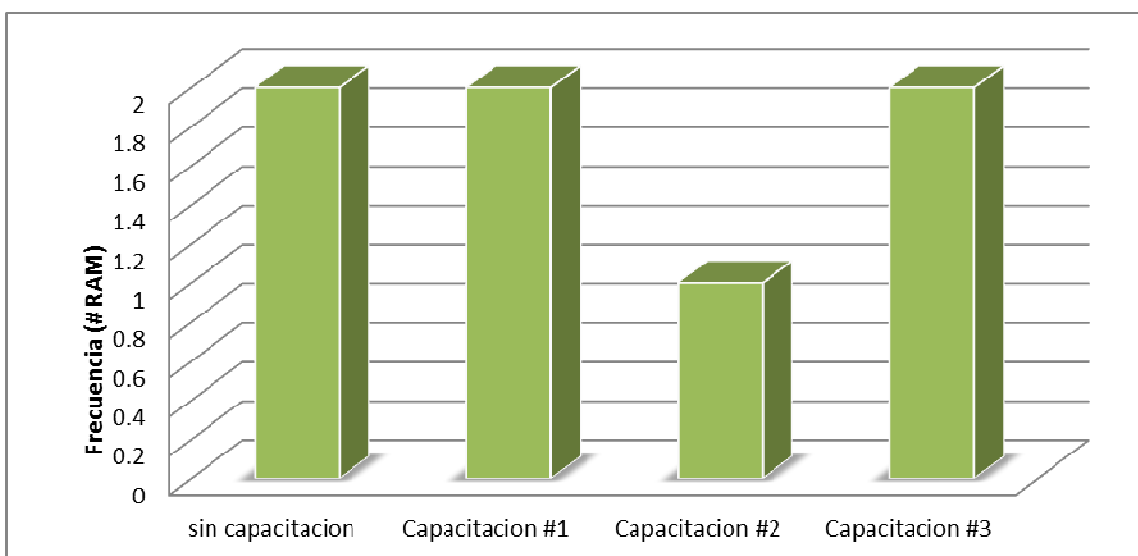


Figura 4. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento C

Tabla 7. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento C

	Periodo de análisis	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	# reportes
Sin capacitación	mar09 - ago10	0	0	2	0	2
Capacitación #1	sep10-feb11	1	1	0	0	2
Capacitación #2	mar11-ago11	1	0	0	0	1
Capacitación #3	sep11-feb12	1	0	1	0	2

5.1.4. MEDICAMENTO D

El comportamiento que ocurrió con el medicamento D es esperado debido a que cuando se imparte una capacitación, se reportan los eventos adversos que no fueron reportados previamente, lo que representará una acumulación en el número de reportes recibidos, los cuales disminuirán cuando transcurra el tiempo, tal como se observa en las capacitaciones 2 y 3 (ver figura 5).

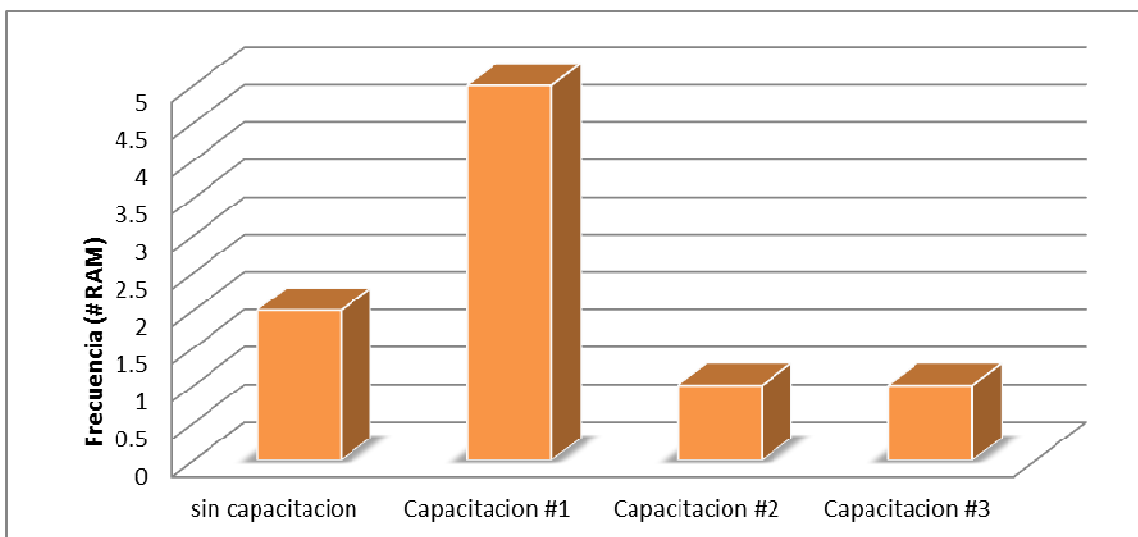


Figura 5. Influencia de la capacitación sobre la frecuencia de los reportes de eventos adversos del medicamento D

Dado que se obtuvo una pobre calidad de la Información (mayoría grados 0 y 1), no fue posible realizar una evaluación de la causalidad (ver tabla 8), lo cual demuestra nuevamente la importancia de enfocar la capacitación a crear conciencia en los empleados de recabar la mayor cantidad posible de información durante el reporte de los eventos adversos.

Tabla 8. Resultados de la capacitación sobre la calidad de la información de los reportes de eventos adversos para el medicamento D

	Periodo de análisis	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	# reportes
Sin capacitación	mar10 - ago10	2	0	0	0	2
Capacitación #1	sep10-feb11	2	2	1	0	5
Capacitación #2	mar11-ago11	0	1	0	0	1
Capacitación #3	sep11-feb12	1	0	0	0	1

5.1.5. ANÁLISIS DE RESULTADOS COMPARANDO LOS MEDICAMENTOS A, B, C Y D

Al comparar los resultados obtenidos para los 4 medicamentos respecto a la frecuencia de reporte de eventos adversos, se observa que la capacitación tuvo una influencia positiva y se incrementó el número de reportes de eventos adversos, lo cual es el principal objetivo cuando se comienzan a implementar las actividades de Farmacovigilancia en una compañía, como ocurrió en este estudio.

Si se analizan los resultados respecto a la calidad de la información de los reportes de eventos adversos se observa que esta fue pobre, ya que en su mayoría fueron de grado 0 y 1. Ello impide realizar una adecuada evaluación de la causalidad y por ende la información fue desechada.

Estos resultados señalan que a futuro, las capacitación al personal de la compañía deben ser enfocadas a enfatizar la importancia de recabar la mayor información posible para obtener grados de calidad adecuados (grado 2 y 3), lo cual permitirá determinar con certeza si los eventos adversos son debidos al medicamento y poder caracterizarlos como RAM.

A la fecha la autoridad regulatoria Mexicana está solicitando a las compañías farmacéuticas implementar acciones que mejoren la calidad de la información. Los resultados obtenidos en el presente trabajo reafirman que una de las vías más recomendables es la implementación de programas de capacitación al personal de la compañía y a los profesionales de la salud, la cual puede ser de manera presencial o vía online.

5.2. CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO EN LOS REPORTES DE RAM PARA GENERAR SEÑALES

5.2.1. MEDICAMENTO A

En la tabla 9 se muestran los eventos adversos reportados a la Unidad de Farmacovigilancia de la compañía cuando los pacientes se encontraban bajo tratamiento con el medicamento A. En ella se detalla el año de reporte, clase orgánica sistémica, calidad de la información, causalidad, seriedad y gravedad. En la tabla 9 se puede observar que de todos los eventos adversos, únicamente una pequeña proporción (aproximadamente el 21%) pudieron clasificarse como reacciones adversas al medicamento.

Tabla 9. Eventos adversos reportados para el medicamento A durante el periodo del estudio.

Año reporte	Clase orgánica sistémica	Calidad de la información	Causalidad	Seriedad	Gravedad
2006	Infecciones e infestaciones	Grado 0	No relacionado*	No serio	2
2006	Investigaciones	Grado 2	No relacionado*	Serio	4
2006	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Grado 1	No relacionado*	Serio	4
2006	Trastornos vasculares	Grado 0	No evaluable*	Serio	1
2006	Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Grado 0	No evaluable*	No serio	1
2007	Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Grado 2	Probable	No serio	1
2007	Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Grado 2	Probable	No serio	1
2007	Problemas cutáneos y subcutáneos	Grado 2	Probable	No serio	2
2007	Problemas cutáneos y subcutáneos	Grado 3	Probable	No serio	2
2007	Problemas cutáneos y subcutáneos	Grado 3	Probable	No serio	2
2007	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Grado 3	No relacionado*	Serio	4
2007	Trastornos cardiacos	Grado 0	No evaluable*	Serio	4
2007	Problemas cutáneos y subcutáneos	Grado 2	Relacionado	No serio	2
2008	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Grado 3	Posible	No serio	2
2008	Problemas cutaneos y subcutáneos	Grado 0	Probable	No serio	1
2008	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Grado 0	No evaluable*	No serio	1
2008	Infecciones e infestaciones	Grado 2	No relacionado*	Serio	4
2008	Infecciones e infestaciones	Grado 1	No evaluable*	No serio	2
2008	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Grado 0	No relacionado*	Serio	4
2008	Infecciones e infestaciones	Grado 0	No evaluable*	Serio	4
2009	Problemas cutáneos y subcutáneos	Grado 0	No evaluable*	No serio	1
2009	Problemas cutáneos y subcutáneos	Grado 0	No evaluable*	No serio	1
2009	Trastornos vasculares	Grado 0	Relacionado	No serio	2
2009	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Grado 0	No relacionado*	Serio	4
2010	Trastornos cardiacos	Grado 0	No evaluable*	No serio	2
2010	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Grado 3	Probable	No serio	2
2010	Infecciones e infestaciones	Grado 3	No relacionado*	Serio	4
2011	Problemas cutáneos y subcutáneos	Grado 2	No evaluable*	No serio	2

* NOTA: Datos que no fueron utilizados para calcular el riesgo debido a que no contenían la información suficiente para determinar su causalidad o no estaba relacionados con el medicamento A

Los resultados obtenidos y descritos en la tabla 10, muestran que los valores del riesgo de las RAM al medicamento A fueron 4 y 2, lo cual representa un riesgo bajo y es aceptable (ver tabla 4), este medicamento no representa una amenaza y puede ser controlado con las actividades rutinarias de Farmacovigilancia. También permite visualizar que en el caso de que se requiera la implementación de un plan de minimización de riesgos, este se podría enfocar en los temas relacionados a las siguientes clases orgánicas sistémicas: 1) Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración, 2) Problemas cutáneos y subcutáneos, 3) Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales y 4) Trastornos vasculares, que fueron los que representan un mayor nivel de riesgo.

Tabla 10. Cálculo del riesgo para las RAM (medicamento A)

Clase Orgánica Sistémica	Seriedad	Gravedad	# casos	Frecuencia	Ocurrencia	Riesgo
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	No serio	2	1	0.00013	2	4
Problemas cutáneos y subcutáneos	No serio	2	4	0.00052	2	4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	No serio	2	2	0.00026	2	4
Trastornos vasculares	No serio	2	1	0.00013	2	4
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	No serio	1	1	0.00013	2	2
Problemas cutáneos y subcutáneos	No serio	1	1	0.00013	2	2

5.2.2. MEDICAMENTO B

En la tabla 11 se describen los dos eventos adversos que fueron reportados para el medicamento B. Debido a que la calidad de la información en los dos casos fue baja (grado de información 0 y 1), no fue posible determinar su causalidad y por ende no se encontraron RAM asociadas a este medicamento. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de recabar reportes con grado de calidad de información 3 y 4 para poder determinar la causalidad, y con ello describir la seguridad del medicamento

Tabla 11. Eventos adversos reportados para el medicamento B durante el período de estudio.

Año reporte	Clase orgánica sistémica	Calidad de la información	Causalidad	Seriedad	Gravedad
2009	Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Grado 0	No relacionado*	no serio	1
2010	Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Grado 1	No evaluable*	no serio	1

* NOTA: Datos que no fueron utilizados para calcular el riesgo debido a que no contenían la información suficiente para determinar su causalidad o no estaba relacionados con el medicamento A

5.2.3. MEDICAMENTO C

Para el caso del medicamento C, en la tabla 12 se describen las RAM encontradas. Se observa que las que pertenecen a trastornos del metabolismo y nutrición obtuvieron un mayor valor de riesgo (riesgo = 12), lo cual corresponde a un nivel intermedio. Se sugiere implementar un plan de minimización de riesgos, el cual puede consistir en impartir capacitación a los profesionales de la salud sobre el adecuado uso del medicamento y enfocarse al manejo de las RAM relacionadas con este tipo de trastornos. También se debería incluir en la capacitación el manejo de Trastornos del sistema inmune y Trastornos vasculares, ya que se obtuvieron valores de riesgo de 6 lo cual representa un riesgo intermedio.

Cabe mencionar que el medicamento C se utiliza en el tratamiento de una enfermedad terminal y si el paciente no recibe el medicamento, su probabilidad de vida es escasa. Es por ello que aun cuando el nivel de riesgo es intermedio, el balance entre el riesgo que representa el uso del medicamento es compensado con el alto beneficio de ofrecer una opción de supervivencia al paciente, por lo que las agencias regulatorias aprueban su comercialización.

Tabla 12. Cálculo del riesgo para las RAM (medicamento C)

Clase orgánica sistémica	Calidad de la información	Causalidad	Gravedad	# casos	Frecuencia	Ocurrencia	Riesgo
Trastornos vasculares	Grado 3	Posible	2	1	0.00345	3	6
Trastornos del metabolismo y nutrición	Grado 0	Probable	4	1	0.00345	3	12
Trastornos del sistema inmune	Grado 2	Relacionada	2	1	0.00345	3	6

5.2.4. MEDICAMENTO D

Para el caso del medicamento D se obtuvieron valores de riesgo considerados de nivel intermedio (ver tabla 13). En este caso el balance riesgo beneficio también es aceptable debido a que este medicamento se emplea para una enfermedad terminal.

Las RAM reportadas de mayor riesgo (nivel intermedio) fueron trastornos cardiacos y alteraciones en el sitio de administración, por lo cual se propone un plan de minimización de riesgos que consista en impartir una capacitación a los profesionales de la salud sobre el uso adecuado del medicamento, y a las enfermeras designadas para la administración del medicamento una capacitación más detallada de la adecuada administración del medicamento, ya que al tratarse de un medicamento biotecnológico que se administra por vía intravenosa, se requiere un manejo especial. Adicionalmente se podría incluir en la capacitación el manejo o recomendaciones de RAM relacionadas a trastornos cardiacos, vasculares y gastrointestinales, ya que fueron las que en mayor medida se han presentado.

Tabla 13. Cálculo del riesgo para las RAM (medicamento D)

Clase Orgánica Sistémica	Calidad de la información	Causalidad	Gravedad	# casos	Frecuencia	Ocurrencia	Riesgo
Trastornos vasculares	Grado 1	relacionado	2	1	0.00246	3	6
Trastornos cardiacos	grado 2	Probable	2	1	0.00246	3	6
Trastornos gastrointestinales	Grado 2	Probable	2	1	0.00246	3	6
Trastornos cardiacos	Grado 3	Relacionado	3	1	0.00246	3	9
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Grado 0	Probable	2	4	0.00983	3	6
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Grado 0	Probable	1	1	0.00246	3	3

5.2.5. ANÁLISIS DE RESULTADOS COMPARANDO LOS VALORES DE RIESGO OBTENIDOS PARA LAS RAM CON LOS MEDICAMENTOS A, B, C Y D

Todos los medicamentos tienen el potencial de causar RAM. Para el adecuado uso de los medicamentos las agencias regulatorias están solicitando implementar actividades de prevención, a partir del conocimiento de la seguridad de los medicamentos comercializados.

Al comparar los resultados de las RAM asociadas a los medicamentos bajo estudio, se observaron dos niveles de riesgo, los cuales se consideraron de balance riesgo-beneficio aceptable tomando como base sus indicaciones terapéuticas:

- Para los medicamentos A y B se obtuvo un nivel bajo de riesgo, por lo que las actividades de rutina de Farmacovigilancia son suficientes para controlarlos.
- Para los medicamentos C y D se obtuvo un nivel de riesgo intermedio, con balance riesgo-beneficio aceptable, debido a que la terapia con estos medicamentos mejora la supervivencia y/o la calidad de vida de los pacientes. Para estos medicamentos se recomienda un plan de minimización de riesgos que incluya capacitación al personal involucrado en el uso y administración del medicamento.

Con el fin de actualizar la información de seguridad de los medicamentos a nivel internacional, se realizan las siguientes acciones: se actualiza la información para prescribir la cual se divulga entre los médicos prescriptores y se elaboran los reportes periódicos de seguridad (PSUR), los cuales son enviados y revisados por las agencias regulatorias. Las RAM obtenidas en el presente trabajo fueron reportadas a la autoridad regulatoria mexicana e internacional, con el fin de realizar las actividades pertinentes.

5.2.6. IMPLEMENTACIÓN DE LA MEJORA CONTINUA A TRAVÉS DE LA GESTIÓN DE RIESGOS

Durante el uso de medicamentos siempre habrá riesgos, lo relevante para la mejora continua es tenerlos identificados y controlados, y en caso de que se presenten altos valores de riesgo, buscar las alternativas para disminuirlos lo más rápidamente posible.

El manejo de riesgos es un proceso iterativo de evaluación del balance beneficio/riesgo de un medicamento.

El presente trabajo propone implementar la mejora continua a través del empleo de la herramienta que cuantifica el riesgo asociado a las RAM de un medicamento.

Se propone determinar el valor del riesgo para cada una de las RAM reportadas para cada medicamento, ordenarlas de mayor a menor en función de su riesgo y proponer acciones para disminuir su valor (minimización del riesgo), una vez que implementadas estas actividades, se utilizará nuevamente la herramienta para cuantificar el riesgo, buscando encontrar diferencias entre los valores de riesgo iniciales y los obtenidos después de la implementación del plan de minimización de riesgos y con ello visualizar si las actividades fueron efectivas y contribuyeron a la disminución de los valores del riesgo. El utilizar continuamente la herramienta permitirá visualizar si los valores del riesgo para una RAM presentan una tendencia estable (control del riesgo), si los valores de riesgo disminuyen o si se incrementa el valor del riesgo. En este último caso, será necesario implementar un nuevo plan para la minimización del riesgo

Otras actividades a realizar para la mejora continua serían:

- Desarrollar procedimientos y capacitaciones para mejorar la calidad de la información de reportes de eventos adversos
- Implementar las herramientas apropiadas: Procedimientos Normalizados de Operación, estándares de trabajo, formularios de información, materiales educativos, análisis e información de datos
- Apoyar al personal de farmacovigilancia a desarrollar sus habilidades y

competencias en farmacología clínica, farmacoepidemiología y métodos de farmacovigilancia

- Elaboración de folletos para fomentar el reporte de eventos adversos tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes

6.0. CONCLUSIONES

- El método de análisis de riesgos permite identificar los valores de riesgo que requieren mayor atención.
- Para su uso se requiere contar con el número de RAM, así como del número de pacientes expuestos y de esta manera determinar su gravedad.
- Esta herramienta puede ser utilizada como una métrica en un proceso de mejora continua, y si se utiliza periódicamente se podría observar si aumentan los riesgos del uso de ciertos medicamentos y de manera oportuna proponer un plan de minimización de riesgos.
- La calidad de la información de los reportes de eventos adversos es primordial, por lo que la capacitación es una actividad a tomar en cuenta para mejorar el proceso de Farmacovigilancia en el país.

7.0. BIBLIOGRAFÍA

Asociación Mexicana de Farmacovigilancia [AMFV] (2012). *Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones adversas*. (Marzo, 2012). Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/GuíasLineamientosRequerimientosFarmacovigilancia.aspx>

Asociación Mexicana de Farmacovigilancia [AMFV] (2012). *Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica*. (Marzo, 2012). Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/GuíasLineamientosRequerimientosFarmacovigilancia.aspx>

Asociación Mexicana de Farmacovigilancia [AMFV] (2012). *Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad (PSUR)*. (Marzo, 2012). Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/GuíasLineamientosRequerimientosFarmacovigilancia.aspx>

Avidor Y, Mabeesh NJ, Matzkin H. (2003) Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. *Southern Medical Journal*. 96(12):1174-86

Cámara de diputados (1997). *Ley General de Salud*. (DOF, 25-ene-2013)

Cámara de diputados (2013). *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos*. (DOF, 26-02-2013)

Carbone Thomas A., Tippet Donald D (2004). *Project Risk Management Using the Project Risk FMEA*. *Engineering Management Journal*. 16, 28 - 35

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos [COFEPRIS]. (2012) *Farmacovigilancia. 5to boletín Informativo*. (México, 2012). Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Boletin-Informativo.aspx>

Congreso de la Unión (2010). *Ley Federal de Protección de datos de personales en posesión de los particulares*. (DOF, 05-07-2010).

European Parliament and of the Council (2010) *Regulation (EU) No 1235/2010*. (Official Journal of the European Union, 31.12.2010).

European Parliament and of the Council (2010). *Directive 2010/84/EU*. (Official Journal of the European Union, 31.12.2010)

European Parliament and of the Council (2012). *Directive No 520/2012*. (Official Journal of the European Union, 20.6.2012)

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [FEUM] (2010). *Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud*. (4ª edición). México.

Honorato J. (2007) Fármacos biotecnológicos y quimioterapia antiinfecciosa. *Rev. Esp. Quimioterap.* 6, 310 - 316

International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [ICH] (2008). *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q10. Pharmaceutical Quality System*. (4 version). Recuperado de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

Kleinberg M., Mosdel KW. (2004) Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Health Syst Pharm.* 61, 695-708

Li Jun, Xu Huibin. (2012). *Reliability Analysis of Aircraft Equipment Based on FMECA Method*. Physics Procedia 25, 1816 – 1822.

Maintenance and Support Services Organization [MSSO] (2012). *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*. (Version 15)

Oliver K. , Muller R. (2004). *Drug discovery and clinical applications*. Wiley-Vch Verlag GmbH and Co. KgaA, Weinheim. Chapter 7, 119-144.

Página web de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos [COFEPRIS]. (2013) Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>

Página web de la EMA (2013). Recuperado de <http://www.ema.europa.eu/>

Página web de la International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [ICH] (2013). Recuperado de <http://www.ich.org>

Página web de The UPPSALA Monitoring Centre (2013). Recuperado de <http://www.who-umc.org/>

Presidencia de la República. (1998) *Reglamento de Insumos para la Salud*. (DOF, 04-feb-1998).

Rath Frank (2008). *Tools for developing a quality management program: proactive tools (process mapping, value stream mapping, fault tree analysis, and failure mode and effects analysis*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 71(1), Supplement, S187 – S190.

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica [Red PARF] (2012). *Grupo de trabajo de productos biotecnológicos*, OMS. Recuperado de

http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=4446&Itemid=513&lang=es)

Secretaria de Salud [SSA] (2004). *Reglamento de la COFEPRIS*. (DOF, 13-abr-2004)

Secretaria de Salud [SSA] (2012). NOM-240-SSA1-2012: *Instalación y operación de la Tecnovigilancia*. (DOF, 30-oct-2012)

Secretaria de Salud [SSA] (2013). NOM-220-SSA1-2002: *Instalación y operación de la Farmacovigilancia*. (DOF, 07-ene-2013)

Sellappan N y Sivasubramanian R (2008). *Modified method for evaluation of risk priority number in design FMEA*. The Icfai Journal of Operations Management. VII(1). 43-52.

U.S. Food and Drug Administration [FDA] (1981). *Sulfanilamide Disaster*. FDA Consumer magazine. June 1981. Recuperado de <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm>

U.S. Food and Drug Administration [FDA] (2002) *Sec. 314.80 Postmarketing reporting of adverse drug experiences*. FDA. (Code of Federal Regulations, 21CFR314.80).

U.S. Food and Drug Administration [FDA] (2005) *Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*. March, 2005. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>

U.S. Food and Drug Administration [FDA] (2005) *Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment*. (March, 2005). Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126958.pdf>

U.S. Food and Drug Administration [FDA] (2005). *Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plans (RiskMAP Guidance)*. (March, 2005). Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126830.pdf>

Van Boxtel, C.J. Santoso B. and Edwards I.R. (2008) *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*. (2nd edition). IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, Chapter 6. 65 pp.

World Health Organization [WHO] (2013). Frequency of adverse drug reactions (CIOMS). Recuperado de http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf