



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

---

---

**FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**ALEJANDRO PÉREZ VILLEGAS**

**MÉXICO, D.F. 2013**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos**

**VOCAL:**               **Profesor: Raúl Lugo Villegas**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Miriam Zavaleta Bustos**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: Ventura Sánchez Córdova**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Facultad de Química, edificio D, Circuito de la Investigación Científica, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510. México, D.F.

## **ASESOR DEL TEMA:**

**M. en C. Miriam Zavaleta Bustos**

---

## **SUSTENTANTE:**

**Alejandro Pérez Villegas**

---

# ÍNDICE

<b>I. Introducción</b> .....	4
<b>II. Planteamiento del problema</b> .....	9
<b>III. Objetivos</b> .....	10
<b>IV. Marco Teórico</b> .....	11
• Descubrimiento y desarrollo de fármacos .....	11
• Alcance de la Farmacovigilancia .....	16
• Marco Legal de la Farmacovigilancia en México .....	17
• Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 .....	18
• Organización del Plan Permanente de Farmacovigilancia .....	19
• Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y las reacciones adversas a los medicamentos .....	20
• Metodología.....	21
• Notificación Espontánea.....	22
• Datos requeridos para la notificación .....	23
• Períodos de notificación.....	24
• Evaluación de las notificaciones .....	26
• Aplicación directa de la notificación espontánea: Generación de Señales.....	30
• Métodos para la Generación de Señales .....	31
• Cualitativos .....	32
• Cuantitativos .....	33
• Reporting Odds Ratio (ROR) y Proportional Reporting Ratio (PRR) .....	34
• Búsqueda de alertas internacionales de manera sistemática .....	36
• Gestión de los Riesgos .....	37
• Plan de Minimización de los Riesgos .....	38
• Medidas administrativas de reducción del riesgo .....	40
<b>V. Metodología</b> .....	43
<b>VI. Resultados y Discusión</b> .....	44
<b>VII. Conclusiones</b> .....	50
<b>VIII. Bibliografía</b> .....	52

## I. Introducción

En el devenir del tiempo, el hombre en su lucha incesante contra la enfermedad ha logrado avances importantes en el tratamiento de un sinnúmero de patologías; entre sus principales herramientas destacan los medicamentos.

El uso racional de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo-beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable. (1)

Las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) se definen como: *Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a la dosis empleada en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica (1)*; cabe destacar el hecho de que en esta definición se incluye la ineffectividad terapéutica y se excluye al envenenamiento accidental o intencional.

Por otra parte los eventos adversos son: *cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse con el uso de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo*; lo que implica que las RAM constituyen solamente una parte de los posibles EA; las primeras tienen una relación causal con el medicamento, mientras que un evento adverso puede o no tenerla. (3)

Como se mencionó anteriormente, al utilizar un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, el consumidor está expuesto al riesgo de sufrir una reacción indeseada a dicho medicamento. Todo medicamento antes de su comercialización es sometido a pruebas de seguridad mediante estudios toxicológicos en animales y estudios clínicos en humanos, para garantizar su seguridad y eficacia.

Sin embargo en la etapa postcomercialización, pueden aparecer Reacciones Adversas a Medicamentos que no pudieron preverse en las fases preclínicas y clínicas debido a que las poblaciones expuestas difieren de la población sometida al ensayo clínico, en características tales como edad, sexo, enfermedades, etc., además el tamaño de la muestra poblacional es pequeño en comparación con la práctica clínica o si las especificaciones del medicamento se modificaran después de realizado el ensayo respecto a las condiciones controladas que se tuvieron en el estudio clínico. (2)

La percepción de lo que se acepta como seguro y consecuentemente las exigencias de seguridad de los medicamentos se han ido modificando en el siglo XX conforme se han producido avances en los conocimientos farmacológicos y también a raíz de los desastres de terapéuticos que pusieron de manifiesto las consecuencias negativas que derivan del empleo de los medicamentos, ejemplo de esto es la focomelia atribuida a talidomida a comienzos de la década de los sesenta, desde entonces la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido a desarrollar métodos para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier intervención terapéutica. Se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se comenzó a exigir estudios clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización.

Ante esta desafortunada situación, surgió la Farmacovigilancia que se define como: *La ciencia que versa sobre la forma de: coleccionar, 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 daños en los pacientes* (1).

En 1962 la Organización Mundial de la Salud elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se constituyó en 1963, en el Reino Unido, el Committee on Safety of Drugs. En 1964, la

Organización Mundial de la Salud solicitó a sus Estados miembros, establecieran sus propios sistemas de registro sobre los efectos indeseables de los medicamentos. Además, consideró establecer un centro internacional encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales basada en las observaciones de un gran número de personas que los reciben (3).

<b>Medicamento</b>	<b>Indicación (uso terapéutico)</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Talidomida</b>	náuseas en el embarazo	Focomelia
<b>Dietiletilbestrol</b>	se utilizaba para evitar abortos espontáneos	Adenocarcinoma de células claras en útero
<b>Clozapina</b>	antipsicótico	Agranulocitosis
<b>Terodilina</b>	incontinencia urinaria	Taquicardia
<b>Fenformina</b>	hipoglucemiante	Ácidosis láctica
<b>Temafloxacin</b>	antibiótico	Anemia hemolítica
<b>Zimelidina</b>	antidepresivo	Síndrome de Guillain-Barré
<b>Dipirona</b>	analgésico	Agranulocitosis
<b>Zomepirac</b>	AINE	Choque anafiláctico
<b>Practolol</b>	arritmias cardíacas	Síndrome mucocutáneo
<b>Benoxaprofeno</b>	analgésico	Síndrome hepatorenal
<b>Nomifensina</b>	antidepresivo	Anemia hemolítica
<b>Droxicam</b>	AINE	Hepatotoxicidad
<b>Dietileglicol</b>	se usaba como excipiente	Hepatotoxicidad
<b>Rofecoxib (Vioxx)</b>	AINE	Inhibe la coagulación y produce cardiotoxicidad

*Tabla 1. Algunos medicamentos y excipientes retirados del mercado alrededor del mundo por razones de seguridad desde 1961 hasta el 2010 (4)*

Después de varias asambleas de la Organización Mundial de la Salud, llevadas a cabo entre 1966 y 1967, finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos cuyo financiamiento corrió a cargo del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica, mientras que la selección del personal fue realizada por la misma Organización

Mundial de la Salud; en el proyecto inicial participaron diez países. La sede se ubicó por vez primera en Alexandria, Estados Unidos de Norteamérica. El Director General de la Organización Mundial de la Salud, dentro del marco de la Vigésima Segunda Reunión Mundial de Salud, estableció:

*“El objetivo principal del monitoreo de los medicamentos en lo relacionado a las reacciones adversas es definir lo antes posible la capacidad de un fármaco de producir efectos indeseables”. (3)*

Como resultado de la evaluación del programa piloto, la Organización Mundial de la Salud decidió poner en marcha la primera fase operativa del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se diseñó el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas.

En 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia. Ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos. Hasta el momento, 71 países se han unido al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. México ingresó en 1999, según se señala en la página web del Uppsala Monitoring Centre, previo establecimiento del Centro Nacional (1989) con su programa de Farmacovigilancia (3).

Por todo lo anterior, se estableció en nuestro país un Programa Permanente de Farmacovigilancia para evaluar el producto una vez que ha salido al mercado, compensar las limitaciones mencionadas y proporcionar un mecanismo activo para confirmar, en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos. Hasta hace pocos años la Vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía la Farmacovigilancia, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un Programa Nacional de Farmacovigilancia. (2)

Así, la Farmacovigilancia se considera como una actividad de salud pública, destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos del uso de los medicamentos en humanos. Por lo tanto, es una responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el representante legal en México o responsable sanitario del titular del registro sanitario, la autoridad sanitaria reguladora, los profesionales de la salud y los pacientes.

## II. Planteamiento del Problema

Aunque los estudios clínicos (en los que se basa la decisión de autorizar o no la comercialización de un nuevo medicamento) han permitido la detección de RAM graves e importantes, estos presentan una serie de limitaciones:

- 1) Suelen realizarse con relativamente pocos pacientes, generalmente no superior a 5000 pacientes tratados a lo largo de toda la fase de investigación
- 2) Se llevan a cabo en poblaciones seleccionadas, se excluyen a niños, embarazadas, ancianos y pacientes con enfermedades que puedan alterar la farmacocinética y/o farmacodinamia del medicamento
- 3) Se llevan a cabo en estrictas condiciones de control, con una peculiar relación entre el médico y el paciente, que no es, a menudo, la que se establecerá en la práctica clínica habitual
- 4) El tiempo de exposición al medicamento suele ser corto, lo que impide detectar reacciones que aparecen tardíamente

Por lo tanto, las RAM de baja incidencia, igual o inferior a 1/1000 personas tratadas, o las que aparecen tras tratamientos prolongados, o que ocurren en subgrupos específicos de población, son totalmente desconocidas antes de la comercialización de un medicamento y, sin embargo pueden ser lo suficientemente graves para desequilibrar su balance beneficio/riesgo. (9)

Estas limitaciones de los estudios clínicos precomercialización justifican la necesidad del programa de notificación espontánea de reacciones adversas, para poder establecer el perfil de seguridad de los medicamentos después de su comercialización, cuando se utilizan en la práctica clínica habitual, siendo uno de los métodos más utilizados para detectar Reacciones Adversas poco frecuentes.

Sin embargo, la falta de cultura y de información en nuestro país hace que los involucrados en el consumo de medicamentos no tengan una idea clara de las actividades propias de la Farmacovigilancia ni sobre la importancia y la aplicación de la misma. Al dar a conocer dichos aspectos; la población no sólo podría contar

con mayor información sobre el tema sino también podría concientizar sobre el mismo y estaría estimulado para participar en la notificación de RAM.

Así; surge la siguiente pregunta ¿Cuál es la aplicación directa del reporte de notificaciones dentro de la Farmacovigilancia en México?

### **III. Objetivos**

#### General

- Describir la situación de la Farmacovigilancia en materia regulatoria a nivel nacional

#### Específicos

- Describir los antecedentes, evolución y ámbitos que constituyen a la Farmacovigilancia en México
- Identificar al plan de manejo de riesgos como aplicación directa de la generación de señales en Farmacovigilancia

## **IV. Marco Teórico**

### **Descubrimiento y desarrollo de fármacos**

Con el desarrollo de la Industria Química Farmacéutica (IQF) a finales del siglo XIX, el descubrimiento de fármacos se convirtió en un proceso sumamente orientado y gestionado. Hoy en día, el arsenal terapéutico moderno se basa en fármacos procedentes de laboratorios de las compañías farmacéuticas. En general, el proceso para comercializar un fármaco puede dividirse en tres fases principales:

- Descubrimiento del fármaco: durante el que se eligen las moléculas candidatas en función de sus propiedades farmacológicas
- Desarrollo preclínico, durante el que se realiza un amplio abanico de estudios en animales (por ejemplo, pruebas de toxicidad, análisis farmacocinético, formulación, etc.)
- Desarrollo clínico, durante el que se prueba la eficacia, los efectos secundarios y los peligros potenciales del fármaco seleccionado en voluntarios sanos y pacientes (5)

Descubrimiento del fármaco	Desarrollo Preclínico	Desarrollo Clínico			Aprobación por las Autoridades Reguladoras	Fase IV
		Fase I	Fase II	Fase III		
Selección del objetivo	Farmacocinética	Farmacocinética, tolerabilidad, efectos secundarios en voluntarios sanos	Estudios a pequeña escala en pacientes para valorar eficacia y dosis	Estudios clínicos controlados a gran escala	Se remiten los datos completos y son revisados por la autoridades reguladoras	Vigilancia tras la comercialización
Compuesto principal	Toxicología a corto plazo		Estudios toxicológicos a largo plazo			
Optimización del compuesto principal	Formulación					
Perfilamiento farmacológico	Síntesis a gran escala					
<---2-5 años--->	<---1.5 años--->	<-----5-7 años----->			<---1-2 años--->	
<b>100 proyectos</b>	<b>20 compuestos</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1,2</b>	<b>1</b>
Fármaco candidato		Compuesto en desarrollo		Remisión a la comisión reguladora	Fármaco aprobado para su comercialización	

Tabla 2. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco. Se muestran las principales actividades emprendidas en cada fase. (5)

Cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, el patrocinador del estudio del nuevo fármaco, presenta ante las agencias regulatorias como la Secretaría de Salud en México, a través de COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios), la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, la EMEA (European Medicines Agency) en la Comunidad Europea; la MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) en Japón, un expediente (*dossier* en inglés) que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios preclínicos. Dicho documento tiene como propósito obtener la aprobación gubernamental para realizar los estudios clínicos con el nuevo fármaco.

De ser aprobado por la agencia regulatoria correspondiente a la jurisdicción en donde se valora el expediente, se le asignan al nuevo fármaco una aplicación que por

ejemplo la FDA denomina IND (Investigational New Drug Application) que autoriza al patrocinador, generalmente una compañía farmacéutica, a realizar los estudios clínicos. El término de «nuevo fármaco» se utiliza en las siguientes situaciones: a) cuando se trata de un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades, b) combinaciones de fármacos ya aprobados, c) fármacos ya aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad y por último d) para una nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente.

Desafortunadamente la presentación de algunas reacciones adversas no se pueden detectar, porque manifestaciones clínicas como somnolencia, tinnitus o confusión mental, entre muchas otras, no son fácilmente reconocidas en los estudios preclínicos con animales. De hecho, se estima que alrededor de la mitad de los efectos indeseables producidos por la administración de fármacos, se identifican sólo durante los estudios clínicos en humanos (6). Además, diferencias entre las especies *per se* repercuten cualitativa y cuantitativamente en la farmacodinamia y/o farmacocinética de los fármacos, por lo que los estudios en animales deben por ley realizarse (16), pero no son extrapolables a los seres humanos.

### Desarrollo clínico

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación siguientes: (6)

**Fase I.** Los estudios son realizados principalmente en un pequeño grupo de voluntarios sanos (20-80), por investigadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos. Los objetivos principales de esta fase son: a) revisar la seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos, b) la tolerabilidad al establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras y c) la farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio. En ocasiones en esta fase, las pruebas son realizadas en voluntarios enfermos, sobre

todo cuando se espera toxicidad del fármaco, como ocurre con los agentes antineoplásicos, y no es ético exponer a voluntarios sanos a efectos tóxicos predecibles. En la fase I las pruebas no son ciegas, es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando.

**Fase II.** Cuando en la fase I son obtenidos resultados confiables, por primera vez el fármaco es estudiado en pacientes con una enfermedad determinada a tratar. Los estudios de fase II en su mayoría, son estudios experimentales aleatorizados y tienen como propósito valorar la eficacia del fármaco nuevo en la enfermedad para la cual es diseñado. En esta fase, el fármaco es administrado a un número relativamente reducido de pacientes con la enfermedad (20-80). Están diseñados para valorar la eficacia en la situación clínica y, en caso de confirmarse, determinar la dosis que se debe emplear en los estudios en la fase III. En esta fase, el clínico necesita estar familiarizado con la patología que se está tratando, y diseña con frecuencia un estudio ciego en donde los pacientes desconocen el tratamiento. Además del grupo que recibe el fármaco nuevo, se incluye otro grupo que recibe el fármaco de referencia (control positivo). Esta fase es la prueba más crucial en el desarrollo y evaluación de un fármaco nuevo. La decisión para proceder con estudios clínicos en grandes poblaciones, se toma en esta fase que emplea un número limitado de pacientes. La carencia de eficacia clínica es una razón común para continuar el estudio.

**Fase III.** Los estudios de la fase I y II proveen información razonable para discontinuar o continuar con el desarrollo del nuevo fármaco. Si esto último fuera el caso, el patrocinador se reúne con personal de las agencias regulatorias y discuten los planes para la fase III. En esta fase, los estudios clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes, con el propósito de obtener datos que sustenten o no la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto a un fármaco de referencia. Más de 150 clínicos pueden participar y supervisarán a más de 1,000 a 3,000 pacientes, por esta razón los estudios que se diseñan tratan de disminuir los errores ocasionados por el sesgo de ambos. En consecuencia se diseñan estudios doble ciego y cruzado. Estos

estudios son difíciles de organizar y extremadamente costosos, y a menudo duran de 2 a 10 años con un promedio de cinco, particularmente si el tratamiento es diseñado para retardar la progresión de una enfermedad crónica. Algunas reacciones adversas pueden observarse por primera vez en esta fase, como por ejemplo los efectos tóxicos producidos por procesos inmunológicos.

El proceso completo de los estudios clínicos se realiza apegado a guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización por sus siglas en inglés (ICH) International Conference on Harmonization, en las cuales se logra un acuerdo sobre una buena práctica clínica. Estas guías contienen una compilación de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir, registrar e informar acerca de estudios clínicos. Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica aseguran que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados, pero sobre todo son creíbles. Por esta razón las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos.

Las guías de las buenas prácticas clínicas mantienen las normas unificadas entre la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras en esas jurisdicciones. Con este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano. Cuando el patrocinador está convencido de que los datos obtenidos en la fase III justifican aprobar el fármaco como eficaz y seguro para el uso propuesto, solicita el registro sanitario ante la autoridad sanitaria.

Las agencias regulatorias requieren muestras del fármaco en estudio, el etiquetado y el inserto del envase que lo acompañará en todos los embarques a médicos y farmacias. Todo ello para satisfacer las normas de manufactura, y proveer al público las guías aprobadas por las agencias regulatorias sobre cómo utilizar el nuevo medicamento.

**Fase IV.** Comprende la vigilancia poscomercialización obligatoria, diseñada para detectar cualquier EA y RAM poco frecuente o a largo plazo derivado de la utilización del fármaco en el contexto clínico en muchos miles de pacientes. Tales acontecimientos pueden implicar la limitación de la utilización del fármaco en determinados grupos específicos de pacientes o incluso la retirada del mismo. (5)

Así, en cada una de las fases mencionadas en el desarrollo clínico de un medicamento se cumplen con objetivos específicos, uno de los principales, es la observación de la seguridad del producto en cuestión. Teniendo a la Farmacovigilancia como herramienta para cumplir ese fin tras la comercialización del medicamento.

### **Alcance de la Farmacovigilancia**

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia. (14)

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son (7):

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento
2. Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas),
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- el uso racional y seguro de los medicamentos
- la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados
- la educación y la información a los pacientes

### Marco Legal de la Farmacovigilancia en México

La regulación de las actividades de farmacovigilancia deben procurar optimizar el balance riesgo-beneficio de todos los medicamentos, facilitando la acción temprana en los puntos de seguridad con lo cual se contribuye a la seguridad del pacientes y a la salud pública.

Se muestra a continuación el marco jurídico que rige las actividades de Farmacovigilancia en México (2)

	Marco legal	Observaciones respecto a Farmacovigilancia
▶	<b>Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos</b>	
▶	<b>Art. 58 V bis de la Ley General de Salud.</b> <b>Diario Oficial de la Federación 7 de mayo de 1997</b>	“Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos”
▶	<b>Art. 38 del Reglamento de Insumos para la Salud</b> <b>Diario Oficial de la Federación 4 de febrero de 1998</b>	“Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos”.
▶	<b>Art. 131 del Reglamento de Insumos para la salud</b> <b>Diario Oficial de la Federación 4 de febrero de 1998.</b>	“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.”
▶	<b>Reglamento de la COFEPRIS</b> <b>Diario Oficial de la Federación 13 de abril de 2004</b>	Reglamento COFEPRIS
▶	<b>NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia (15 de enero 2005)</b> <b>Diario Oficial de la Federación 15 de noviembre de 2004</b>	NOM-220-SSA1-2002
▶	<b>NOM-220-SSA1-2012. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia</b> <b>Diario Oficial de la Federación 07 de enero de 2013</b>	NOM-220-SSA1-2012

### **Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012**

Esta Norma entrará en vigor a los 90 días naturales posteriores al de su publicación (07 de enero de 2013) en el Diario Oficial de la Federación; la cual corresponde a una actualización de la NOM-220-SSA1-2002.

La Norma es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, así como de los remedios herbolarios, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos. (1)

En ella se describe: la Organización del Plan Permanente de Farmacovigilancia en México. Algunos puntos importantes de la NOM se listan a continuación:

1. Organización
2. Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las RAM
3. Metodología
4. Notificación
5. Funciones, responsabilidades y actividades de los integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia

## **Organización del Plan Permanente de Farmacovigilancia en México**

La Farmacovigilancia en México se realiza a través del Programa Permanente de Farmacovigilancia (PPFV), el cual es un instrumento implementado por la Secretaría que tiene por objeto conocer el perfil de seguridad y detectar oportunamente problemas potenciales relacionados con el uso de los medicamentos en el territorio nacional

Participan en el PPFV:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV); que es el organismo oficial de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de organizar a nivel nacional el programa, además de emitir las políticas y lineamientos en farmacovigilancia acordes con la legislación en materia de salud del país y con los lineamientos del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos; así como evaluar y comunicar los resultados del programa al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (The Uppsala Monitoring Centre).
  - Comité Técnico Científico. dependerá del Consejo Científico de la COFEPRIS, y estará conformado por un Presidente, el suplente del presidente, un secretario técnico y por profesionales de la salud representantes del propio CNFV, de Instituciones del Sistema Nacional de Salud y de educación superior, de colegios de profesionistas, asociaciones y cualquier otra entidad o dependencia que se requiera.
- Los Centros Estatales e Institucionales
- Las Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria del Sistema Nacional de Salud, de la Industria Químico Farmacéutica, de los Centros de Investigación Clínica, Terceros Autorizados especializados en Farmacovigilancia, farmacias, almacenes de depósito y distribución de medicamentos para uso humano.
- Los profesionales de la salud.
- Los pacientes y/o consumidores

## **Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos**

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la *severidad* de la manifestación clínica en: (1)

**Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.

**Moderadas:** 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 reacción adversa.

**Severas:** 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.

Con base en el *desenlace*, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:

**Graves (serias).** 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 de 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.

**No Graves.** A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad anteriores

## **Metodología**

La Farmacovigilancia en México se llevará a cabo empleando: (1)

1. El método de notificación espontánea: consistente en el reporte que hacen los profesionales de la salud, pacientes o sus familiares, en lo concerniente a las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.
2. Método de Farmacovigilancia intensiva: se basa en la recolección de datos en forma sistemática y detallada, de todos los efectos perjudiciales que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos en grupos bien definidos de la población

La notificación se llevará a cabo (1):

- Durante la atención médica.
- En los estudios clínicos fase I, II, III y IV de intervención, de los cuales se reportarán todos los eventos adversos.
- Durante las actividades del plan de manejo de riesgos.
- Durante el Programa Nacional de Vacunación.

Las notificaciones que se realizan provenientes de personas no profesionales de la salud podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio de que dispongan.

Las notificaciones identificadas en la literatura científica por la Unidad de Farmacovigilancia del titular del registro sanitario o su Representante legal en México, deberán incluirse en los Reportes Periódicos de Seguridad, por lo tanto no será necesario enviarlas de manera individual al CNFV.

### **Notificación Espontánea**

El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos ha seleccionado como metodología para la detección de las Reacciones Adversas a los Medicamentos, a la Notificación Espontánea, ya que a través del tiempo ha demostrado su utilidad para detectar reacciones adversas nuevas. Este método emplea la valoración de la causalidad, cuya finalidad es disminuir la ambigüedad de los datos y estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la RAM observada, así como evitar conclusiones erróneas, mediante la utilización de los algoritmos estandarizados. (1)

Aunque la NOM 220 indica que la notificación espontánea es un método para detectar RAM es importante indicar que también cuenta con ciertas limitaciones; las cuales se muestran en la tabla 3. Los principales valores de este método son su sencillez y su carácter universal. La principal limitación es la innotificación en los países con más tradición en Farmacovigilancia, como el Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10% (9). Los profesionales de la salud temen que el reconocimiento de las reacciones adversas pueda afectar negativamente a su competencia o pueda ponerlos a riesgo de posibles denuncias. Algunos son reacios a notificar reacciones adversas debido a las dudas respecto a la posible relación causal del fármaco (aunque, por supuesto, es esencial que se notifiquen sospechas de reacciones). La innotificación es un asunto tanto técnico como psicológico. La claridad de los criterios de notificación, la facilidad de los procedimientos y una buena práctica motivada, son fundamentales para afrontar el problema. (8)

Uno de los mayores inconvenientes de cualquier sistema de comunicación espontánea es la cantidad de supuestas RA que no llegan a comunicarse. Esta falta de comunicación podría deberse a dudas sobre si merece la pena notificar la reacción adversa, duda sobre la posible relación entre medicamento y reacción adversa, sobrecarga de trabajo, ignorancia de la existencia del programa, creencia errónea de que en el mercado sólo hay fármacos seguros, temor a posibles demandas, culpabilidad, porque el tratamiento pueda haber causado un daño al paciente, ambición de recoger y publicar una serie individual de casos, ignorancia sobre la forma de comunicar y falta de confianza para comunicar meras sospechas. Los motivos por lo que no se comunican una RA son, sin duda complejos. (10)

Ventajas	Limitaciones
Método sencillo	La innotificación
Origen de señales	La tasa de notificación no es constante
Abarca a toda la población	Difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada
Abarca a todos los medicamentos desde el comienzo de su comercialización	No se pueden cuantificar incidencias
Permite detectar reacciones adversas poco frecuentes	
No interfiere con los hábitos de prescripción	

*Tabla 3. Ventajas y Limitaciones de la notificación espontánea (9)*

### Datos requeridos para la notificación

Una notificación individual de un caso debe contener (como mínimo para poder considerarse como tal) información de los siguientes aspectos:

1. El paciente: edad, sexo y breve historia clínica (cuando sea relevante). Se debe considerar la confidencialidad de los datos.
2. Evento/s adverso/s: descripción (naturaleza, localización, intensidad, características), resultados de investigaciones y pruebas, fecha de inicio, evolución y desenlace.

3. Fármaco/s sospechoso/s: nombre (marca comercial o nombre genérico del fármaco y fabricante), dosis, vía de administración, fechas de inicio y final de tratamiento.
4. Todos los demás fármacos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
5. Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al fármaco sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
6. El nombre y la dirección del notificador (debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso).

### **Períodos de notificación**

En el Sistema Nacional de Salud, las notificaciones deberán llevarse a cabo en los periodos que a continuación se estipulan:

En la atención médica, Centros Estatales e Institucionales se tendrá la obligación de notificar a cualquier integrante del PPFV las sospechas de reacciones adversas:

- Graves, en un periodo de no más de 15 días naturales posteriores a su identificación.
- No graves, en un periodo de no más de 30 días naturales posteriores a su identificación.

En el caso de que se presenten tres o más casos semejantes de sospechas de reacciones adversas, con el mismo medicamento y en el mismo lugar, en un periodo no mayor a 24 horas, donde se presuma que existe algún riesgo, deberán reportarse en un periodo no mayor a 24 horas o al siguiente día hábil.

En el caso de unidades de farmacovigilancia hospitalarias enviarán la notificación a su centro estatal correspondiente en los tiempos establecidos antes mencionados.

Estudios clínicos fases I, II, III y IV de intervención, tendrán la obligación de notificar al CNFV:

- Graves que sucedan en el extranjero, deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio, sólo en caso de que el estudio tenga un centro de investigación en México.
- Graves, en un periodo máximo de 15 días naturales a partir de su identificación que sucedan en sujetos dentro del territorio nacional.
- No graves, que sucedan en sujetos dentro del territorio nacional, deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio.

En los estudios de bioequivalencia tendrán la obligación de notificar al CNFV, en el formato que se disponga para tal fin.

- Graves, que sucedan en sujetos dentro del territorio nacional, en un periodo de no más de 15 días naturales posteriores a su identificación.
- No graves, que sucedan en sujetos dentro del territorio nacional, en el reporte de seguridad final.

Para los demás estudios clínicos, se deben notificar todos los eventos del estudio en un reporte de seguridad final.

Durante el Programa Nacional de Vacunación, tendrán la obligación de notificar directamente al CNFV o al CeNSIA (Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia) los Eventos Temporales Asociados a la Vacunación (ETAV).

## Evaluación de las notificaciones

Después de la detección de un posible EA, la evaluación de la causalidad necesita ser realizada. En términos estadísticos medicamento y evento adverso pueden considerarse como dos variables asociadas, lo que no implica que la primera sea siempre causa de la segunda. Para que una asociación entre dos variables implique una relación de causalidad Bradford Hill definió 9 criterios a examinar: fuerza de asociación, consistencia de los resultados, especificidad del efecto, secuencia temporal, gradiente biológico, plausibilidad biológica, coherencia, experimentación y razonamiento por analogía. La concreción en Farmacovigilancia de estos criterios llevó históricamente a la publicación de diversos métodos de imputabilidad, entre los más conocidos están el algoritmo de Naranjo, Begaud (oficial en el Sistema Francés de Farmacovigilancia) y el de Karch y Lasagna. (9)

La evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas necesita combinar competencia en medicina clínica, farmacología y toxicología, y epidemiología. Esta competencia puede alcanzarse mediante entrenamiento del personal del centro y mediante consultores especializados. En la evaluación de las notificaciones de casos se pueden distinguir los siguientes aspectos: (8)

**1. Calidad de la información** a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación.

**2. Codificación.** Los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, por ejemplo utilizando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO Drug Dictionary) que se basa en la nomenclatura DCI/INN y en la clasificación ATC. Para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART) u otra terminología aceptada internacionalmente (por ejemplo, MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities).

**3. Relevancia** en relación con la detección de nuevas reacciones, la regulación de medicamentos o de valor educativo o científico. Especialmente pueden hacerse las siguientes preguntas:

- **¿Fármaco nuevo?** Los medicamentos comercializados que lleven menos de 5 años en el mercado consideran normalmente "nuevos fármacos"
- **¿Reacción desconocida?** (por ejemplo, no incluida en la Ficha Técnica autorizada o Resumen de las Características del Producto o Summary of Product Characteristics-SPC). También es importante saber si la reacción está descrita en la literatura, por ejemplo, en el Formulario Nacional, en Martindale, en Meyler's Side Effects of Drugs.
- **¿Reacción grave?**

**4. Identificación de notificaciones duplicadas.** Ciertas características de un caso (sexo, edad o fecha de nacimiento, fechas de exposición al fármaco, etc.) pueden utilizarse para identificar si una notificación está duplicada.

**5. Evaluación de la causalidad o imputación.** Con pocas excepciones, normalmente las notificaciones de casos describen sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Ya que la calidad de la información es pobre y el reporte no contiene datos mínimos para considerarse como notificación (nombre del paciente, notificador, evento adverso y medicamento) o contiene información confusa y contradictoria. Se han desarrollado diferentes aproximaciones para alcanzar una determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al fármaco y los efectos adversos, como por ejemplo la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO, la de la Comisión Europea y la del programa francés de farmacovigilancia. Estos sistemas se basan principalmente en 4 aspectos:

. La asociación en el tiempo (o lugar) entre la administración del fármaco y el acontecimiento

- . Farmacología (incluyendo el conocimiento actual de la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas),
- . Plausibilidad médica o farmacológica (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo),
- . Probabilidad o exclusión de otras causas.

La NOM 220 menciona que las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes, las cuales contemplan la clasificación del Centro de Monitorización de Upsala en el programa internacional de la OMS: (1)

**Cierta.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

**Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la 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.

**Posible.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la 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 razonable posterior a la 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.

**Condiciona-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

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

### Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM (8)

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:  
 La RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.

## **Aplicación directa de la notificación espontánea: Generación de Señales**

La detección de las RAM en la fase poscomercialización es un reto metodológico importante, ya que se requieren grandes tamaños muestrales de pacientes expuestos a las acciones de un mismo fármaco. La identificación de nuevos problemas de seguridad que hayan pasado desapercibidos en los estudios clínicos es el uno de los objetivos de los sistemas de Farmacovigilancia.

Por este motivo el método de elección resultó ser la notificación espontánea a centros previamente designados, denominados como centros nacionales (para el caso de México corresponde el Centro Nacional de Farmacovigilancia) los que a su vez remiten la información recolectada al centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS), también denominado The Uppsala Monitoring Centre (UMC), constituyéndose así el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos, es decir, un sistema integrado por una red conformada por los estados miembros, bajo la organización de la OMS, cuyas acciones son coordinadas y realizadas por el centro colaborador.

Desde un principio, el objetivo principal del Programa Internacional fue la detección y alerta temprana de los riesgos posibles para la salud relacionados con el uso de los medicamentos, lo que se logró con el desarrollo de una metodología denominada *detección de señales*. Se entiende como señal (9):

*La información comunicada de una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta.*

Habitualmente, se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

Una de las prioridades de los sistemas de Farmacovigilancia es la de conocer mejor el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos, porque sobre ellos existe -en general- una mayor incertidumbre en cuanto a sus riesgos. La mayoría de los nuevos fármacos comercializados son fármacos en los que a menudo se asume un efecto de clase en materia de seguridad, por lo que difícilmente vamos a encontrarnos con una RAM de un tipo o naturaleza absolutamente desconocida o inédita que no esté descrita para el resto de fármacos en su clase. Más bien, se puede identificar eventos adversos de una gravedad y/o características diferenciales respecto al resto del grupo (hepatitis de evolución precoz a cirrosis asociadas a ebrotidina) o descubrir una desproporcionada incidencia de RAM conocidas pero graves (rabdomiolisis asociada a cerivastatina). (9)

### **Métodos para la Generación de Señales**

La identificación de una señal es un proceso complejo debido a que muchas RAM pueden pasar inadvertidas, a que es difícil asegurar una relación de causalidad entre el fármaco y el acontecimiento clínico, por lo que a menudo sólo la acumulación de pacientes similares puede aclarar la situación. Existen una serie de situaciones que favorecen la detección de señales:

- Agrupación temporal-espacial de casos (*cluster*) de un acontecimiento clínico o síndrome con una o más de las siguientes características
  - Una (muy) baja frecuencia natural de la enfermedad
  - Característica o inusual (combinación) de signos o síntomas
  - Observación en grupos de pacientes similares (por ejemplo: misma edad, región, antecedentes patológicos, utilización de medicamento)
  - Patologías frecuentemente inducidas por fármacos (anafilaxia, agranulocitosis, síndrome de Stevens Johnson)
- Elevada frecuencia de exposición al fármaco
- Eventos adversos con una o más de las siguientes características
  - Elevada frecuencia
  - Temporalidad sugestiva (reacción inmediata, reexposición positiva)

- Dosis dependiente
- Mecanismo farmacológico plausible

La detección o generación de señales de seguridad es generalmente realizada por las empresas farmacéuticas o las agencias regulatorias (tal como la FDA), u otras agencias no gubernamentales como la OMS. (11)

Si bien históricamente la detección de nuevas señales se ha efectuado de forma ocasional, a menudo a partir de la notificación de un *cluster* de casos, recientemente se han propuesto diversos métodos para optimizar el rendimiento del programa de Farmacovigilancia mediante la aplicación de búsquedas sistemáticas.

En lo referente a la detección precoz de señales, deben abordarse tanto aspectos cualitativos como cuantitativos.

### **Cualitativos**

Debe partirse de una evaluación individualizada de los casos notificados, en la que es importante conocer los determinantes de la fuerza de asociación: secuencia temporal y efecto retirada; plausibilidad biológica; hallazgos experimentales, marcadores diagnósticos; exclusión de causas alternativas, analogías con experiencias previas, coherencia, naturaleza y calidad de los datos, validez y fiabilidad de la documentación.

Se han establecido una serie de criterios cualitativos respecto a la información de los casos notificados que permite su categorización y en función de éstos, se ha propuesto cuál es el mínimo número de casos necesarios para la identificación precoz de una nueva señal, los cuales se muestran en la tabla 4.



## Reporting Odds Ratio (ROR) y Proportional Reporting Ratio (PRR)

Aunque exista la sospecha de se encuentre ante una posible señal, es necesario cuantificar hasta qué punto existe desproporcionalidad en la notificación de una determinada asociación fármaco-RAM. Las dos medidas principales utilizadas en los centros de Farmacovigilancia se basan en el método caso-no caso y son los odds ratio de notificación (Reporting Odds Ratio, ROR) y la relación entre las proporciones de notificación (Proportional Reporting Ratio, PRR) cuyo cálculo se muestra en la tabla 5.

	RAM "A" *	Resto RAM	Total notificaciones
Fármaco "A" *	a	b	a+b
Resto de fármacos	c	d	c+ d
Total de notificaciones	a+c	b+d	a+b+c+d

Tabla 5. Estimación de la ROR y PRR

\* RAM "A" y fármaco "A" se refieren respectivamente a la reacción adversa y al fármaco que son objeto de estudio

\*\* Puede compararse con el resto de fármacos notificados del conjunto de la base de datos o bien con el fármaco o fármacos que se consideren más adecuados como comparadores (mismo grupo terapéutico o similar indicación)

$$ROR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{c \cdot b} \quad PRR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Esta medida se realiza por una tabla tetracórica, la razón representa cuántas veces más (o menos) ocurrirá el evento en el grupo expuesto al factor, comparado con el grupo no expuesto y el resultado se expresa

Valor = 1 indica ausencia de asociación; no asociación o valor nulo

Valor < 1 indica asociación negativa, factor protector

Valor > 1 indica asociación positiva, factor de riesgo

Las fórmulas para el cálculo del error estándar del In (ROR), del In (PRR), así como sus respectivos intervalos de confianza se consideran del 95%, si bien en la práctica se obtienen mediante programas de cálculo o de estadísticas habituales. Las condiciones de aplicación, ventajas y desventajas de la ROR, PRR y de otras medidas de desproporcionalidad como son:  $\text{Chi}^2$  (corrección de Yates), Q de Yules, Poisson o el Componente de Información (mide la fuerza de asociación entre los posibles valores de dos o más variables que relaciona la probabilidad “a priori” y a “posteriori”), han sido objeto de una reciente revisión. (9)

El Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido utiliza como estimador de desproporcionalidad la PRR y consideran que una asociación es una señal cuando el PRR es  $\geq 2$  la  $\text{Chi}^2 \geq 4$  y el número de notificaciones con la asociación  $\geq 3$ . Es un estudio realizado sobre 17 330 combinaciones fármaco-RAM recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Holanda, se evaluó la sensibilidad y especificidad de la ROR, la PRR,  $\text{Chi}^2$  (corrección de Yates), Q de Yules, Poisson respecto al Componente de Información. (9) En Holanda utilizan como estimador la ROR y consideran que se encuentran ante una señal cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la ROR es superior a 1.

Así, son 3 los elementos de información que se utilizan para definir una señal respecto a un evento adverso relacionado con el fármaco de interés:

- Valor de ROR > 1
- $\text{Chi}^2 \geq 4$  sobre la base de los datos
- El número total de eventos adversos reportados deberá ser por lo menos 3

## Búsqueda de alertas internacionales de manera sistemática

Otro de los métodos para la identificación de señales, es la búsqueda manual de señales mediante la revisión exhaustiva de manera sistemática de las agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria; con el objetivo de contar con información sobre las alertas que éstas emiten y esto a su vez detone la investigación de estas asociaciones fármaco-reacción en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. (17)

Los siguientes links incluyen todos los medicamentos autorizados en las 15 Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con la finalidad de proporcionar información al profesional sanitario sobre la descripción del medicamento, sus indicaciones, posología, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas, datos farmacéuticos y propiedades del medicamento. (12)

<b>Alemania</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html</a>
<b>Australia</b>	<a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>
<b>Bélgica</b>	<a href="http://www.fagg-afmps.be/nl/">http://www.fagg-afmps.be/nl/</a>
<b>Canadá</b>	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php</a>
<b>Dinamarca</b>	<a href="http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10">http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10</a>
<b>España</b>	<a href="http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/portada/home.htm">http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/portada/home.htm</a>
<b>E.U.A.</b>	<a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>
<b>Francia</b>	<a href="http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php">http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php</a>
<b>Holanda</b>	<a href="http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl">http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl</a>
<b>Italia</b>	<a href="http://farmaco.agenziafarmaco.it/cortesia.html">http://farmaco.agenziafarmaco.it/cortesia.html</a>
<b>Japón</b>	<a href="http://www.pmda.go.jp/english/index.html">http://www.pmda.go.jp/english/index.html</a>
<b>Noruega</b>	<a href="http://www.legemiddelverket.no/">http://www.legemiddelverket.no/</a>
<b>Reino Unido</b>	<a href="http://www.mhra.gov.uk/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/index.htm</a>
<b>Suencia</b>	<a href="http://www.lakemedelsverket.set/">http://www.lakemedelsverket.set/</a>
<b>Suiza</b>	<a href="http://www.swissmedic.ch/">http://www.swissmedic.ch/</a>
<b>EMA</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a>

*Tabla 6. Agencias reguladoras de medicamentos de alta vigilancia sanitaria*

Es responsabilidad de los técnicos en farmacovigilancia evaluar periódicamente la información contenida en la base de datos con el fin de detectar señales:

1. Las señales halladas se analizarán en reuniones del centro coordinador, donde también se evaluará la pertinencia de proponerlas como tema de discusión con la autoridad reguladora.
2. Cuando se considere que la señal detectada constituye un problema inminente de salud pública, el hecho debe ponerse de inmediato en conocimiento de todos los centros de Farmacovigilancia.

### **Gestión de los Riesgos**

El manejo del riesgo es un proceso iterativo de evaluación de la relación entre el beneficio y el riesgo de un medicamento. Consiste en el desarrollo y aplicación de instrumentos para minimizar el riesgo preservando los beneficios. Estos instrumentos posibilitan la reevaluación continua del equilibrio entre el beneficio y el riesgo y permiten hacer los ajustes que correspondan para minimizar los riesgos, con la consiguiente mejora del equilibrio entre el beneficio y el riesgo. Este proceso deberá ser continuo durante el ciclo de vida del producto.

Con los resultados de la evaluación, el responsable de un producto tomará decisiones para disminuir los riesgos. El concepto innovador de sistemas de gestión del riesgo en entidades de regulación farmacológica fue introducido en los Estados Unidos, el Japón y la Unión Europea, tomando en consideración las guías de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) para la gestión de riesgos en términos de la calidad y planificación de la farmacovigilancia. (13)

Esas guías constituyen una etapa de desarrollo superior en materia de garantía de calidad, seguridad y eficacia de los productos y procesos que deberán ser valorados para su inclusión en nuestro contexto.

Las actividades relacionadas con la gestión del riesgo incluyen (13):

- la elaboración, aprobación y envío de la información, tanto interinstitucional como destinada a los profesionales y al público en general
- la gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general
- la comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad y la modificación de las condiciones de farmacovigilancia para su autorización
- la evaluación y comunicación inmediata a la industria farmacéutica y a los profesionales de la salud de los cambios que afecten la relación beneficio/riesgo de los medicamentos
- la coordinación del desarrollo de capacidades, entrenamiento y asesoría a los miembros de la red de notificación y a los profesionales de la salud
- la difusión a la población general de información y conocimientos esenciales sobre los problemas relacionados con los medicamentos y su uso adecuado.

### **Plan de Minimización de los Riesgos**

Para asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos, los laboratorios farmacéuticos deben tratar de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. Para la mayoría de los medicamentos, las medidas de minimizar los riesgos son suficientes. Ellas incluyen la correcta descripción en el prospecto de los usos del medicamento y de su seguridad y eficacia, además de las actualizaciones constantes provenientes de evaluaciones posteriores a la comercialización con respecto a nuevos

beneficios, modificaciones en la fórmula y nuevas indicaciones si correspondiere. Sin embargo, es importante y aconsejable diseñar un plan de minimización de los riesgos.

Este plan consiste en un programa estratégico de seguridad orientado a alcanzar metas y objetivos específicos para reducir al mínimo los riesgos conocidos de los medicamentos preservando sus beneficios. También puede considerarse un plan selectivo de acción de seguridad, tal como lo definió la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E2E: *Pharmacovigilance planning*). El desarrollo de un plan de minimización de los riesgos se aplica tanto en las fases preclínica y clínica de los medicamentos como en la etapa posterior a su comercialización. Un plan eficaz solamente se puede llevar a cabo si se cuenta con información apropiada acerca de esas fases, de los usos previstos y de los grupos de población a que están destinados.

Para alcanzar las metas planteadas —lo que dependerá del tipo, frecuencia y gravedad del riesgo— es recomendable que el plan considere objetivos prácticos, específicos y medibles. Actualmente se utilizan diversas estrategias que pueden clasificarse en tres categorías:

- Formación de los profesionales de la salud orientada a la comunicación de los riesgos y a la incorporación de pautas de seguridad, lo que supondrá esquemas organizativos y entrenamiento específicos.
- Sistemas que permitan registrar los procesos y adoptar modalidades de usos y prescripciones que reduzcan el riesgo: entre otros, entrenamiento con evaluación, consentimiento del paciente y mecanismos para la recolección de datos en las farmacias.
- Sistemas de acceso que orienten sobre el uso, la prescripción y la dispensación de los medicamentos a las poblaciones destinatarias, promoviendo mayores beneficios y minimizando los riesgos específicos mediante la prescripción por especialistas, la

comercialización limitada a ciertas farmacias, y la dispensación a pacientes que hayan realizado pruebas de laboratorio.

En el diseño del plan, el análisis debe realizarse caso por caso, de acuerdo con el medicamento, y teniendo en cuenta lo siguiente:

1) Su naturaleza y la relación conocida entre beneficio y riesgo. Deberán evaluarse:

- el tipo, magnitud y frecuencia de los riesgos y beneficios;
- las poblaciones en mayor riesgo y las que obtendrían mayores beneficios;
- la existencia de tratamientos alternativos;
- la reversibilidad de los eventos adversos observados.

2) La prevención de eventos adversos.

3) La probabilidad de beneficios.

### **Medidas administrativas de reducción del riesgo**

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: (13)

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 informaciones;
- 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

## **V. Metodología**

Se llevó a cabo una investigación bibliográfica y electrónica sobre los aspectos más relevantes que constituyen la Farmacovigilancia a nivel nacional, teniendo como base principal en materia regulatoria a la NOM-220-SSA1-2012 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Después de la recopilación de la información, se analizó el papel que juega la notificación espontánea como herramienta básica y de uso principal en México (dentro del Plan Permanente de Farmacovigilancia) para la generación de señales y su aplicación directa en la elaboración de un Plan de Manejo de Riesgos.

## **VI. Resultados y Discusión**

La Farmacovigilancia tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos tras su comercialización por la necesidad de evaluar su uso, sus efectos y la seguridad ante la práctica clínica común. Además, la información de medicamentos acerca de RAM graves, raras, de su uso en grupos de riesgo potencial (niños, ancianos o mujeres embarazadas) e interacciones con otros fármacos, es reducida y en ocasiones no está disponible.

Ante eso, es necesario contar con un programa de Farmacovigilancia a nivel nacional que no sólo permita captar con eficiencia el mayor número de eventos adversos a medicamentos para poder tener una aplicación directa ante tal herramienta (generación de señales y elaboración de un Plan de Manejo de Riesgos) sino que también propicie una mejor cultura de notificación espontánea en el que involucre a todas las partes involucradas del programa; desde profesionales de la salud (pasando por la autoridad sanitaria) hasta el mismo paciente, con el principal objetivo de detectar oportunamente problemas de seguridad y favoreciendo el uso racional de los medicamentos.

### *Notificación Espontánea*

El reporte de notificaciones constituye un método económico y que paulatinamente se ha colocado bien en territorio nacional; actualmente en México las notificaciones han venido incrementándose año con año, como consecuencia de la promoción y difusión del PPFV: entre 1990 y 1997 el número de RAM reportadas era menos de 100; en 1999 aproximadamente 500, en el 2000 cerca de 2200; en el 2004 se reportaron aproximadamente 5200 RAM, entre el 2009 y 2010 la tasa de notificaciones alcanzó valores 26640 de RAM reportadas (datos obtenidos del Programa de Farmacovigilancia, 2005-2010).

Así, la notificación de eventos adversos es uno de los elementos más importantes que componen a la Farmacovigilancia, pues se necesita la información (prueba documentada) necesaria para poder someterse ante una evaluación de causalidad y posteriormente a un análisis estadístico para determinar si el evento reportado

corresponde a una RAM propia del medicamento. Es necesario destacar que la información reportada proveniente de cualquier sector involucrado, sea de una calidad buena, en la que se incluyan aspectos mínimos (paciente, notificador, evento adverso y medicamento) y complementarios (historia médica, datos de laboratorio, etc.) acompañado de la temporalidad correspondiente al tratamiento del medicamento sospechoso; que permitan al personal capacitado realizar una evaluación causal correcta y darle seguimiento al mismo. Cabe destacar que para el caso de estudios clínicos, es importante que el propio investigador evalúe si podría existir una relación causal del evento adverso con el medicamento con el propósito de descartar o no la posibilidad de encontrarse ante una RAM y realizar una investigación más profunda sobre la misma.

#### *NOM 220 SSA-1 2012*

Dentro del marco regulatorio, la NOM 220 SSA-1 2012 es la base que rige las actividades de Farmacovigilancia en México; la cual, el 07 de Enero de 2013 fue dada a conocer a través del Diario Oficial de la Federación, fue actualizada y reemplazó a la NOM 220 SSA-1 2002. Los cambios más significativos fueron los siguientes: adición de nuevos términos en el glosario para el mayor entendimiento de la norma, clasificación de los EA, sospechas de RA y RAM de acuerdo a su severidad y desenlace, desglose de los tiempos para notificar de acuerdo a cada componente que forma parte del PPFV, inclusión de señales y Plan de Manejo de Riesgos como actividades propias de la Farmacovigilancia en México.

La actualización de la NOM 220 denota un avance en materia de Farmacovigilancia en México ya que todos estos aspectos fueron incluidos y homologados de acuerdo a guías de la International Conference on Harmonization (ICH); dándole un giro más armónico y homogéneo de acuerdo a los planes de Farmacovigilancia que actualmente se usan a nivel mundial;

Este marco regulatorio más detallado podría permitir que Mexico se coloque como uno de los países de contribución trascendental en el desarrollo de la farmacovigilancia. Además, con los nuevos cambios vistos (aplicaciones directas de

la notificación espontánea); se tendrán nuevas actividades y oportunidad de trabajo en el área; en los cuales los profesionales de la salud podrán participar conjuntamente con los pacientes, industria farmacéutica y autoridad regulatoria.

Aunque existen algunos cambios que no son favorables; como lo es el reportar eventos adversos serios (dentro de estudios clínicos) que sucedan en el extranjero hasta el final de estudio. Esto podría impactar negativamente debido a que la autoridad sanitaria no tendría la información suficiente y oportuna para realizar un balance riesgo-beneficio respecto a la aprobación de un estudio clínico en pacientes mexicanos.

Respecto a los casos de EA o RAM que sucedan durante el embarazo cuando el embrión o feto pudiese haber sido expuesto a uno o más medicamentos o sus metabolitos, durante el periodo de vida media de eliminación de los mismos y la lactancia; sólo se debe realizar un seguimiento de casos graves inesperados en los primeros 6 meses de vida del recién nacido durante todo el ciclo que dure la lactancia y tres meses después de haber concluido. Aspectos que podrían retrasar el flujo de información para la evaluación de causalidad y la toma de acciones, debido a que sólo se contaría con información de un seguimiento en un plazo de tiempo largo en lugar de contar con mayor información a través de la realización de más seguimientos en tiempos menos prolongados.

### *Generación de Señales y Plan de Manejo de Riesgos*

La generación de señales constituye una de las aplicaciones potenciales de la notificación de eventos adversos, ya permite tanto cualitativamente como cuantitativamente identificar alertas propias de los medicamentos que a nivel nacional se comercializan y determinar RAM propias del producto. Con esto, se pueden tomar las medidas preventivas necesarias para disminuir o eliminar por completo el riesgo y aumentar la seguridad del medicamento por su consumo en la población. La medida más tangible de la detección de señales es el lanzamiento de comunicados (con la información de la RAM y sus disposiciones regulatorias) del medicamento en cuestión

tras su caracterización, a través de la página de COFEPRIS, medios de comunicación masiva y escritos destinados a los profesionales de la salud; con el objetivo de mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos. Lo que logra no sólo que el médico, la industria farmacéutica, la autoridad y el propio paciente concientice la importancia de notificar si no que la misma población perciba que su información tiene utilidad y está plasmada en ese tipo de documentos de prioridad sanitaria.

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, pasando por cambio en las especificaciones de seguridad como lo es en la modificación del marbete o inclusión de nueva información en la Información para Prescribir (IPP) hasta la retirada inmediata del medicamento. Esta decisión debe estar basada en pruebas, además de la experiencia, la objetividad y la transparencia.

Aun cuando existan los riesgos documentados, es de vital importancia que las mismas empresas farmacéuticas construyan un Plan de Manejo de Riesgos para minimizar los riesgos subyacentes de las RAM que tanto fueron identificadas y quedaron plasmadas en la IPP como las producidas por la Generación de Señales.

La NOM 220 de 2012 ahora menciona que las Unidades de Farmacovigilancia de Empresas Farmacéuticas titulares del registro sanitario deberán elaborar un Plan de Manejo de Riesgos cuando:

- Se registren como moléculas nuevas en el país
- Se ha identificado un riesgo potencial
- La autoridad sanitaria lo solicite
- En productos biotecnológicos (innovadores y biocomparables), biológicos y huérfanos

El Plan de Manejo de Riesgos debe ser enviado al CNFV para su revisión y posterior aprobación, será entregado en español y deberá contener como mínimo los siguientes puntos:

1. Portada
2. Especificación de seguridad del producto
3. Breve prescripción del producto
4. Información de seguridad de riesgos conocidos y potenciales, incluyendo alteraciones en pruebas de laboratorio que se observan o son causadas por el medicamento de estudio
5. Información faltante (poblaciones no estudiadas en la fase de pre-autorización)
6. Plan de Farmacovigilancia: actividades destinadas a abordar los problemas de seguridad
7. Actividades de rutina (notificación espontánea)
8. Actividades adicionales, cuando aplique, como son los estudios fase IV de no intervención
9. Plan de minimización de riesgos, las actividades que de manera enunciativa mas no limitativa, pueden ser:
  - a) Modificaciones a la información para prescribir.
  - b) Restricción del ámbito de la prescripción.
  - c) Restricción en ciertos tipos de población.
10. Comunicación clara y oportuna del riesgo a la población y/o comunidad médica a través de notificaciones, capacitaciones, informes, medidas para evitar errores en la medicación, etc.
11. Modificaciones y/o implementaciones a los proyectos de instructivos de uso así como a los proyectos de marbetes de los medicamentos.

La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades (2). Las metas establecidas no se han cumplido completamente a la fecha por una serie de problemas como son: la poca difusión de la norma, el desconocimiento de la forma de notificación, falta de información y motivación de los médicos y otros profesionales de la salud, temor del médico a las repercusiones legales, entre otras. (15)

Con estos obstáculos y la falta de cultura para notificar adecuadamente y en tiempo los EA, sospechas de RAM y RAM, México aún no esté listo para una detección de señales oportuna que permita identificar los riesgos asociados a los medicamentos con el propósito de tomar acciones que permitan mantener la seguridad de los mismos. Para disminuir todos los inconvenientes mencionados es necesario que a la población se le proporcione información respecto al consumo de medicamentos, los riesgos tras su administración como sus beneficios y el papel preponderante que representa la Farmacovigilancia a través de la notificación espontánea con su aplicación directa; con el objetivo de lograr una vigilancia dinámica y continua de la seguridad de los medicamentos.

La publicación y divulgación sobre los riesgos de los medicamentos no debe retrasarse. Una vez evaluada, esa información deberá difundirse al público a través de los medios adecuados. Las sospechas de reacciones adversas deben comunicarse sin demora tanto a los profesionales de la salud como a los titulares del registro sanitario, los sistemas de vigilancia establecidos u otras instituciones, y a la autoridad reguladora de medicamentos.

## VII. Conclusiones

1. El proceso de Farmacovigilancia en México está regido por la NOM 220 en la cual no sólo describe las actividades que le corresponden realizar a todas las partes que forman el Programa Permanente de Farmacovigilancia si no también que denota la importancia de la notificación espontánea como base primaria de fuente de información para la evaluación de la seguridad de los medicamentos que cuentan con registro sanitario a nivel nacional
2. Una aplicación directa de la notificación de eventos adversos es la detección de señales, pues es un procedimiento que permite detectar RAM nuevas o identificarlas como tales cuando ya estaban documentadas en la bibliografía pero de manera incompleta
3. Para generar una sospecha de señal se puede utilizar un método cualitativo basado en casos índice o método cuantitativo basado en el valor de ROR, el valor de la Chi<sup>2</sup> y el número total de eventos adversos reportados
4. A partir de la detección de señales se puede elaborar una Plan de Manejo de Riesgos con el propósito de detectar, caracterizar, y prevenir riesgos potenciales relacionados con el uso de los medicamentos
5. La situación existente en materia de regulación sanitaria en nuestro país, crea obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una Farmacovigilancia adecuada.
6. Aunque exista una Norma Oficial que dicte todo lo relacionado con Farmacovigilancia; existe una falta de cultura respecto al reporte de notificación de eventos adversos debido a una gran falta de información

7. Se requiere promover una mayor difusión de tema para crear conciencia de la importancia del mismo y optimizar una mejor comunicación entre paciente-profesional de la salud; con el único de propósito de proteger la seguridad de la población mexicana referente a su salud.
  
8. Se logró cumplir con los objetivos descritos al inicio del trabajo; ya que se describió la situación regulatoria actual en materia de Farmacovigilancia y además se identificaron las aplicaciones de la misma a través del proceso de notificación espontánea.

## VIII. Bibliografía

- (1) *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.* (n.d.).
- (2) COFEPRIS. (n.d.). Retrieved 2013 йил 28-enero from <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Antecedentes.aspx>
- (3) *Farmacovigilancia 2.* (n.d.). Retrieved 2013 йил 29-enero from <http://www.imss.gob.mx/transparencia/CuadrosBasicos/farmacovigilancia/Documents/Farmacoll.pdf>
- (4) Casas, M. F., & asesor María Eugenia R. Posada Galarza Flores Casas, M. (2010). *Farmacovigilancia : revisión bibliográfica y actualización / Tesis que para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo.*
- (5) Rang y Dale, e. a. (2008). *Farmacología.* España: Elsevier.
- (6) *Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos.* (2009). Retrieved 2013 йил 02-febrero from [www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un096e.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un096e.pdf)
- (7) *Uppsala Monitoring Centre.* (n.d.). Retrieved 2013 йил 3-febrero from <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97218&mn1=7347&mn2=7252>
- (8) *World Health Organization.* (n.d.). Retrieved 2013 йил 3-febrero from <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6166s/2.1.html>
- (9) J. M. Rodríguez Sasiain, Carmelo Aguirre. (2004). *Farmacovigilancia.* Bilbao, Universidad del País Vasco: Servicio Editorial, depósito legal.
- (10) adapt. Mercedes Juan L., Salvador Navarrete, Maria del Carmen Becerril ; prólogo Enrique Hong. (1994). *Farmacovigilancia: una responsabilidad compartida.* Madrid: Churchill Livingstone.
- (11) © 2008 Pfizer Inc. Todos los derechos reservados. . (2008 йил Versión 1.0-agosto). Retrieved 2013 йил 6-febrero from [http://espanol.pfizer.com/\\_onelink\\_/pfizer/en2es/pdf/PDF%202-4%20What%20is%20a%20Safety%20Signal.pdf](http://espanol.pfizer.com/_onelink_/pfizer/en2es/pdf/PDF%202-4%20What%20is%20a%20Safety%20Signal.pdf)
- (12) . (n.d.). *Agencias Regulatoras.* Retrieved 2013 йил 8-febrero from <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/agencias-regulatoras>

- (13). (n.d.). *World Health Organization* . Retrieved 2013 йил 8-febrero from <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18625es/>
- (14) World Health Organization . (n.d.). Retrieved 2013 йил 25-febrero from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO\\_EDM\\_2004.8\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf)
- (15) Grupo de Farmacovigilancia INVIMA . (2006). *Boletín de Farmacovigilancia. Programas de Farmacovigilancia en América Latina* . Recuperado el 06 de marzo de 2013, de <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/cimun/boletines/BOLETIN%2014.pdf>
- (16) *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*. (s.f.). Recuperado el 08 de abril de 2013, de <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
- (17) Elizabeth Rosas; empleado del CNFV, comunicación personal, 18 mayo de 2012