



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**COMPARATIVO ENTRE LEGISLACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL CON
RESPECTO A LA FARMACOVIGILANCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS**

Trabajo Escrito vía cursos de educación continua

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ILEANA RAQUEL HERNANDEZ ARAIZA



MÉXICO, D.F.

2012

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Inés Fuentes Noriega**

VOCAL: **Profesor: Martha Betancourt Beltrán**

SECRETARIO: **Profesor: Lydia Flores Lugo**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Abril Aguilar García**

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

FACULTAD DE QUIMICA

ASESOR DEL TEMA:

LYDIA FLORES LUGO

SUSTENTANTE:

ILEANA RAQUEL HERNANDEZ ARAIZA

Dedicatoria

A Doña Raquel

A mi abue Ana

Agradecimientos

A mis padres, por su gran apoyo y su gran paciencia que me han permitido ir encontrando mi camino y hacer mis elecciones siempre por gusto y no por obligación.

A mi hermanita, por las interminables pláticas cafeteras en las noches, (con y sin nostalgia).

A Vito, por la vagancia, por el café, por las horas de biblioteca que compartimos, por ayudarme a darme cuenta que a veces las cosas no son tan complicadas y que a veces la gente si cambia.

A Arturo, por esas platicas raras en las que a veces no sé si entendí, pero al final siempre me siento mejor.

A mis abuelos, por su ejemplo, por darme raíces firmes y una familia unida. Por su compañía y por preocuparse de que comiera bien. Los extraño.

A Belém, Hugo, Haydeé, Cristian, Rocko y a los medicocitos Marco, Mario, Chucho, por la compañía, por el intercambio de ideas, por las platicas entre clases, por hacer los años de la carrera una época muy interesante.

Índice

1	Objetivos	4
2	Introducción	5
2.1	Historia	5
2.2	Definiciones	14
2.2.1	Farmacovigilancia	14
2.2.2	Evento adverso y reacción adversa	15
2.2.3	ICH	16
2.2.4	CIOMS	17
3	Metodología	19
4	Capítulo I. Importancia de la farmacovigilancia	20

5	Capítulo II. Marco legal de la farmacovigilancia en México	23
6	Capítulo III. NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia	25
7	Capítulo IV. 2 ICH-E2A. Manejo de datos clínicos de seguridad: Definiciones y estándares para reportes inmediatos.	37
8	Capítulo V Papel del monitor clínico en la farmacovigilancia	44
9	Resultados	47
10	Análisis	48

10.1	Sobre la NOM 220 y la IH E2A	48
10.2	Sobre la notificación de eventos adversos	51
10.3	Notificación de eventos adversos durante el estudio clínico	53
10.4	Notificación de eventos adversos de productos comercializados	54
11	Conclusiones	56
12	Anexos	60
	a) Formatos proporcionados por la COFEPRIS	61
	b) Formato CIOMS	64
13	Bibliografía	67

1. Objetivos

Realizar una breve síntesis de la NOM-220 y de la ICH-E2A

Determinar el alcance de cada una en cuanto a su capacidad de cubrir aspectos relevantes de la farmacovigilancia de medicamentos en investigación clínica.

Proponer posibles modificaciones a la norma nacional.

2. Introducción

2.1 Historia

En la segunda mitad del siglo XIX la química orgánica logró un gran avance en métodos de síntesis y modificación molecular así como en la elucidación de estructuras moleculares. Para principios del siglo XX ya se podían obtener por síntesis algunas moléculas con interés comercial, como colorantes y antibióticos, pero a mayor costo que a partir de su fuente natural. La Segunda Guerra Mundial generó una gran demanda de antibióticos lo que motivó una gran inversión en investigación enfocada a su obtención por métodos más eficientes, lográndose métodos nuevos de semisíntesis y obtención de derivados a partir de moléculas conocidas. (1)

En la primera mitad del siglo XX ya se podían obtener diversas moléculas sintéticas con un posible uso medicinal, y los antibióticos ya se usaban normalmente. Sin embargo no había regulación sobre la obtención de medicamentos nuevos, ni su producción. En Estados Unidos por ejemplo, hasta la década de 1950 solo era necesario probar la

seguridad de los medicamentos antes de comercializarlos, esta regulación surge a partir de la muerte de más de 100 personas debido al consumo de un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol, una sustancia nefrotóxica. (2) El vacío en la regulación se hizo evidente a finales de los cincuentas cuando se observó una alta incidencia en malformaciones congénitas en hijos de mujeres que habían tomado talidomida como sedante durante el embarazo. (3, 4)

La talidomida (α -ftalimidoglutarimida), es una molécula obtenida en 1954 por Chemie Grünenthal una pequeña compañía alemana, en la búsqueda de un antibiótico. En las primeras pruebas realizadas por la compañía la talidomida no demostró actividad antibiótica, sin embargo las pruebas en roedores no mostraron efectos tóxicos incluso a concentraciones muy altas, lo que alentó a la compañía a probarlo directamente en pacientes.

En 1955 sin ningún plan previo ni de investigación ni de monitoreo de los resultados obtenidos, se distribuyó el medicamento a modo de muestra médica en Alemania y

Suiza como un anticonvulsivante, y si bien los médicos no observaron este efecto, los pacientes reportaron que inducía un sueño profundo, efectos sedantes y algunos efectos adversos que no se consideraron serios. La compañía, entusiasmada ante la posibilidad de tener un sedante con un alto margen de seguridad lo comercializó como sedante en diferentes países sin más estudios previos, haciendo hincapié en su seguridad por lo que se vendía sin receta médica. Cabe destacar que para obtener el permiso de venta en Alemania la compañía tuvo que demostrar que la talidomida tenía efectos sedantes en animales.

Para 1958 se había convertido en el sedante de elección para tratar las náuseas matutinas en mujeres embarazadas. Un año después comenzaron los primeros reportes de neuropatía periférica como evento adverso, sin embargo estos fueron ignorados.

En 1960 la Richardson-Merrel Company solicitó el registro de la talidomida ante la FDA con el nombre comercial Kevandon. En ese entonces no se requerían pruebas de efectividad, solo de seguridad y no era necesaria la aprobación previa de la

FDA para conducir estudios clínicos. La compañía comenzó a distribuir el medicamento directamente a los médicos un año y medio antes de la solicitud formal ante la FDA, asegurándoles que se habían llevado a cabo pruebas de seguridad, dosificación y eficacia en otros países. Sin embargo la entonces directora de la FDA, Frances Kelsey denegó el permiso debido a que la compañía sabía del riesgo de daño neurológico asociado al medicamento y no lo había informado. (4)

En 1961, reportes de Australia y Alemania relacionaron el uso de talidomida con un marcado incremento en el número defectos de nacimiento como malformación de las extremidades, cardiopatía congénita y anomalías urogenitales. Se estima que a nivel mundial entre 8000 y 12000 nacidos vivos fueron afectados por el uso de talidomida. (5)

Es a partir de este evento que se hizo patente la necesidad no solo de investigar los posibles efectos indeseables de los medicamentos desde etapas tempranas si no de realizar un seguimiento de los mismos una vez comercializado el

producto. Es por esto que en 1968 se establece el Programa Internacional de Farmacovigilancia, que depende de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Este programa inicialmente contaba con la participación de 10 países, financiado por Estados Unidos, donde se encontraba su sede. En ese entonces el Director General de la OMS estableció que "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". Para ello se establecieron los primeros métodos de generación y registro de reportes así como un formato para los mismos y la terminología a emplear. Desde 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del programa cuya sede se encuentra ahora en Uppsala, Suecia y cuenta con la participación de 71 países. México es miembro desde 1999, previo establecimiento en 1989 del Centro Nacional de Farmacovigilancia, dependiente de la Secretaría de Salud, a cargo de implementar el programa a nivel nacional. (6)

En las décadas de 1960 y 1970 muchos países establecieron la regulación necesaria para reportar y evaluar la información necesaria para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de nuevos productos medicinales. Al mismo tiempo las compañías farmacéuticas aumentaban su interés en el mercado internacional, sin embargo aunque la regulación de diferentes países estaba basada en los mismos principios, la diversidad de requerimientos en ocasiones obligaba a repetir ciertas pruebas y ensayos aumentando considerablemente los tiempos y los costos para el registro de un medicamento.

En la década de 1980 la entonces Comunidad Europea sentó el precedente al crear un mercado único para medicamentos, con su respectiva regulación. Dado el éxito observado, en 1990 se estableció la International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, comúnmente conocida como ICH. (7)

La ICH reúne representantes de las autoridades regulatorias y de la industria farmacéutica de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, con el objetivo de conciliar requerimientos

técnicos y procedimientos necesarios para asegurar el desarrollo y registro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad en un modo eficiente y de bajo costo. (8)

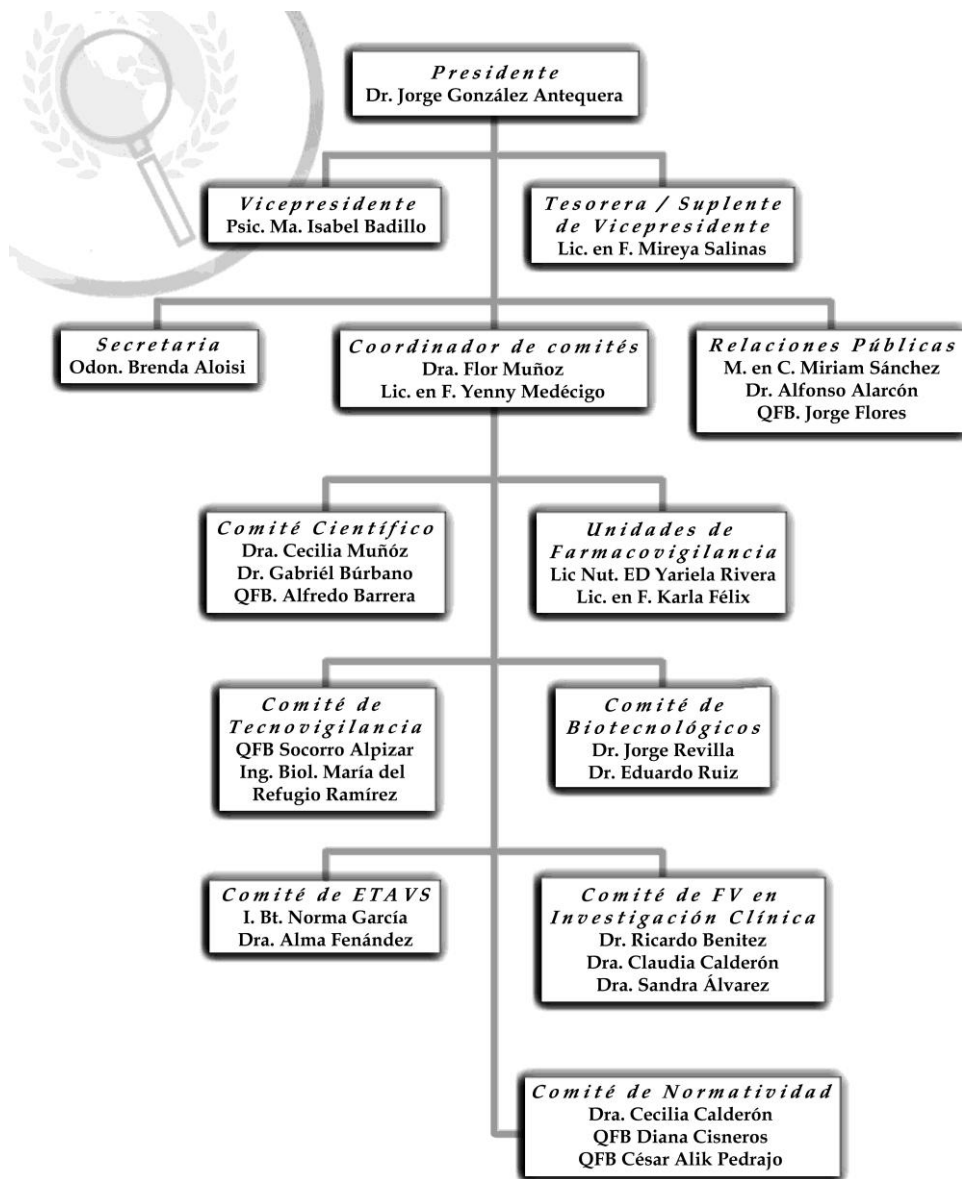
En México la farmacovigilancia inicia en 1989 con el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Actualmente el organismo encargado de la farmacovigilancia en el país es la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que unifica las actividades de las diversas unidades de farmacovigilancia, es decir, los Centros Estatales e Institucionales de Farmacovigilancia y las áreas responsables dentro de cada compañía farmacéutica. El CNFV participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. (9, 10)

En mayo de 2005 se funda la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia con la misión de contribuir al establecimiento de la farmacovigilancia y tecnovigilancia como una práctica ética habitual en México. Está pensada para ser el foro de los profesionales de la salud involucrados en la seguridad de los medicamentos comercializados en

México ya sea desde la industria farmacéutica, la academia o las instituciones de salud, tanto públicas como privadas.

Su objetivo es proporcionar a los profesionales de la salud los elementos necesarios para la adecuada notificación de los eventos y reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la normatividad vigente en el país y con los lineamientos internacionales. Para este fin ha desarrollado en colaboración con el CNFV guías sobre el reporte de eventos adversos durante los estudios clínicos y los espontáneos, así como para los reportes periódicos de seguridad. También tiene actividades educativas y de fomento de la farmacovigilancia.

(11)



Mesa directiva de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia en el periodo 2011- 2013

Figura 1. Organigrama 2011-2013 de la AMFV, modificado de: http://www.farmacovigilancia.org.mx/index.php?pr=ORGANIGRAMA_2011

2.2 Definiciones

2.2.1 Farmacovigilancia.

En 1969 la OMS define a la farmacovigilancia como “la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos que se despachan con o sin receta”, para el 2000 la definición indica que se trata de “la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos”. (6)

Finalmente, desde 2002 la definición se amplía para quedar como sigue: “La farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar la información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes”.(6)

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia:

“La farmacovigilancia es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre el efecto de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir daño en los pacientes.” (10)

2.2.2 Evento adverso y reacción adversa

Un evento o experiencia adversa es “cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o en un sujeto de investigación clínica a quien se le suministró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con ese tratamiento”.

Mientras que una reacción adversa o RAM (Reacción Adversa a Medicamentos) es “cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el

hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función biológica". (10)

En ambos casos por evento se entiende cualquier manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio. La norma nacional sobre farmacovigilancia las clasifica de acuerdo a dos criterios: por la calidad de la información recopilada y valoración de la causalidad y por la intensidad de su manifestación clínica. Es esta segunda clasificación la que determina la urgencia de su notificación.

2.2.3 ICH

El nombre completo es International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, o Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Fármacos de Uso Humano. Reúne autoridades regulatorias y representantes de industrias farmacéuticas de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, con el fin de conciliar requerimientos técnicos y procedimientos para el registro de

medicamentos nuevos. Este organismo redacta guías de procedimientos relacionados con el desarrollo y registro de medicamentos, entre las que se encuentran guías de reporte de eventos y reacciones adversas durante estudios clínicos, guías sobre buenas prácticas clínicas y sobre la ética en los estudios clínicos.

Las guías que redacta son conocidas como ICHs y se clasifican en cuatro grupos de acuerdo al tema que tratan, cada uno identificado con una letra: eficacia (E), seguridad (S), calidad (Q), y multidisciplinarias (M)

2.2.4 CIOMS

Council for International Organizations of Medical Sciences o Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, es un organismo internacional no gubernamental y sin fines de lucro establecido en 1949 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura (UNESCO, por sus siglas en inglés). Su objetivo es

facilitar actividades internacionales relacionadas con las ciencias biomédicas para lo que cuenta con programas sobre bioética, desarrollo y uso de fármacos y nomenclatura internacional de enfermedades. (12)

Entre sus publicaciones se encuentra un formato estandarizado para el reporte de sospecha de eventos adversos conocida como forma CIOMS-1.

3 Metodología

Realizar una revisión bibliográfica sobre la regulación y guías aplicables a farmacovigilancia disponible en las páginas electrónicas de COFEPRIS, ICH y OMS.

Analizar el alcance de cada una y determinar los puntos faltantes en la regulación nacional.

4 Capítulo I. Importancia de la farmacovigilancia.

Ya que toda sustancia empleada como medicamento puede tener efectos no deseados, es importante recopilar y evaluar toda la información disponible sobre la sustancia desde que se inicia su desarrollo como medicamento nuevo. Desde la etapa preclínica la información sobre sus propiedades fisicoquímicas y los resultados de las pruebas de toxicidad, mutagenicidad y teratogenicidad dan indicios sobre los posibles riesgos y beneficios que se pueden esperar de ella.

Una vez en etapa clínica es necesario contar con una metodología para la recopilación de la información que se genere sobre su farmacocinética, farmacodinamia, efectividad y seguridad. Esto con el fin de garantizar la seguridad de los participantes en estos estudios y de prever el tipo y gravedad de los efectos indeseados que se pudieran presentar.

Para facilitar no solo la implementación de la farmacovigilancia, si no todo el proceso de la investigación clínica existen guías internacionales publicadas por la ICH y guías locales generadas por organismos nacionales como la

COFEPRIS en México, la FDA en Estados Unidos o la EMEA en la Unión Europea. Sin embargo estas guías no evitan el error humano, cuando por falta de atención a los detalles, mala organización de las actividades a desarrollar u otras situaciones los datos generados no son reportados en los tiempos establecidos, o estos son incorrectos o incompletos, lo que dificulta su análisis o esconde información valiosa.

Esto se refleja por ejemplo en el listado de cartas de advertencia (Warning letters) generadas por la FDA. Estas cartas son el resultado de la inspección periódica por parte de la FDA a diversos establecimientos que ofrecen bienes y servicios que inciden en la salud de la población en Estados Unidos. Entre estos establecimientos se encuentran los centros de investigación clínica. Estas cartas se encuentran disponibles al público dentro del sitio web de la FDA (<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>) y en ellas se puede observar que los hallazgos encontrados van desde la falta de estudios de laboratorio indicados en el protocolo, hasta fallas en la notificación de eventos adversos.

Ya que durante la investigación clínica el medicamento es probado en grupos relativamente pequeños de características definidas y que se encuentran bajo vigilancia médica constante, la información que se puede obtener es limitada. Debido a esto, aún cuando el resultado del balance riesgo/beneficio haya resultado positivo es de esperarse que se presenten nuevas reacciones adversas una vez comercializado el producto.

Las reacciones adversas dependen de una variedad de factores tales como enfermedades concomitantes, medicamentos y alimentos con los que exista interacción, diferencias genéticas entre personas, el uso (ya sea por prescripción médica o automedicación) y diferencias en la formulación. Debido a que estos factores pueden variar a nivel local es necesario un plan de farmacovigilancia adecuado a cada país y región que se complemente con los reportes obtenidos en otros países donde se comercialice el producto.

5 Capítulo II. Marco legal de la farmacovigilancia en México

El marco legal vigente en México sobre farmacovigilancia incluye (13):

- La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Artículo 4, sobre el derecho a la salud.

- La Ley General de Salud:
 - Art 58: “La comunidad podrá participar en los servicios de salud de los sectores público, social y privado a través de las siguientes acciones”

En su apartado 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”

(14)

- EL Reglamento de Insumos para la Salud
 - Art 38: Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos.
 - Art 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. (15)

- La NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

6 Capítulo III. NOM-220-SSA1-2002 Instalación y operación de la farmacovigilancia

El objetivo de esta norma es “establecer los lineamientos sobre los que se deben realizar las actividades de farmacovigilancia”. Para lo cual indica quien está obligado a notificar sobre las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos tanto en investigación como en la práctica médica normal, las vías de notificación y los tiempos en que se debe realizar, además de establecer las definiciones de los principales conceptos involucrados en las tareas de farmacovigilancia.

Desde el 15 de enero de 2005, es de observancia obligatoria para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos, y unidades de investigación clínica en el territorio nacional.

En la sección 3 indica la clasificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en las siguientes categorías:

A. Por la calidad de la información y la valoración de causalidad:

a. Cierta. Consiste en un evento* 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.

b. Probable. Consiste en un evento* que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento¹, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.

*Evento: cualquier manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio. De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la farmacovigilancia.

c. Posible. Consiste en un evento* 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.

d. Dudosa. Consiste en un evento* 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.

e. Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento* que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

f. No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

B. Por la intensidad de su manifestación clínica en: leves, moderadas y graves. Las RAM graves requieren notificación inmediata, mientras que las leves y moderadas no.

- a. Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir la suspensión del medicamento.
- b. Moderadas: Interfieren con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento.
- c. Graves: cualquier manifestación morbosa que se presenta a cualquier dosis de un medicamento y que:

- i. Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente
- ii. Hace necesario hospitalizar o prolongar la hospitalización del paciente
- iii. Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido
- iv. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente

A continuación se hará un breve resumen de los principales puntos de las secciones 4, 5 y 6 de la norma.

Sección 4. Disposiciones generales

El CNFV es el encargado de establecer políticas, programas y procedimientos en materia de farmacovigilancia y coordinar a las diferentes unidades de farmacovigilancia. El término *unidades de farmacovigilancia* se refiere a los Centros Estatales de Farmacovigilancia, a la unidad de farmacovigilancia con que debe contar cada institución de

salud y al área dentro de cada empresa farmacéutica responsable de la seguridad de los medicamentos.

La farmacovigilancia se lleva a cabo mediante notificación de sospecha de Reacción Adversa a los Medicamentos (RAM), por análisis de reporte de seguridad y cuando sea necesario, mediante estudios de farmacovigilancia intensiva.

Los profesionales de la salud deben notificar de las sospechas de reacciones adversas a la Secretaría de Salud a través de las unidades de farmacovigilancia, titulares del registro y comercializadores. El titular del registro a su vez está obligado a declarar los eventos adversos en el caso de estudios clínicos fase I a III y las sospechas de RAM de que tenga conocimiento, causadas por sus productos (fase IV).

Sección 5. Notificación

Debe realizarse durante la atención médica normal, las campañas de vacunación y los estudios clínicos, en este último caso la notificación es obligación conjunta de la

compañía farmacéutica y del centro donde se realice el estudio.

La notificación debe realizarse en los periodos señalados a continuación:

a) Durante el estudio clínico

- a. Un resumen de las reacciones adversas leves y moderadas esperadas o no, al final del estudio en todos los centros participantes.

- b. Reportes de seguridad internacional al CNFV: uno por cada centro de investigación desde su aprobación hasta el cierre del estudio, cada 6 meses.

- c. En caso de reacciones adversas graves deben notificarse por escrito a las autoridades regulatorias dentro de los primeros siete días naturales desde que el patrocinador tenga conocimiento del mismo, seguido de un reporte

lo más completo posible dentro de ocho días naturales adicionales.

b) En la atención médica

- a. Las sospechas de reacciones adversas graves en los mismos tiempos estipulados para los estudios clínicos.
- b. Las sospechas de reacciones adversas leves y moderadas en un periodo de 30 días naturales a partir de su identificación.

Sección 6. Actividades de farmacovigilancia.

a) De los titulares de los registros

- a. Informar a las autoridades la identidad de las personas asignadas a farmacovigilancia
- b. Contar con Procedimientos Normalizados de Operación (PNOs) para el registro de cualquier informe de sospecha de reacción adversa

incluyendo los casos de mal uso o abuso del medicamento o de su uso durante el embarazo y lactancia. Los PNOs deben garantizar la validez de los datos, evitar la posible duplicidad de los reportes, servir para conservar de modo ordenado y por escrito toda la información disponible sobre el evento y además garantizar la confidencialidad del paciente y del notificador, y la seguridad de los datos.

- c. El personal a cargo de la farmacovigilancia debe recibir entrenamiento sobre farmacovigilancia y sobre el manejo de los PNOs.
- d. Informar al CNFV sobre las sospechas de RAM en los tiempos estipulados en esta norma.
- e. Debe realizar informes periódicos sobre todos sus productos autorizados siguiendo los lineamientos internacionales (ICH), de acuerdo a los siguientes tiempos:

- i. Cada 6 meses durante los dos primeros años a partir de la fecha de comercialización,
 - ii. un reporte anual los siguientes tres años,
 - iii. y después cada cinco años.
- f. Los reportes deben incluir:
 - i. Una breve monografía del medicamento incluyendo nombre genérico, comercial y forma farmacéutica.
 - ii. Periodo y fecha del informe
 - iii. Ficha técnica de seguridad del medicamento, número total de casos reportados, número de casos por cada tipo de reacción adversa, número y descripción de las características de las reacciones adversas graves, reacciones adversas nuevas incluyendo naturaleza, frecuencia y gravedad. Y cualquier información que ayude a estimar el número de personas expuestas.

g. Debe capacitar a los representantes médicos en las regulaciones, métodos y objetivos de la farmacovigilancia.

b) De los hospitales y clínicas

- a. Contar con un comité de farmacovigilancia
- b. Fomentar la notificación
- c. Registrar y recopilar las sospechas de RAM
- d. Enviar las notificaciones al CNFV
- e. Participar en programas de farmacovigilancia intensiva.

c) De los comercializadores

- a. Notificar a una unidad de farmacovigilancia de las sospechas de reacción adversa o evento adverso.

d) De las unidades para la investigación clínica

- a. Notificar al CNFV de las sospechas de reacción adversa o evento adverso y colaborar con las unidades de farmacovigilancia.

Finalmente la NOM-2220 en su sección 7 indica que tiene equivalencia parcial con tres guías ICH:

ICH-E2E. Planación de la farmacovigilancia, 1994 (Pharmacovigilance Planning).

ICH-E6. Buenas Prácticas Clínicas, 1996 (Good Clinical Practice: Consolidated Guidance)

ICH-E2A. Manejo de datos clínicos de seguridad:Definiciones y estándares para reporte inmediato , 1994, (Clinical Safety Data Management: Definitions and standards for expedited reporting), de la que revisaremos los puntos más importantes.

7 Capítulo IV. 2 ICH-E2A. Manejo de datos clínicos de seguridad: Definiciones y estándares para reportes inmediatos.

Comienza por establecer la importancia de la concordancia en el modo de recopilar información sobre la seguridad de los medicamentos durante los ensayos clínicos. Un mismo medicamento puede encontrarse en diferentes etapas de estudio o comercialización en diferentes países y de acuerdo a esto son diferentes organismos los encargados de monitorear la seguridad de los pacientes que los consuman. Para facilitar la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas es necesario contar con definiciones, terminología y procedimientos estandarizados para el reporte y manejo de la información generada.

Proporciona definiciones de evento y reacción adversa indicando diferencia entre los medicamentos comercializados y aquellos que aún se encuentran en investigación, quedando del modo siguiente:

- a) Evento adverso: cualquier acontecimiento médico en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se

le ha administrado un producto farmacéutico que no necesariamente tiene una relación causal con su tratamiento, es decir solo está relacionado temporalmente.

b) Reacción adversa al medicamento (RAM):

- a. Durante ensayos clínicos de un producto nuevo o un uso nuevo, donde la dosis terapéutica puede no estar establecida "toda respuesta dañina y no esperada a un medicamento a cualquier dosis debe ser considerada una reacción adversa"
- b. Para productos comercializados: toda respuesta dañina y no esperada a un fármaco y que ocurre a dosis normalmente empleadas para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de enfermedad o modificación de función.

Todos los casos que donde el investigador o el patrocinador juzguen que existe una relación

causal razonable con el medicamento califican como RAM. Para medicamentos comercializados, todo caso notificado se considera RAM.

- c. Reacción adversa inesperada. Aquella cuya naturaleza o gravedad no son consistentes con lo reportado en la información disponible sobre el producto.

Basándose en la gravedad del evento o sus consecuencias, se consideran eventos y reacciones adversas graves, los que:

- a. Resultan en la muerte del paciente
- b. Ponen en riesgo su vida
- c. Requieren la hospitalización del paciente o prolonga el tiempo del mismo
- d. Resultan en discapacidad o incapacidad permanente
- e. Provoca anomalías congénitas

Todas estas situaciones y otras que a juicio de médico y científico puedan terminar en una de las situaciones

antes mencionadas deben reportarse de manera inmediata.

Un factor a considerar para saber si un evento observado amerita notificación inmediata es si es esperado o no. Un evento adverso no esperado es aquel cuya naturaleza o gravedad no es consistente con la información disponible sobre el medicamento al momento en que este ocurre, más específicamente, no ha sido observado previamente y no está descrito en el manual del investigador. Información adicional sobre la especificidad o gravedad de una reacción previamente reportada se considera como evento no esperado.

De acuerdo a la ICH-E2A se deben notificar inmediatamente:

- a) Todas las RAMs que sean graves e inesperadas, sin importar la fuente de que provengan, ya sean notificaciones espontáneas o derivadas de un estudio clínico o epidemiológico o las encontradas en publicaciones

- b) Información que pueda modificar la evaluación riesgo beneficio de un medicamento, o que pueda derivar en cambios en la administración del producto o en el desarrollo de un ensayo clínico.
 - a. Aumento en la incidencia de una RAM grave pero esperada.
 - b. Riesgo significativo para una población en particular.
 - c. Un hallazgo significativo en un estudio preclínico nuevo.

Para la notificación inmediata se establecen los siguientes tiempos:

- a) Para RAMs que amenacen la vida o sean fatales: las autoridades regulatorias deben ser notificadas en un plazo no mayor de siete días naturales desde que el patrocinador tenga conocimiento de ellas, seguido de un reporte lo más completo posible dentro de los ocho días naturales siguientes.

Las autoridades regulatorias de otros países donde el medicamento involucrado no se encuentre aprobado aún o se esté investigando una nueva indicación, formulación o población deben ser notificadas inmediatamente también, ya que dicha información puede incidir en el desarrollo de los estudios clínicos en curso.

- b) Otras RAMs graves, inesperadas deben ser reportadas antes de 15 días naturales a partir de que el patrocinador tenga conocimiento del evento que califique para notificación inmediata.
- c) Todo reporte inicial debe contar con la siguiente información mínima:
 1. un paciente identificado,
 2. un medicamento,
 3. una fuente identificable, y
 4. un evento que califique como serio e inesperado y del que exista una relación causal razonable.

La información adicional debe buscarse y presentarse a medida que esté disponible a todas las entidades regulatorias involucradas.

En estudios ciego y doble ciego la ICH-E2A recomienda que al menos el patrocinador rompa el ciego del paciente que presenta la RAM con el fin de evitar reportes de eventos en pacientes que toman placebo o el producto de comparación. Si el evento es grave, nuevo y posiblemente relacionado con el producto, será necesario realizar las modificaciones pertinentes al manual del investigador y si se considera un hallazgo significativo también al consentimiento informado. Es recomendable que el personal a cargo de mediciones y análisis de datos no sea informado sobre la terapia que recibía dicho paciente. (16)

78 Capítulo V. Papel del monitor en la farmacovigilancia

De acuerdo a la ICH E6, (Guía para las Buenas Prácticas Clínicas) los principales propósitos de monitorear un estudio clínico son verificar que:

- a) Los derechos y el bienestar de los participantes en el estudio están protegidos
- b) Los datos reportados sobre el estudio son correctos, completos y provienen de fuentes confiables
- c) El protocolo se conduce en conformidad con el protocolo aprobado vigente o la enmienda correspondiente, las buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

En cuanto a las características de los monitores, indica que

- a) Deben ser designados por el patrocinador del estudio.
- b) Deben contar con el entrenamiento adecuado y tener el conocimiento clínico o científico para monitorear el estudio adecuadamente.

- c) Deben estar familiarizados con el producto en investigación, el protocolo, el consentimiento informado y cualquier otra información escrita que se vaya a proporcionar a los participantes en el estudio, con los PNO y las BPC del patrocinador, y los requerimientos regulatorios aplicables

Es importante resaltar que aún cuando el monitor sea designado por el patrocinador, debe velar antes que nada por la integridad de los sujetos del estudio ya que se trata de personas que voluntariamente participan en el desarrollo de un medicamento nuevo. Si bien al firmar el consentimiento informado deben estar consientes de los riesgos que implica participar en el estudio esto no quiere decir que su salud, pueda ser tomada a la ligera.

Junto con la obligación de no exponer a las personas a riesgos innecesarios (medicamentos que hayan demostrado eventos/reacciones adversas que sobrepases los beneficios obtenidos) es importante que en el estudio se recaben todos los datos posibles y de manera confiable para obtener la

información más completa posible. Para ello dichos datos deben provenir de fuentes verificables, y no tener ambigüedades. El protocolo debe ser observado al pie de la letra ya que es probable que el estudio se lleve a cabo en más de un centro o más de un país y debe haber uniformidad en los datos recabados. El estudio se debe llevar a cabo siguiendo las BPC en todos sus aspectos, es decir, que el sitio cuente con los recursos necesarios, el personal este debidamente capacitado, el medicamento y todo el material necesario para el tratamiento y las pruebas a realizar este controlado y los participantes reciban toda la información y atención necesaria y oportuna.

Todo el personal involucrado en el estudio, tanto de parte del patrocinador como del centro del estudio, debe cumplir con las BPC y velar en todo momento por la salud y la seguridad de los voluntarios o pacientes participantes, sin embargo es función del monitor servir de enlace entre ambas partes. Así mismo, se encarga de verificar que las BPC se sigan en todo momento y de detectar oportunamente cualquier desviación al protocolo o a la regulación aplicable.

9 Resultados

Al comparar la NOM-220 con la ICH-E2A se observó lo siguiente:

- a) La NOM-220 no especifica si el daño debido al mal uso o abuso de un medicamento se considera una reacción adversa.
- b) En la sección tres de la NOM-220 se define una reacción adversa como "un evento (manifestación clínica o resultado anómalo de una prueba de laboratorio". Al usar la palabra evento en la definición de reacción adversa se puede dar lugar a confusiones.
- c) Ocupa indistintamente el término reacción y evento adverso.
- d) La NOM-220 no indica específicamente la información mínima requerida para reportar una sospecha de reacción adversa a medicamento limitándose a indicar que deben seguir los lineamientos de la ICH-E2A.

En cuanto a la farmacovigilancia durante estudios clínicos, la NOM-220 solo indica los periodos en los que se debe realizar

la notificación de acuerdo a la gravedad del evento a reportar.

10 Análisis

10.1 Sobre la NOM-220 y la ICH-E2A

La NOM-220 está basada en las definiciones y lineamientos establecidos por la OMS y la ICH, por lo que las definiciones y criterios principales sobre métodos y tiempos de notificación coinciden. Sin embargo no considera de forma explícita puntos importantes o se limita a indicar que deben seguirse los lineamientos dados por la ICH.

En la norma nacional no está claro si el daño debido al mal uso o abuso de un medicamento se considera reacción adversa y el modo en que esta se notifica.

La definición dada por la OMS y aceptada por la norma nacional sobre reacción adversa, considera que es el daño producido por un medicamento a la dosis normalmente utilizada. La ICH aclara que para medicamentos en

investigación se considera como RAM el daño producido por cualquier dosis empleada.

En la sección tres de la NOM se clasifican las reacciones adversas por su intensidad y se indica que en el caso de las RAM graves se trata de cualquier manifestación clínica no deseada sin importar la dosis administrada.

En esta misma sección al presentarse la clasificación de las reacciones adversas, dice textualmente “consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anómalo de una prueba de laboratorio)”. Esta definición puede dar lugar a confusiones entre evento y reacción adversa; más adelante la misma NOM indica que se deben notificar “eventos adversos y sospechas de reacciones adversas”. Con el fin de hacer más claras las definiciones y con esto, la aplicación de la NOM-220 se propone que las definiciones queden del modo siguiente, tomando como referencia a la OMS y la ICH:

- Evento adverso/experiencia adversa: Cualquier ocurrencia médica perjudicial (manifestación clínica o resultado anómalo de una prueba de laboratorio) en un paciente o sujeto de

investigación a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

- Reacción adversa: Cualquier efecto perjudicial y no deseado debido a un medicamento que se presenta a la dosis empleada para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

Y finalmente en la sección 3, al indicar la clasificación de las reacciones adversas decir simplemente que "Consiste en una manifestación clínica o un resultado anormal de laboratorio", excluyendo la palabra evento, con el fin de evitar confusiones.

En la sección 6 al indicar las actividades de farmacovigilancia de los titulares de los registros, incluye el registro de los reportes de mal uso o abuso, caso que no está considerado para los profesionales de la salud. Aunado a esto, el formato de reporte para profesionales de la salud disponible en la página de la COFEPRIS incluye como campo obligatorio el motivo de la prescripción del medicamento, lo que podría excluir el reporte de intoxicaciones o uso indebido del medicamento.

En cuanto al mecanismo de notificación, indica que todo instituto de salud y compañía farmacéutica debe implementar sus métodos de farmacovigilancia y que los eventos adversos deben reportarse a cualquier unidad de farmacovigilancia. Esto debería facilitar la notificación, sin embargo, establecer una jerarquía entre los centros de notificación ayudaría a una mejor recopilación de los informes y la disminución de la duplicidad de los informes.

10.2 Sobre la notificación.

La farmacovigilancia incluye tanto la recopilación de información respecto a eventos y reacciones adversas como su análisis estadístico. Con el fin de facilitar este proceso existen diferentes formatos para realizar la notificación, pero todos deben cubrir los cuatro datos mínimos requeridos por la ICH-E2A.

Aun cuando cada compañía tenga su propio formato de notificación interno, este debe incluir los cuatro datos esenciales mencionados en la ICH-E2A.

En el caso del formato CIOMS, ya que es usado para reportes internacionales incluye información adicional como el país de origen, además está estandarizado para ser llenado en inglés. Para facilitar el llenado de la información referente al evento reportado, existe un diccionario médico en línea llamado MedDRA que cuenta con traducciones de términos médicos al inglés desde varios idiomas.

MedDRA se implementó por la ICH desde 1999 con el fin de facilitar el intercambio de información regulatoria entre diferentes países, incluyendo el registro, documentación y monitoreo de productos médicos desde su desarrollo hasta su monitoreo post comercialización. (18)

Para facilitar el análisis estadístico de los datos y disminuir la probabilidad de errores, los formatos indican las unidades en que se deben reportar datos como estatura, peso y edad, además del formato empleado para reportar las fechas.

La información contenida en estos reportes debe ser rastreable. En caso de que sea necesario ampliar la información o resolver dudas al respecto debe ser posible contactar al informante y contar con documentación que la

respalde, como el resultado de pruebas de laboratorio. Al mismo tiempo, es importante proteger la identidad del paciente por lo que cada reporte se identifica solo con las iniciales del paciente y un número de seguimiento del reporte.

10.3 Notificación durante el estudio clínico

El desarrollo de un ensayo clínico considera la elaboración de reportes de eventos adversos en tiempos específicos. Sin embargo, al presentarse un evento inesperado o grave, este se debe notificar de manera individual en los tiempos requeridos por la regulación local.

En el caso particular de los eventos adversos serios, debe notificarse tanto al comité de ética de la institución donde se realiza el ensayo como al patrocinador. De acuerdo a los datos presentados, debe decidirse si se realizarán cambios en los criterios de inclusión/exclusión, al protocolo ó si se detendrá el estudio. En cualquiera de estos casos debe notificarse a la autoridad competente y en caso de cambios

al protocolo que requieran cambiar la carta de consentimiento informado estos deben ser aprobados por el comité de ética y la nueva carta conocida y firmada por los pacientes participantes.

Es importante recordar que se debe salvaguardar la integridad física y mental de los participantes y estos deben estar al tanto de información relevante sobre el medicamento en investigación que pueda afectar su decisión de permanecer en el estudio.

10.4 Notificación de producto comercializado

Ya que el producto comercializado está disponible para personas con diferente origen étnico, socioeconómico y diferente estado de salud, es posible que se presenten eventos adversos que no se encontraron en los grupos controlados durante el ensayo. La información que se genere en esta etapa puede derivar en un cambio en las indicaciones del medicamento, se pueden encontrar nuevas interacciones

con medicamentos, o situaciones donde su uso deba restringirse e incluso encontrar una nueva indicación.

Esta etapa presenta una nueva dificultad ya que aún cuando los médicos e industria farmacéutica tienen el deber de informar de eventos y sospechas de RAM, existen ciertas limitaciones. Por ejemplo, el tiempo que tienen los médicos de hospitales públicos para cada paciente puede dificultar la comunicación o un examen adecuado donde se detecten eventos adversos. Así mismo cada farmacéutica debe contar con un sistema de recopilación de RAMs de los productos que comercializa para entregar reportes periódicos a la autoridad competente en los tiempos indicados.

11 Conclusiones

Desde hace varias décadas se reconoce la importancia de evaluar la seguridad de los medicamentos con el fin de que los beneficios que estos ofrezcan sean siempre mayores que los riesgos. Es por eso que se ha desarrollado un sistema de investigación que comienza por evaluar la toxicidad de los medicamentos en diferentes modelos animales antes de probarlo en seres humanos y siempre en la menor cantidad de sujetos con los que se puedan obtener datos estadísticamente significativos.

Para facilitar esta investigación se han creado diversos organismos nacionales e internacionales que no solo vigilan todo el proceso de desarrollo de medicamentos nuevos, si no que generan guías y normas para hacer el proceso más eficiente. Los países con una historia más larga en investigación química, como Estados Unidos, Alemania e Inglaterra, son también los precursores de la regulación al respecto.

Con el crecimiento de la industria farmacéutica, las compañías buscaron extender su mercado a otros países lo que puso de manifiesto la necesidad de homogeneizar los requerimientos legales para registrar un medicamento, dando origen a organizaciones como la ICH. Las guías generadas por estos organismos sirvieron de base y antecedente a la regulación nacional como es el caso de la NOM-220 que es en buena parte un resumen de la ICH-E2A.

Sin embargo, como se detalló en el análisis, la NOM-220 no entra en detalles sobre la notificación, por ejemplo, la información mínima requerida para reportar una RAM o sospecha de RAM limitándose a indicar que deben seguirse los lineamientos de la ICH. Si bien el formato proporcionado por la COFEPRIS y la guía de llenado elaborada por la AMFV cubren estos aspectos, no dejan de ser solo una guía. Dado que ciertos datos mínimos son requeridos para realizar un análisis estadístico válido que ayude a tomar decisiones sobre los medicamentos monitoreados, resulta necesario que la NOM-220 sea

específica sobre las características mínimas con que deben cumplir los reportes.

Así mismo debe indicar específicamente de quien es obligación reportar cualquier evento adverso de que tenga conocimiento como es el caso del personal médico de instituciones públicas y privadas y la industria farmacéutica a través de centros telefónicos de atención al cliente o de sus representantes médicos.

En resumen, dada la importancia de la farmacovigilancia para garantizar la seguridad de los medicamentos es necesario contar con una regulación local más detallada, junto con un programa de difusión dirigida a la población respecto a que es la farmacovigilancia y la importancia de informar a su médico, a la compañía farmacéutica o directamente a la COFEPRIS sobre cualquier efecto no deseado que se presente al tomar un medicamento.

En cuanto a la farmacovigilancia de los medicamentos en investigación la información disponible es escasa. La NOM-220 solo indica los periodos en que se deben emitir los reportes de los eventos observados de acuerdo a su

gravedad y que la notificación es obligación conjunta de la farmacéutica que patrocine el estudio y del centro de investigación en que se realice el estudio. Es debido a esta falta de información sobre la investigación clínica en nuestro país, que se usaron como referencia las cartas de advertencia de la FDA para obtener un panorama de las fallas más comunes.

Por otro lado ya que muchos ensayos clínicos se llevan a cabo en más de un país y los reportes generados deben ser consistentes y cumplir con la regulación de diferentes países estos acaban por cumplir con la regulación más exigente de entre los distintos países en que se lleve a cabo. Esto sin embargo no justifica el no contar con una regulación interna detallada y estricta.

Finalmente, para evitar errores y omisiones durante la farmacovigilancia en estudios clínicos, es importante que cada persona involucrada en la investigación tenga siempre presente que tanto su trabajo como el resultado de la investigación inciden en la salud de la población. Desde el investigador principal y el personal médico a su

cargo, hasta el monitor y el personal a cargo del tratamiento estadístico de los datos deben realizar su trabajo de modo eficiente, ético y riguroso.

Anexo A. Formatos de notificación de eventos y reacciones adversas.

a) Formatos de reporte proporcionados por la COFEPRIS

Para recibir las notificaciones sobre eventos y reacciones adversas la COFEPRIS cuenta con formatos en línea basados el formato CIOMS-1. Existen dos formatos, uno para uso de los pacientes (<http://201.147.97.109:8080/ReaccionesAdversas/Pac1>) y otro más extenso, para uso de profesionales de la salud (<http://201.147.97.109:8080/ReaccionesAdversas/Prof1>). La COFEPRIS también proporciona un formato descargable de reporte de sospechas de reacciones adversas que está disponible para el público general en la dirección http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/formato_para_el_informe_de_sospechas_de_reacci. También cuenta con una guía de llenado realizada en colaboración con la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



SALUD

No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

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

1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.

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

2.-DATOS DEL PACIENTE

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

3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN

_____ DÍA _____ MES _____ AÑO

DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)

CONSECUENCIAS DEL EVENTO

<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO	
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	

4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO TERMINO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
	_____ DÍA MES AÑO _____ DÍA MES AÑO	

¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
¿CUÁNTO? _____			
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
¿CUÁL? _____			
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE

5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

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

6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

7.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).		TELÉFONO
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____	Informado en el período estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME		
LABORATORIO PRODUCTOR		PROFESIONAL
TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO		TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO
ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>		ORIGEN: ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.		

(a) en caso de que el informante sea el Laboratorio productor

(b) en caso de que el informante sea un Profesional.

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-112-0584 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

b) Formato CIOMS-1

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)									<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING	

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)				20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
15. DAILY DOSE(S)			16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION		21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE					
18. THERAPY DATES (from/to)			19. THERAPY DURATION		

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		
	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	

Como se puede observar ambos formatos son parecidos en cuanto a la información que requieren y como esta ordenada:

Infor- mación	Formato COFEPRIS	Formato CIOMS-1	Comentarios
1			Código único que sirve para control y seguimiento de los eventos reportados.
2	Iniciales, país, género, edad, fecha de nacimiento.	Iniciales, género, edad, fecha de nacimiento, estatura y peso.	Ambos identifican al paciente solo con sus iniciales e indican el formato usado para escribir las fechas, así como las unidades a emplear.
3	Fecha de inicio, resultado del evento. Espacio para incluir toda la información disponible sobre la reacción (datos de laboratorio)	Fecha de inicio, resultado del evento. Espacio para incluir toda la información disponible sobre la reacción (datos de laboratorio)	Ambos usan celdas de opción múltiple para reportar el resultado y espacio para redactar libremente la información sobre el evento reportado incluyendo el resultado de estudios de laboratorio y gabinete.

4	Nombre genérico, dosis, vía de administración, fecha de administración. Motivo de la prescripción.	Nombre genérico y distintivo, laboratorio productor, lote y fecha de caducidad, motivo de la prescripción.	Coinciden en la información básica sobre el nombre, posología y motivo de prescripción.
5	Nombre, posología, fechas de administración,	Nombre, posología, fechas de administración,	No se incluyen los medicamentos usados para tratar el evento reportado.
6	Nombre y dirección	Nombre	En el formato de la COFEPRIS esta información va junto a la del medicamento.

Tabla comparativa: Código de información del reporte, 2. Datos generales sobre el paciente, 3. Datos sobre la reacción, 4. Información sobre el medicamento sospechoso. 5. Medicamentos concomitantes, 6. Información del fabricante.

Bibliografía

1. Asimov Isaac, Breve historia de la química, Alianza Editorial, México 1989, pp 163-169
2. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm128305.htm> (13/11/10, 13:47)
3. Nies A, Spielberg S. Capitulo 3. Principios de terapéutica. En: *Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica* 9a ed; pag 60
4. Silverman W a. The Schizophrenic Career of a "Monster Drug". *Pediatrics*. 2002;110(2):404-406
5. Annas GJ, Elias S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *American journal of public health*. 1999;89(1):98-101.
6. Rodríguez-Betancourt JL, García.Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández Santillán D, Jasso-Gutierrez L.

Farmacovigilancia I. El inicio. Rev. Med. IMSS. 2004;
42(4):327-329.

7. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
(15/11/10, 20:22)

8. <http://www.ich.org/cache/html/2834-272-1.html#1>
(15/11/10, 21: 30)

9. Rodríguez-Betancourt JL, Hernández-Santillán D, Jasso Gutierrez L. Farmacovigilancia IV. La experiencia institucional. Rev. Med. IMSS. 2005;43 (3):257-266.

10. Diario Oficial de la Federación (2004), NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

11. <http://www.farmacovigilancia.org.mx/index.php?pr=ASOCIACI%D3N> (11/12/10, 13:27)

12. http://www.cioms.ch/about/frame_about.htm
(11/12/10, 16:13)

13. http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/marco_juridico_farmaco (16/11/10, 00:38)
14. Diario Oficial de la federación (2009), Ley General de Salud
15. Diario Oficial de la Federación (2003) Reglamento de Insumos para la Salud
16. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (1994) ICH-E2A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.
17. http://www.cioms.ch/form/frame_form.htm (25/11/10, 22:29)
18. <http://www.ich.org/products/meddra.html> (28/01/11, 12:07)