



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Revisión bibliográfica de la normatividad nacional sobre
farmacovigilancia en el registro sanitario de un medicamento**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

ANA SILVIA GUERRA CASTILLO

ASESOR: LF Miguel Ángel Trejo Rodríguez

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A mi alma máter, la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por brindarme el grandísimo honor de formar parte de una de las mejores universidades de México y el mundo, por todas las habilidades y conocimientos adquiridos en sus aulas y laboratorios...

INFINITAS GRACIAS.

A **Dios**, por la vida, por la familia que me dio y por la sabiduría y paciencia brindada para seguir adelante en mis estudios a pesar de todas las dificultades y de la distancia permitiéndome llegar hasta este punto en mi vida.

A **mis profesores**, que gracias a sus sabios consejos, sus conocimientos, su paciencia y apoyo me ayudaron a llegar hasta este día tan esperado, pero agradezco aún más a todos aquellos profesores que representaron un gran reto, esos profesores a los que todos tenían miedo de tener como profesores, porque me enseñaron a darme cuenta de que cuando se quiere se puede, sin importar que todo parezca ir en tu contra y que la opinión de los demás siempre sea el buscar evadirlos... sin duda fueron quienes más me ayudaron a crecer como profesionista y como persona.

A **mis sinodales**, quienes se hicieron un espacio en su agenda y me aportaron valiosos comentarios durante la revisión de este trabajo con la finalidad de ayudar a que el resultado final de este trabajo fuera el mejor

A **mis padres**, jamás existirán las palabras suficientes para agradecerles todo el apoyo brindado a pesar de la situación, de los miedos o las dudas, sin importar que no estuvieran de acuerdo con mis decisiones siempre estuvieron ahí para apoyarme aún en la distancia y ayudarme a cumplir uno de mis más grandes sueños, ser parte de una de las mejores

universidades del mundo... LOS AMO... LO LOGRAMOS porque este logro no es sólo mío, también es de ustedes.

A **mis hermanos Carolina y Pedro**, por su amor, su paciencia, su apoyo, por todos esos momentos compartidos y por nunca dejar de creer en mí y apoyarme, muchas gracias por todas las enseñanzas de vida, sin importar de la diferencia de edad, los amo.

A la **familia Santos Fernández**, jamás habrá dinero suficiente para pagarles todo lo que hicieron por mí al estar lejos de casa, por su apoyo incondicional, su amistad y por hacerme sentir siempre como parte de su familia, muchas gracias.

A la **familia Guerrero López**, quienes me abrieron las puertas de su hogar y de su corazón... agradezco infinitamente su cariño, sus muestras de apoyo y sin duda alguna me siento realmente dichosa de ahora ser parte de su familia y de convivir con personas tan grandes como ustedes.

A mi **pequeña familia de Cuautitlán Izcalli**, porque la familia no sólo es aquella con la que compartes un vínculo sanguíneo, sino también aquella que te hace sentir como en casa, infinitas gracias **Emi, Pili, Montse y María** por hacerme sentir como parte de sus familias, por las maravillosas experiencias compartidas, como compañeras de clases, amigas, confidentes e incluso en el ámbito profesional, gracias a su compañía y afecto todo fue más llevadero, las admiro por las maravillosas personas y profesionistas que son y las estimo demasiado.

A **Mon Chéri**, agradezco infinitamente el cariño, la paciencia y el apoyo que siempre me has brindado, por haberte convertido en un gran amigo, un gran maestro, por todos esos momentos compartidos y porque a pesar de las diferencias, de las peleas y los problemas aún sigues aquí conmigo, muchas gracias por nunca dejar de creer en mí y siempre animarme a

ser mejor persona, pero sobre todas las cosas gracias por ser el mejor compañero de vida... te amo.

A mi pequeña princesa Meztli Sofía, nunca permitas que nadie se atreva a decirte que no puedes, ni siquiera yo. Tú te has convertido en el motorcito de vida de papá y mamá, nos motivas a ser mejores personas y me llena de dicha compartir este logro contigo y papá a mi lado... te amo pequeñita hermosa, nunca lo dudes.

No te rindas – Mario Benedetti

No te rindas, aún estás a tiempo
de alcanzar y comenzar de nuevo,
aceptar tus sombras,
enterrar tus miedos,
liberar el lastre,
retomar el vuelo.

No te rindas que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros,
y destapar el cielo.

No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se esconda,
y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma
aún hay vida en tus sueños.

Porque la vida es tuya y tuyo también el deseo
porque lo has querido y porque te quiero
porque existe el vino y el amor, es cierto.
Porque no hay heridas que no cure el tiempo.

Abrir las puertas,
quitar los cerrojos,
abandonar las murallas que te protegieron,
vivir la vida y aceptar el reto,
recuperar la risa,
ensayar un canto,
bajar la guardia y extender las manos
desplegar las alas
e intentar de nuevo,
celebrar la vida y retomar los cielos.

No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se ponga y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma,
aún hay vida en tus sueños
porque cada día es un comienzo nuevo,
porque esta es la hora y el mejor momento.

Porque no estás solo, porque yo te quiero.

Índice

1.	Introducción	11
2.	Objetivos	13
2.1.	General.....	13
2.2.	Específicos.....	13
3.	Marco teórico.....	14
3.1	Farmacovigilancia	14
3.1.1.	Definición.....	14
3.1.2.	Origen e historia	14
3.1.2.1.	Instalación de la Farmacovigilancia en México.....	17
3.1.3.	Métodos generales de FV para la recolección de datos	19
3.1.3.1.	Pasivo.....	19
3.1.3.2.	Activo	20
3.1.4.	Importancia y objetivos de la Farmacovigilancia	20
3.1.5.	Estadísticas de notificaciones en México.....	24
3.1.6.	Unidad de Farmacovigilancia del TRS	28
3.1.6.1.	Definición.....	29
3.1.6.2.	Estructura organizacional de una UFV.....	29
3.1.6.3.	Actividades a desarrollar por una Unidad de Farmacovigilancia.....	29
3.1.6.3.1.	Valoración de las sospechas reacciones adversas.....	38
3.1.6.3.2.	Herramientas para evaluar la causalidad	44
4.	Metodología.....	50
5.	Resultados de la revisión bibliográfica a la normatividad nacional sobre Farmacovigilancia en el registro sanitario de un medicamento	53
5.1.	Normatividad Mexicana	53

5.2. Comparación de los cambios más relevantes referentes a la actualización de la NOM-220-SSA1 (de la versión del año 2012 a la versión del 2016).	58
5.2.1. Terminología MedDRA	58
5.2.2. Tiempos de notificación	59
5.2.3. Informe de Seguridad en México	63
5.2.4. Informe de Farmacovigilancia	64
5.2.5. Reporte Periódico de Seguridad	66
5.2.6. Plan de Manejo de Riesgo.....	68
5.2.7. Reporte de seguridad de estudio clínico.....	75
6. Análisis y discusión.....	80
7. Conclusiones.....	86
8. Recomendaciones	90
9. Referencias.....	92
10. Anexos	99
A. Abreviaturas.....	99
B. Países miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos y países asociados que están en las primeras etapas del establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia para ser miembros de pleno derecho.	100
C. Tablas con métodos para evaluar la causalidad de RAMs.....	105

Imágenes

Imagen 1 Flujo de la información en el proceso de Farmacovigilancia en México	19
Imagen 2 Formato de COFEPRIS para el Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos.....	33
Imagen 3 Algoritmo de Naranja	41
Imagen 4 Clasificación de las notificaciones según la Gravedad.....	41
Imagen 5 Clasificación de las notificaciones según el grado de información	43
Imagen 6 Tipos de herramientas para evaluar la causalidad.....	44
Imagen 7 Metodología a abordar para la elaboración de esta revisión bibliográfica	51
Imagen 8 Bases legales de la farmacovigilancia en México.....	56
Imagen 9 Gráfico ISM.....	63
Imagen 10 Modificaciones realizadas al Informe de Farmacovigilancia con la actualización de la NOM-220-SSA1	65
Imagen 11 Gráfico de forma elaboración de RPS considerando las modificaciones a la NOM-220-SSA1	68
Imagen 12 Cada cuándo se deben elaborar los PMR según la NOM-220-SSA1-2012 y 2016	70
Imagen 13 Categorías de medicamentos y PMR de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2012 y 2016.....	71
Imagen 14 Contenido de los PMRs según la Categoría	73
Imagen 15 Consideraciones para el Plazo de sometimiento del PMR	74
Imagen 16 Periodicidad de elaboración de reportes de seguridad de seguimiento y final	75
Imagen 18 Mapa mundial en el que se encuentran en azul oscuro todos los países miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos	104

Tablas

Tabla 1 Comparación de ensayos clínicos vs práctica habitual	21
Tabla 2 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas de acuerdo al género	26
Tabla 3 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas por su severidad.....	26
Tabla 4 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas con base en su probabilidad.....	27
Tabla 5 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas de acuerdo con la calidad de la información	28
Tabla 6 Clasificaciones de SRAM, RAM, EA o ESAVI según la causalidad (Categorías probabilísticas)	39
Tabla 7 Clasificación de manifestación clínica según la intensidad	42
Tabla 8 Criterios de inclusión y exclusión para la realización de la revisión bibliográfica	51
Tabla 9 Terminología MedDRA considerada según la NOM-220.....	58
Tabla 10 Tiempos establecidos para la notificación de SRAM, RAM, EA según la NOM- 220-SSA1-2012	59
Tabla 11 Tiempos establecidos para la notificación de SRAM, RAM, EA según la NOM- 220-SSA1-2016	60
Tabla 12 Tiempos establecidos para la notificación de ETAV según la NOM-220-SSA1-2012	61
Tabla 13 Tiempos establecidos para la notificación de ESAVI según la NOM-220-SSA1- 2016	62
Tabla 14 Categorías para medicamentos según el perfil de seguridad y la evaluación de riesgo correspondiente.....	71
Tabla 15 Documentos que se deben elaborar para poder renovar el registro sanitario de un medicamento.....	76

Tabla 16 Contenido y guías aplicables para la elaboración de los documentos que realiza el TRS para la renovación del registro sanitario.....	78
Tabla 17 130 países miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos y año oficial de unión.	100
Tabla 18 26 países asociados que están en las primeras etapas del establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia para ser miembros de pleno derecho.	103
Tabla 19 Métodos publicados para la evaluación de la causalidad de reacciones adversas a medicamentos (RAMs): criterio para asignar causalidad	105
Tabla 20 Métodos publicados para la evaluación de la causalidad de reacciones adversas a medicamentos: categorías de causalidad.....	108

Gráficos

Gráfico 1 Notificaciones recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia desde 1995 al 2012. Cada notificación puede contener una o más reacciones adversas	24
Gráfico 2 Origen de las notificaciones recibidas en el CNFV en el 2010 y hasta junio del 2011	25

1. Introducción

Los medicamentos sin duda han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades, sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad (Organización Mundial de la Salud, 2004), por lo que la Farmacovigilancia (FV) es esencial para la prevención de riesgos ocasionados por el uso de los medicamentos en los seres humanos y para disminuir los costos económicos asociados a los efectos adversos a medicamentos (Silanes, 2015).

Aunado a lo anterior, y considerando la experiencia laboral como profesionista en el área, fue que se consideró que a pesar de que existen diversos participantes en el ejercicio de la FV (como se mencionará más adelante) y que cada uno cumple un papel importante, se ubica al Titular del Registro Sanitario (TRS) como una pieza clave en el desarrollo óptimo de las actividades de FV para el resto de los participantes en el país, ya que se detectó que a través de su personal de fuerza de ventas puede capacitar y concientizar de forma efectiva a los profesionales de la salud sobre las posibles reacciones adversas que podrían presentar los pacientes y la importancia de la notificación de éstas en los tiempos establecidos y con la mejor calidad de información posible, informando ya sea directamente a la autoridad sanitaria o al TRS.

Por otra parte, se debe considerar que la normatividad nacional específica para FV, la NOM-220-SSA1, ha sufrido una actualización recientemente, por lo que es importante resaltar cómo impacta esto para el desarrollo de actividades obligatorias del TRS.

Es así que el objetivo principal de este trabajo es el de llevar a cabo una investigación documental de la normatividad nacional y guías aplicables en materia de FV establecidas por

la autoridad sanitaria a través de una revisión sistematizada con la finalidad de definir las actividades a realizar por el TRS de un medicamento para la renovación de éste.

2. Objetivos

2.1. General

Llevar a cabo una investigación documental sobre la normatividad nacional y guías aplicables en materia de farmacovigilancia establecidas por la Autoridad Sanitaria competente, en este caso COFEPRIS, a través de una revisión sistematizada con la finalidad de definir las actividades a realizar por el titular de registro sanitario de un medicamento para la renovación de éste.

2.2. Específicos

- Revisar las guías en materia de farmacovigilancia establecidas por COFEPRIS consultando en la página oficial de dicha autoridad sanitaria para identificar a las actividades que debe realizar el titular de registro sanitario de un medicamento para la renovación de éste
- Revisar la normatividad nacional aplicable en materia de farmacovigilancia consultando la publicada en el DOF para identificar a las actividades que debe realizar el titular de registro sanitario de un medicamento para la renovación de éste
- Realizar una comparación a las modificaciones de mayor impacto realizadas a la normatividad nacional en materia de farmacovigilancia revisando la versión previa (2012) y actual (2016) de la NOM-220 para entender las implicaciones y cambios que el titular de registro sanitario debe considerar para la renovación del registro sanitario de sus medicamentos

3. Marco teórico

3.1 Farmacovigilancia

3.1.1. Definición

De acuerdo con la reciente actualización de la norma, NOM-220-SSA1-2016, la Farmacovigilancia (FV) es definida como “las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos (EA), las sospechas de reacciones adversas (SRAM), las reacciones adversas (RAM), los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas”.

3.1.2. Origen e historia

La Farmacovigilancia está basada por una parte en la recolección y el análisis científico de datos de reacciones adversas y por otra parte en la comunicación de estos efectos con la finalidad de prevenirlos. Es así como se han originado importantes avances en la regulación de fármacos para la comunicación de casos de efectos adversos relacionados con el uso de ciertos fármacos (Herrera Comoglio, 2012).

El primer caso de la Farmacovigilancia se ha situado en 1848, con la historia de un joven de 15 años de edad, Hannah Greener de Winlaton al noreste de Inglaterra, quien tuvo una anestesia general de rutina (con cloroformo) antes del tratamiento de una uña encarnada. Dicho agente anestésico había sido introducido sólo un año antes por James Simpson, profesor de obstetricia en Edimburgo, desde entonces el cloroformo produjo menos náuseas y vómitos que el éter. Desafortunadamente Hannah Greener falleció durante la anestesia de lo que fue posiblemente un episodio de fibrilación ventricular. Debido a las preocupaciones continuas del público y de la profesión sobre la seguridad de la anestesia, The Lancet estableció una comisión, la cual invitó a médicos en Gran Bretaña y sus colonias para

reportar muertes relacionadas con la anestesia. Estos hallazgos fueron publicados subsecuentemente en el journal en 1893. En consecuencia, se estableció el precursor de un sistema de reporte espontáneo para las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), al menos por un tiempo (Routledge, 1998).

Desde ese episodio, los avances en la regulación de los medicamentos a menudo parecen ser provocados por la desgracia, o incluso el desastre. En 1906, se aprobó la FDA; este acto requirió que los medicamentos fueran puros y libres de contaminantes, pero no hubo requerimientos para que fueran eficaces. Por lo que, para 1937 hubo 107 muertes en Estados Unidos por el uso de dietilenglicol como un solvente para las sulfonamidas (Routledge, 1998), originando así el segundo caso histórico de la farmacovigilancia.

En esas épocas, muchos médicos y enfermos no contaban con muchas ofertas antimicrobianas y la terapéutica se limitaba a un solo fármaco de formulación oral sólida, la sulfonamida. Tras la necesidad de contar con una formulación para facilitar el uso en niños, el químico de Massengill Company of Bristol, logró una solución de sulfonamidas, a la que denominó “Elixir de sulfonamidas”. En el transcurso del mismo año, se comunica la muerte inesperada de seis personas tras la ingestión del elixir. Ante el hecho la FDA solicitó al departamento de farmacología de la Universidad de Chicago que determinará la causa de las muertes. El equipo determinó que este resultado fatal no se debía a una reacción adversa, sino al efecto tóxico del excipiente utilizado, el dietilenglicol (PPRO).

Este lamentable suceso sirvió para que la ley que regía a la FDA se reforzará, exigiendo al fabricante la seguridad de los medicamentos que vendía (PPRO).

Sin embargo, el evento más importante en la farmacovigilancia ocurrió en 1961 cuando un obstetra australiano, William McBride reportó un 20 % de incremento en las malformaciones fetales y la aparición de una malformación hasta entonces rara, la focomelia,

asociada al uso de la talidomida en el embarazo. Los efectos teratogénicos de este medicamento no habían sido adecuadamente evaluados, pero se mostraron malformaciones similares subsecuentes en conejos y (a dosis altas) en ratas. El impacto fue especialmente devastador en el oeste de Alemania (4000 individuos afectados), donde el medicamento había sido vendido sin receta médica. Aunque la autorización del medicamento se había retrasado en Estados Unidos por las preocupaciones sobre el hipotiroidismo y la neuropatía periférica, hubo algunos casos de focomelia en los hijos de las madres que habían participado en ensayos clínicos (Routledge, 1998).

Después del caso de la talidomida, la OMS convocó a la 16ª asamblea mundial para la salud en 1963, teniendo como principal preocupación la necesidad de un medio para la rápida comunicación de reacciones adversas a medicamentos. A partir de esta reunión en 1964 el Reino Unido inició el sistema de Tarjeta Amarilla, mediante el cual se emprendía el reporte de reacción adversa (PPRO).

Con la intención de recolectar la mayor cantidad de reportes de reacciones adversas en una base de datos (PPRO), en 1968 la OMS estableció un programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos con sede en Uppsala Suecia (Ramos Robles, 2007). Más tarde, el gobierno sueco acordó con la OMS, que las actividades de dicho programa se realizaran en Uppsala, Suecia, contribuyendo enormemente al desarrollo de la Farmacovigilancia en el mundo (PPRO).

Actualmente, 130 países son miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos, y 26 países asociados están en las primeras etapas del establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia para ser miembros de pleno derecho (Ver Anexo B) (Uppsala Monitoring Centre, 2018).

3.1.2.1. Instalación de la Farmacovigilancia en México

En cada país es necesario llevar a cabo un programa de Farmacovigilancia, ya que existen diferencias en la producción de medicamentos, el uso de éstos, los hábitos dietéticos, las costumbres; por lo que es diferente la manifestación de reacciones adversas y otros problemas relacionados con los medicamentos (Ramos Robles, 2007).

En México, se tiene el antecedente que desde 1956, con el Programa Nacional para la erradicación del paludismo se promovía la vigilancia intensiva de las reacciones adversas a los medicamentos antipalúdicos cloroquina y primaquina a través de la notificación voluntaria. El programa de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos en general, inició en 1989 con la notificación de los laboratorios productores y continuó con el establecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud, descrito en las Reformas a la Ley General de Salud en 1997, a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, con el establecimiento del Centro Nacional, Centros Institucionales y Estatales (Ramos Robles, 2007; Aguilar Durán & Medina Monodragón, s.f.).

A pesar de que las compañías farmacéuticas transnacionales cuyos productos se han comercializado en los Estados Unidos han realizado actividades de Farmacovigilancia desde la década de los 40's, en nuestro país no fue sino hasta 1995 cuando se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia (Salinas Caballero, 2007), para 1999, México se integra al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos (Ramos Robles, 2007), y a partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual tiene como finalidad recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el

análisis y la retroalimentación de la información (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2016).

Pero es hasta el año 15 de noviembre del 2004 que se publica en el DOF la primera Norma Oficial Mexicana en relación con las actividades de Farmacovigilancia, la NOM-220-SSA1-2002 Instalación y operación de la Farmacovigilancia (Alcántara Acevedo, PROY-NORMA 220 SSA1-2015 Instalación y operación de la farmacovigilancia, 2016; Ramos Robles, 2007). Para el 07 de enero del 2013 se realiza la primera modificación, publicándose así la NOM-220-SSA1-2012 (Alcántara Acevedo, PROY-NORMA 220 SSA1-2015 Instalación y operación de la farmacovigilancia, 2016), sin embargo, ésta última ha sufrido de igual forma diversas modificaciones, las cuales dieron paso a la NOM-220-SSA1-2016 publicada en el DOF el pasado 19 de julio del 2017 y que entró en vigor a los 180 días naturales posteriores a su publicación.

En la **Imagen 1** se presenta el Flujo de la información en el proceso de Farmacovigilancia en México de acuerdo con el diagrama tomado y adaptado del portal de COFEPRIS, considerando a los diferentes participantes.

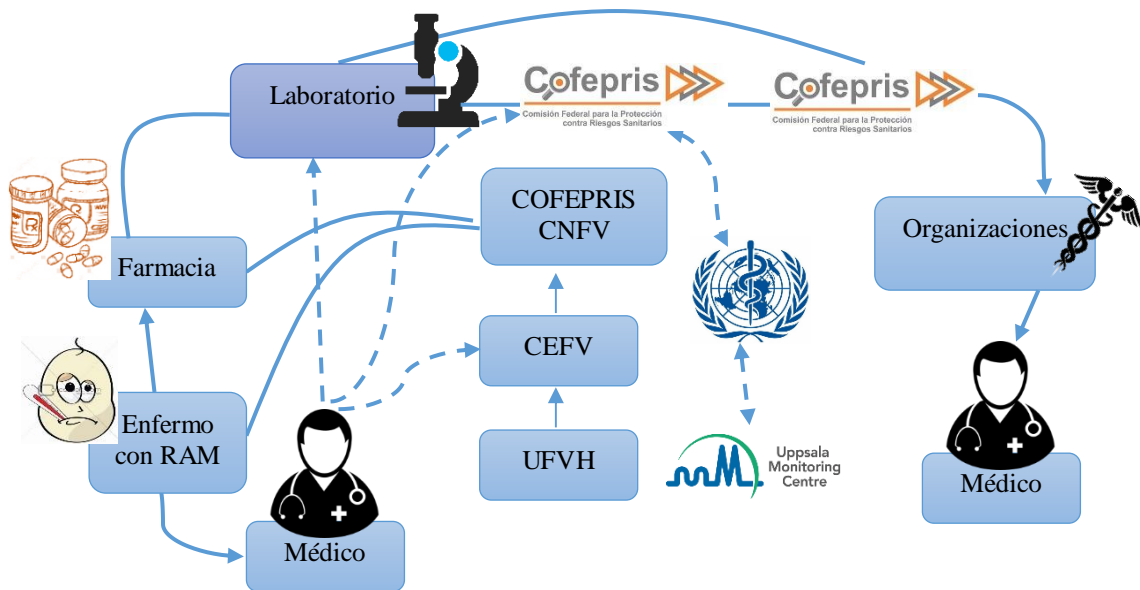


Imagen 1 Flujo de la información en el proceso de Farmacovigilancia en México

Imagen tomada y adaptada de: (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2016)

Es así que, como se puede ver en la imagen anterior, la Farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica, los profesionales de la salud, los pacientes y sus familiares (Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2010), a pesar de esto, este trabajo está enfocado principalmente a las actividades a realizar por el Titular del Registro Sanitario, para poder obtener la renovación del registro sanitario de sus medicamentos.

3.1.3. Métodos generales de FV para la recolección de datos

3.1.3.1. Pasivo

La farmacovigilancia pasiva es básicamente aquella que establece un método para la recepción y gestión de los casos que se identifiquen espontáneamente en el entorno y que se decida notificar. Éste, es el método más difundido y el que habitualmente se conoce como “reporte espontáneo”, siendo su principal utilidad la de dar sustento a un sistema temprano de alerta para la detección de reacciones adversas inesperadas como primera línea de protección para los pacientes (Roldán Saelzer, 2015).

3.1.3.2. Activo

Mientras que el método de farmacovigilancia activa se basa básicamente en tomar la iniciativa de salir a buscar (e identificar todos) los casos, involucrando por lo tanto una metodología destinada a detectar todos los casos que se produzcan. Representa una aproximación de orientación más científica y por lo tanto, metódica para resolver la casuística de las reacciones adversas (Roldán Saelzer, 2015).

La principal utilidad de la farmacovigilancia activa es la de contribuir a caracterizar los medicamentos en materia del potencial que éstos poseen para producir un daño en quien lo consume (Roldán Saelzer, 2015).

3.1.4. Importancia y objetivos de la Farmacovigilancia

Importancia de la Farmacovigilancia

De acuerdo con la “Guía para la instalación y operación de los Centros Institucionales (CI) y Unidades de Farmacovigilancia Hospitalarias (UFVH) coordinadas por el CNFV”, para que un medicamento pueda estar disponible en el territorio nacional para su comercialización, primero tiene que pasar por una serie de estudios empezando por los preclínicos en donde principalmente se mide el efecto tóxico del medicamento en una gran cantidad de modelos animales. Posteriormente se pasa a los estudios clínicos que se dividen en tres fases (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2016):

- Estudios clínicos Fase I, a la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre. Se busca principalmente establecer la seguridad del medicamento.

- Estudios clínicos Fase II, a la administración de un medicamento de investigación de ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo.
- Estudios clínicos fase III, a la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de sujetos (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico generalizado y prolongado.

Una vez terminados los estudios clínicos de manera favorable para el medicamento, se procede a la autorización de éste, sin embargo, hasta ese momento la información obtenida no es completa debido a las condiciones y duración del ensayo, así como del número y selección de pacientes como se ejemplifica en la **Tabla 1** (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2016).

Tabla 1 Comparación de ensayos clínicos vs práctica habitual

CARACTERÍSTICAS	ENSAYOS CLÍNICOS	PRÁCTICA HABITUAL
Número de pacientes	Pequeño	Mucho mayor
Duración del estudio	Corta	Larga
Tipo de pacientes	Adultos	Adultos, niños, ancianos, embarazadas, etc.
Indicaciones	Muy definida	Menos definida
Patologías concomitantes	Ninguna	Variadas
Posibles interacciones	Limitada	Amplia
Cumplimiento terapéutico	Controlado	Descontrolado

Por lo tanto, la autorización de un medicamento sólo significa que eficacia está bien documentada y que los efectos adversos detectados hasta ese momento resultan aceptables, de aquí la necesidad de que una vez introducido el medicamento al mercado nacional se establezca un sistema de vigilancia especial destinados a detectar de manera oportuna reacciones adversas graves y de esta manera limitar daños a la población (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2016).

Objetivos de la Farmacovigilancia

El objetivo de la Farmacovigilancia es mejorar la seguridad del paciente mediante la detección, comprensión y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema relacionado con los medicamentos (Herrera Comoglio & Alesso, 2012). Tales objetivos se pueden clasificar en generales y específicos, y los cuales se enlistan a continuación.

Los objetivos generales de la Farmacovigilancia son (Herrera Comoglio & Alesso, 2012):

- Lograr una mejor atención del paciente y una mayor seguridad en relación con el uso de medicamentos
- Mejorar la salud pública y la seguridad con relación al uso de los medicamentos
- Contribuir a la evaluación de la efectividad – los beneficios – y de los efectos adversos y otros problemas relacionados con la utilización de los medicamentos – el riesgo-
- Promover su uso seguro, racional y efectivo, consideración que incluye la evaluación costo-efectividad
- Promover la investigación, educación y la preparación clínica de los profesionales en Farmacovigilancia, y la comunicación efectiva a los pacientes y al público

Mientras que los objetivos específicos son (Herrera Comoglio & Alesso, 2012):

- La identificación de los efectos adversos e interacciones (fármaco-fármaco, fármaco- hierbas o fármaco-alimento) previamente desconocidos
- La investigación del o los mecanismos por los cuales se pueden haber producido los efectos adversos
- La detección de aumentos de la frecuencia de RAM conocidas
- La cuantificación de estos efectos adversos, que sea posible realizar
- La detección de la prescripción, administración y/o uso inadecuado de medicamentos
- Identificación de los subgrupos de pacientes con particular riesgo de presentar reacciones adversas
- Estimación de la relación riesgo/beneficio de un fármaco y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamento, mediante la vigilancia continua de los fármacos durante todo su uso
- La descripción del perfil comparativo de efectos adversos de productos de la misma clase terapéutica
- La investigación de las propiedades farmacológicas y tóxicas de un producto
- Comunicación e información a profesionales de la salud, pacientes y autoridades reguladoras
- El diseño e implementación de planes y programas para la minimización del riesgo asociado a ciertos medicamentos
- La confirmación o refutación de señales surgidas de diferentes fuentes

Por último, los objetivos finales de la farmacovigilancia son (Herrera Comoglio & Alesso, 2012):

- 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

3.1.5. Estadísticas de notificaciones en México

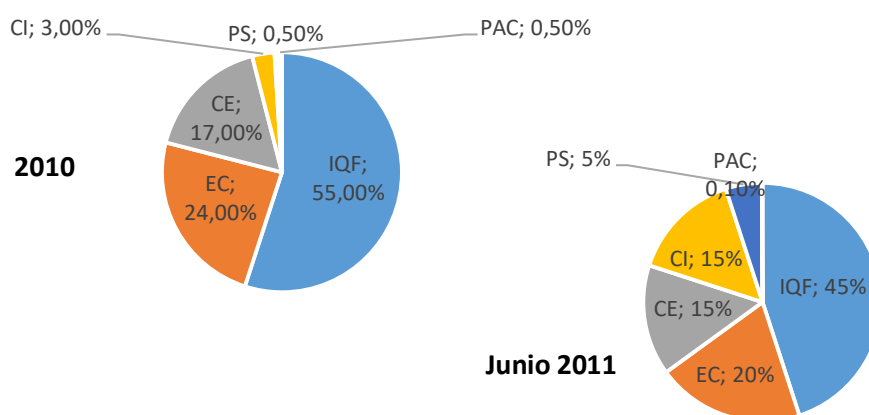
Con la difusión del Programa Permanente de Farmacovigilancia (PPFV) en el país que fue lo que dio inicio oficialmente a la Farmacovigilancia en México, se lograron 68 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos reportadas durante los años 1995-1997, sin embargo, no fue sino hasta el año 2007 gracias al esfuerzo de todos los integrantes del PPFV que se logró alcanzar las cifras propuestas por la OMS con un total de 15,726 notificaciones reportadas al CNFV (Indicador OMS 100-200 notificaciones por millón de habitantes). Llegando a su máxima cantidad de reportes durante el año 2009 en el que se logró un total de 26,640 notificaciones (Ver **Gráfico 1**), siendo el notificador principal la Industria Químico Farmacéutica (IQF) con más del 60% del total de las notificaciones recibidas en el CNFV (Ver **Gráfico 2**) (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2016).

Gráfico 1 Notificaciones recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia desde 1995 al 2012. Cada notificación puede contener una o más reacciones adversas



Tomada y adaptada de: (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2016)

Gráfico 2 Origen de las notificaciones recibidas en el CNFV en el 2010 y hasta junio del 2011



Tomada y adaptada de: (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2016)

Las reacciones adversas obtenidas durante el 2006 (16,526) y 2007 (22246) fueron clasificadas según el género, la severidad, la probabilidad y la calidad de la información, obteniendo los resultados que se muestran en las **Tablas 2** a la **5** (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios).

Es así que, y debido a que no se tienen resultados recientes, se muestran los datos obtenidos del documento titulado “Farmacovigilancia 4to boletín informativo”, con los cuales se pretenden mostrar el cómo se hace la FV en México, los datos que se tienen disponibles y el análisis que se hace con la información obtenida. Por lo cual en primer lugar se presenta el comportamiento de las reacciones adversas de acuerdo al **género** durante los años 2006 y 2007 (Ver **Tabla 2**), como se puede observar, el género femenino fue el que presentó mayor número de reacciones adversas en ambos años, lo cual podría explicarse por el uso de medicamentos hormonales, siendo estos de los medicamentos más reportados según datos presentados en el mismo documento titulado “Farmacovigilancia 4to boletín informativo”.

Tabla 2 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas de acuerdo al género

GÉNERO	2006		2007	
	No. de RAM's	%	Número de RAMs	%
Femenino	11201	67.78	15218	68.4
Masculino	4634	28.04	5912	26.58
Desconocido	691	4.18	1116	5.01
TOTAL	16526	100	22246	100

Tomada de: (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios)

En la **Tabla 3** se puede observar que tanto en el 2006 como en el 2007 la mayor cantidad de reacciones adversas se encuentran dentro de las categorías de leve/moderada.

Tabla 3 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas por su severidad

SEVERIDAD	2006		2007	
	No. de RAMs	%	Número de RAMs	%
Leve	4237	25.63	11864	53.33
Moderada	10336	62.54	8286	37.25
Grave	1565	9.46	1702	7.65
Letal	388	2.35	394	1.77
TOTAL	16526	100	22246	100

Tomada de: (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios)

Para el caso de relación causal (probabilidad), como se puede observar en la **Tabla 4**, la mayoría de los casos recibidos en los años 2006-2007 cae dentro de la categoría de probable y posible, lo que indica que la manifestación clínica que presenta un paciente no es 100% atribuible sólo al medicamento sospechoso, sino que existen otros factores que pueden

contribuir a la aparición de la manifestación clínica como lo son: evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Además, debe destacarse a que existió un alto porcentaje de notificaciones dudosas debido a que la información proporcionada en las notificaciones es incompleta o contradictoria.

Tabla 4 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas con base en su probabilidad

PROBABILIDAD	2006		2007	
	No. de RAM's	%	No. de RAMs	%
Cierta	633	3.83	232	1.04
Probable	7457	45.12	6026	27.09
Posible	6520	39.45	11856	53.29
Dudosa	1916	11.59	4132	18.57
TOTAL	16526	100	22246	100

Tomada de: (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios)

Como se puede observar en la **Tabla 5** en ambos años la mayor cantidad de notificaciones recibidas cumplían con el Grado 2 de información, lo que significa que la mayor cantidad de casos reportados contienen información más completa, lo que refleja que existe un fomento adecuado en la capacitación sobre el correcto llenado del formato lo que permite contar con todos los datos que permiten establecer una posible relación causal entre el medicamento sospechoso y la manifestación clínica reportada. Es importante resaltar que las notificaciones con Grado 0 de información no son enviadas a la OMS ya que uno de los requisitos es que esta información enviada contenga las fechas de tratamiento y las fechas de reacción indicando día/mes/año.

Tabla 5 Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas de acuerdo con la calidad de la información

CALIDAD	2006		2007	
	No. de RAM's	%	No. de RAMs	%
Grado 3	623	3.77	148	0.67
Grado 2	10664	64.53	10969	49.3
Grado 1	2702	16.35	5767	25.92
Grado 0	2537	15.35	5362	24.1
TOTAL	16526	100	22246	100

Tomada de: (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios)

Además, de acuerdo con el documento titulado “Farmacovigilancia 4to boletín informativo” en el año 2006 el grupo terapéutico con mayor número de reportes fue el de los antibióticos, seguido por el de anticonceptivos y los analgésicos, y de igual forma que para el año 2007 en primer lugar se encontraron los antibióticos, pero esta vez seguido de los anticonceptivos y antihipertensivos.

Se considera que el hecho de que los antibióticos se encuentren en primer lugar como grupo terapéutico con mayor número de notificaciones en los años 2006 y 2007 es debido a que son de uso frecuente, tanto correcto como incorrecto, ya que hasta ese momento eran de fácil accesibilidad porque no existía una regulación para la compra de estos como la hay ahora.

3.1.6. Unidad de Farmacovigilancia del TRS

La NOM-220-SSA1-2016 establece que los TRS deben contar con una Unidad de Farmacovigilancia (UFV) mediante la cual se encarguen de realizar todas las actividades en esta área, es así que de acuerdo a esto se presentan los siguientes apartados.

3.1.6.1. Definición

Según la NOM-220-SSA1-2016 una UFV es “la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de Farmacovigilancia” tanto en el Sistema Nacional de Salud como en la Industria Farmacéutica.

3.1.6.2. Estructura organizacional de una UFV

Para poner en funcionamiento una UFV se requiere de una organización efectiva y establecida, con actividades bien definidas y responsabilidades claras, es así que, según la “Guía de Farmacovigilancia para el desarrollo de actividades de los Centros Institucionales de Farmacovigilancia, de los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia y de las Unidades de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud”, una unidad de farmacovigilancia deberá contar con recursos tanto humanos como materiales para garantizar una farmacovigilancia efectiva (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2017).

3.1.6.3. Actividades a desarrollar por una Unidad de Farmacovigilancia

De acuerdo con el documento de COFEPRIS titulado GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA PARA EL DESARROLLO DE ACTIVIDADES DE LOS CENTROS INSTITUCIONALES DE FARMACOVIGILANCIA, DE LOS CENTROS INSTITUCIONALES COORDINADORES DE FARMACOVIGILANCIA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD para el desarrollo correcto de una unidad de Farmacovigilancia, el manual de procedimientos del área de farmacovigilancia deberá contar como mínimo con Procedimientos Normalizados de Operación, de aquí en adelante llamados como PNOs, que contemplen la descripción y desarrollo de las siguientes actividades:

Recepción y registro de notificaciones: la unidad de farmacovigilancia debe establecer los medios mediante los cuales recibirá las notificaciones de SRAMs, RAMs, EAs

o ESAVIs entre las cuales se pueden contemplar correo electrónico, teléfono, fax, correo postal, y/o cualquier otra vía que se considere necesaria para recuperar la información relacionada con SRAMs, RAMs, Eas o ESAVIs por el uso de medicamentos y/o vacunas.

De igual forma todas y cada una de las notificaciones de SRAMs que se reciben en relación a medicamentos y/o vacunas deben ser registradas en una base de datos específica, en la cual podrían considerarse criterios como: código de identificación para cada notificación, iniciales del paciente (ya que por cuestiones de confidencialidad no debe colocarse el nombre o dato que revele la identidad del paciente), el producto causante de la SRAM (denominación genérica y distintiva), fecha de recepción, fecha de notificación al CNFV (si se envió, en cuyo caso también debería considerarse el código con el que se envió al CNFV), valoración del caso (calidad de la información, gravedad del caso, causalidad y severidad) y de ser posible un apartado con una breve descripción del reporte.

El registro de las notificaciones puede ser únicamente de manera electrónica o bien también de manera física.

Valoración de las notificaciones: a todas las notificaciones de SRAMs, RAMs, EAs o ESAVIs se les debe valorar el grado de información (Grado 0, 1, 2 ó 3), gravedad (grave o no grave), severidad (leve, moderada, severa) y causalidad (con el algoritmo de naranjo) (Ver 3.1.6.3.1.).

La valoración del grado de información y la determinación de la gravedad de la notificación son de vital importancia para el caso, ya que con la primera es posible determinar si se puede notificar o no al CNFV, o en todo caso si es necesario dar seguimiento a la notificación, y en el caso de la gravedad nos permite saber el tiempo que se tiene para notificar al CNFV (Ver 8.2.2.).

Detección de duplicidad de los datos de notificación: con el fin de detectar posibles duplicidades por tratarse de notificaciones de fuentes distintas se debe establecer un método que permita detectarlas y así evitar notificar información repetida al CNFV. Es así que se recomienda realizar una búsqueda intencionada en la base de datos donde se esté recolectando la información recibida buscando coincidencias como podrían ser iniciales del paciente, medicamento sospechoso, fecha de inicio de la reacción, entre otros. En caso de detectar alguna se debe identificar alguna(s) duplicidad(es) se debe seleccionar la que contiene más información.

La detección de duplicidades por obvias razones debe realizarse previo al envío de la notificación al CNFV.

Validación de los datos de notificación: de igual forma se deben establecer métodos que permitan identificar la veracidad de la información, analizando los datos proporcionados, es así que en este caso se pretende que el notificador revise la información del caso notificado para validar con la información fuente, donde puede considerar a los datos del paciente, datos del medicamento sospechoso, datos de la SRAM o ESAVI o datos del notificador, pudiendo detectar, por ejemplo:

- Que no se indique la SRAM, RAM, EA, ESAVI en la descripción del caso
- Que el nombre de la denominación distintiva no corresponda al nombre genérico para dicha denominación
- Vía de administración diferente
- Información contradictoria entre la fecha de inicio de reacción adversa con las fechas de inicio del tratamiento

Llenado del formato de “Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos” establecido por el CNFV: una vez valorada cada notificación y en caso de

cumplir el grado mínimo de información, se llena el formato establecido por el CNFV para generar la notificación correspondiente a dicha institución (Ver **Imagen 2**).

Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos

Homoclave del formato FF-COFEPRIS-11	Uso exclusivo de la COFEPRIS
Número de RUPA	Número de ingreso

Antes de llenar este formato lea cuidadosamente el instructivo, la guía y el listado de documentos anexos. Llenar con letra de molde legible o máquina o computadora. El formato no será válido si presenta tachaduras o enmendaduras en la información.

1. Homoclave y nombre del trámite

Homoclave: COFEPRIS-04-017	Nombre: Aviso de sospecha de reacciones adversas de 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)
		Años Meses	<input type="radio"/> Hombre <input type="radio"/> Mujer		

Todas las notificaciones de aviso de SRAM, para poder ser enviadas al CNFV, deben contener como mínimo:

PACIENTE IDENTIFICABLE:
Iniciales del paciente
Fecha de nacimiento

3. Datos de la sospecha de reacción adversa

Fecha de inicio de la reacción	Descripción sospecha de reacción adversa (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)

Consecuencias del evento

<input type="radio"/> Recuperado sin secuela	<input type="radio"/> Muerte-debido a la reacción adversa	<input type="radio"/> No se sabe
<input type="radio"/> Recuperado con secuela	<input type="radio"/> Muerte-el fármaco pudo haber contribuido	
<input type="radio"/> No recuperado	<input type="radio"/> Muerte- no relacionada al medicamento	

DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:
Nombre de la manifestación clínica
Fecha de inicio de la sospecha

4. Información sobre el medicamento sospechoso

Nombre genérico	Fecha de caducidad:
Número de lote:	
Vía de administración:	Fecha de la administración inicial:
Denominación distintiva:	
Laboratorio productor:	Fecha de la administración final:
Dosis:	
Motivo de prescripción:	

¿Se retiró el medicamento sospechoso?	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No sabe
¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento?	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No sabe
¿Se disminuyó la dosis?	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No	
¿Cuánto?			
¿Se cambió la farmacoterapia?	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No	
¿Cuál?			
¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No sabe
Si no se retiró el medicamento, ¿Persistió la reacción?	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No sabe

INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:
Nombre genérico
Nombre comercial
Fechas de tratamiento

5. Farmacoterapia concomitante

Medicamento	Dosis	Vías de administración	Fechas		Motivo de prescripción
			Inicio	Término	

6. Datos importantes de la historia clínica

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

7. Procedencia de la información

Origen y tipo del informe

Laboratorio productor	Profesional
Tipo de informe: <input type="radio"/> Inicial <input type="radio"/> Seguimiento <input type="radio"/> Estudio	Tipo de informe: <input type="radio"/> Inicial <input type="radio"/> Seguimiento
Origen: <input type="radio"/> Profesional de la salud <input type="radio"/> Paciente <input type="radio"/> Asistencia extrahospitalaria <input type="radio"/> Hospital	Origen: <input type="radio"/> Hospital <input type="radio"/> Asistencia extrahospitalaria

Fecha de recepción en el laboratorio:^(a) ¿Informado en el periodo estipulado?:^(a) ¿Informó esta reacción al laboratorio productor?:^(b)

DD / MM / AAAA Si No Si No

(a) En caso de que el informante sea al laboratorio productor.
 (b) En caso de que el informante sea un profesional.

Datos del informante (laboratorio productor o profesional)	
Persona física	Persona moral
RFC:	RFC:
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	
Lada:	
Teléfono:	
Extensión:	
Correo electrónico:	

INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR:
 Nombre del reportante

Domicilio del informante (laboratorio productor o profesional)

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior: Número interior:	Entre que calles (tipo y nombre):
Tipo y nombre de asentamiento humano:	Calle posterior (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)	Lada:
	Teléfono:
	Extensión:

Nota: El envío de este informe no constituye necesariamente una admisión de que el medicamento causó la reacción adversa.

En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor a 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. En caso de que el informante sea un profesional, indicar datos de este, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad. Y acepto que la notificación de este trámite se realice a través del Centro Integral de Servicios u oficinas en los estados correspondientes al Sistema Federal Sanitario. (Artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿está de acuerdo en hacerlos públicos? Si No

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Centro de Atención Telefónica de la COFEPRIS, en la Ciudad de México o de cualquier parte del país marque sin costo al 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.

Imagen 2 Formato de COFEPRIS para el Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos

Codificación del formato de “Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos”: la codificación para las notificaciones de SRAMs, RAMs, Eas o

ESAVIs se debe realizar de acuerdo con lo establecido por el CNFV, teniendo así el siguiente formato:

CE, CI, UFVH, EC o IQF/XXXXX/00001/2016

- CE, CI, UFVH, EC o IQF: corresponde a las siglas de la procedencia de la información, es así que, CE corresponde a centros estatales, CI a centros institucionales, UFVH a unidad de farmacovigilancia hospitalaria, EC a estudio clínico e IQF a industria químico farmacéutica
- XXXXX: 5 primeras letras del estado, hospital o laboratorio farmacéutico que realiza la notificación
- 00001: El número consecutivo a 5 campos recordando siempre que éste se reinicia cada año
- 2016: año en que se está generando la notificación
- I o S”X”: se indica con una “S” si es seguimiento, indicando el número de seguimiento del que se trata

Es así que, y por dar algunos ejemplos, la codificación de la primera notificación recibida en la industria química farmacéutica denominada “FARMA-Z” en el año 2016 (caso inicial) quedaría de la siguiente forma:

IQF-FARMA-00001-2016

y la codificación del primer seguimiento del mismo caso queda como se presenta a continuación:

IQF-FARMA-00001-2016-S1.

Es importante aclarar que la codificación deberá ser única e irrepetible para cada notificación con la finalidad de permitir la trazabilidad entre las notificaciones iniciales

y de seguimiento y solamente deberán generarse códigos para las notificaciones con grado de información igual o mayor a 0.

Envío al CNFV las notificaciones en los tiempos establecidos: los titulares de registro o sus representantes legales, así como los profesionales de la salud (pública o privada), instituciones o establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidores/comercializadores, deberán someter al CNFV las notificaciones utilizando sistemas que se apeguen a los estándares internacionales vigentes para Farmacovigilancia y a las disposiciones aplicables en materia de transparencia, acceso a la información y protección de datos personales, y el formato del CNFV.

Todas las SRAM, EA, RAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, tanto esperadas como inesperadas, deben ser reportadas considerando los siguientes criterios:

- Uso a dosis o indicaciones terapéuticas según la IPPA o etiqueta del medicamento o vacuna
- Sobredosis y abuso
- Uso fuera de lo autorizado según la IPPA del medicamento o vacuna
- Exposición ocupacional
- Automedicación
- El desarrollo de los estudios clínicos fases I, II, III y IV
- Resultado de la revisión de literatura científica
- Falta de eficacia (fallo terapéutico o ineffectividad terapéutica), con la mayor cantidad de datos clínicos posibles
- Exposición a medicamentos y vacunas durante el embarazo y lactancia
- Sospecha de falsificación

- Errores de medicación

Los tiempos de envío de notificaciones según la gravedad y/o origen del reporte tanto para medicamentos como para vacunas se presentan en el punto 8.2.2.

Identificación, investigación y seguimientos de los casos graves y no graves, inesperados, incluyendo aquello que se presente durante el embarazo y la lactancia: se considera como seguimiento cuando se agrega nueva información médica o administrativa que pueda impactar a la evaluación, la gestión o criterio de gravedad de una notificación tanto en casos graves como no graves, y es obligatorio (siempre y cuando sea posible, ya que en algunas ocasiones el médico y/o paciente pueden expresar su deseo de no ser molestados) en las siguientes circunstancias:

- Notificación con un Grado 0
- Notificación de exposición a medicamentos y vacunas durante el embarazo o lactancia
 - En caso de exposición durante el embarazo, los seguimientos necesarios serán durante todo el embarazo y al menos durante los primeros seis meses de vida del recién nacido
 - Durante la lactancia los seguimientos necesarios serán durante toda la lactancia y al menos durante los tres meses después de haberla concluido, el tiempo de seguimiento será mayor para los medicamentos con tiempos de vida media superiores a tres meses
- Notificación de SRAM, RAM, EA y ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no han concluido

Ya que con la actualización de la NOM-220, el grado mínimo de calidad de la información de la notificación será Grado 0, se deberá dar seguimiento obligatorio a las

notificaciones con dicha característica hasta completar los grados de calidad subsecuentes de información.

Conservación de toda la documentación concerniente a la recolección y documentación del informe: se deben establecer los lineamientos para el resguardo correcto de todas las notificaciones y la documentación generada de todas las actividades de farmacovigilancia, incluyendo la información verbal. Toda la información debe estar escrita, fechada y archivada por un periodo mínimo de 6 años.

Confidencialidad y privacidad de la identidad de los pacientes y notificadores: se debe verificar la seguridad de almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora, así como describir los procesos internos para garantizar la confidencialidad y privacidad de pacientes e informantes.

Auditorías internas: se debe definir de qué manera se realizarán las auditorías de los procedimientos internos, con la participación del personal de la unidad de farmacovigilancia.

Capacitación y entrenamiento en el área de farmacovigilancia: se debe establecer un programa de capacitaciones dirigido a los responsables en las diferentes áreas de farmacovigilancia.

Elaboración y envío al CNFV de RPS, PMR, RSEC: la elaboración de la documentación mencionada se especifica en las guías específicas publicadas por COFEPRIS; sin embargo, en los puntos 8.2.3 al 8.2.7. se abordan todas aquellas modificaciones que deben ser consideradas en cuanto a tiempos y detalles de elaboración de dichos documentos de acuerdo con la actualización de la norma.

3.1.6.3.1. Valoración de las sospechas reacciones adversas

3.1.6.3.1.1. Valoración de la causalidad

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas se clasifican según la valoración de **causalidad** bajo las categorías probabilísticas presentadas en la **Tabla 6**.

Tabla 6 Clasificaciones de SRAM, RAM, EA o ESAVI según la causalidad (Categorías probabilísticas)

Información disponible	Categoría probabilística					
	Cierta	Probable	Posible	Improbable	Condicional/no clasificada	No evaluable /inclasificable
	Acontecimiento clínico incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio					Notificación que sugiere RAM
Secuencia temporal en relación con administración de medicamento	Plausible	Razonable	Razonable	Improbable	Es imprescindible obtener más datos para poder hacer evaluación apropiada o datos adicionales	No puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser verificada o
¿Puede ser explicado por enfermedad concurrente, otros fármacos o sustancias?	No	Improbable	Sí	Sí		
Respuesta a la supresión del fármaco	Plausible	Clínicamente favorable	La información puede faltar o no estar clara			
¿Cómo debe ser el acontecimiento desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico?	Definitivo					

Información disponible	Categoría probabilística					
	Cierta	Probable	Posible	Improbable	Condicional/no clasificada	No evaluable /inclasificable
¿Se requiere tener información sobre re-exposición?	Si es necesario	No			están bajo examen	completada en sus datos

Sin embargo, de acuerdo a la Guía para la instalación y operación de los Centros Institucionales (CI) y Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria (UFVH) coordinados por el CNFV (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2016), la causalidad también puede ser evaluada con el Algoritmo de Naranjo (Ver **Imagen 3**), el cual consta de 10 preguntas, las cuales son contestadas como Sí, No o No se sabe, asignándoles diferentes puntos (-1, 0, +1 o 2) a cada respuesta (National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services, 2017), para así con la sumatoria total determinar la causalidad de la reacción.

	SI	NO	NO SE SABE
1. Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista?	+1	0	0
4. Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0
5. Hay causas alternativas que pudieron por si solas, haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	+1	0
7. El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	+1	0	0
9. El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0
10. El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0
TOTAL			

Imagen 3 Algoritmo de Naranjo

Tomado de: Farmacovigilancia: Causalidad o casualidad (Jalomo Ortíz, s.f.)

3.1.6.3.1.2. Gravedad

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, con base en el desenlace, las SRAM, RAM, EA o ESAVI la clasificación de acuerdo con la **gravedad** de la manifestación clínica se observa en la **Imagen 4**.

Graves (serias)	No graves
<p>Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Causan la muerte del paciente • Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan • Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia 	<p>A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos o vacunas que no cumplan con los criterios de gravedad especificados</p>

Imagen 4 Clasificación de las notificaciones según la Gravedad

3.1.6.3.1.3. Severidad (Intensidad)

Según la NOM-220-SSA1-2016, las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la **intensidad** de la manifestación clínica (Ver **Tabla 7**) en:

Tabla 7 Clasificación de manifestación clínica según la intensidad

Intensidad	Leve	Moderada	Severa
Signos y síntomas tolerados	Fácilmente		
Interfiere con actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares)	No	Sí	Sí
Amenaza la vida del paciente	No	No directamente	
¿Requiere tratamiento?	No	Sí	Sí
¿Requiere o prolonga la hospitalización?	No		
¿Requiere la suspensión del medicamento causante?	No	Quizá	Sí

3.1.6.3.1.4. Grado de información

Las notificaciones de las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, en relación con la **calidad de la información**, entendiéndose por ello la exhaustividad e integridad de los datos que contiene, se clasifican como se presenta en la **Imagen 5**.

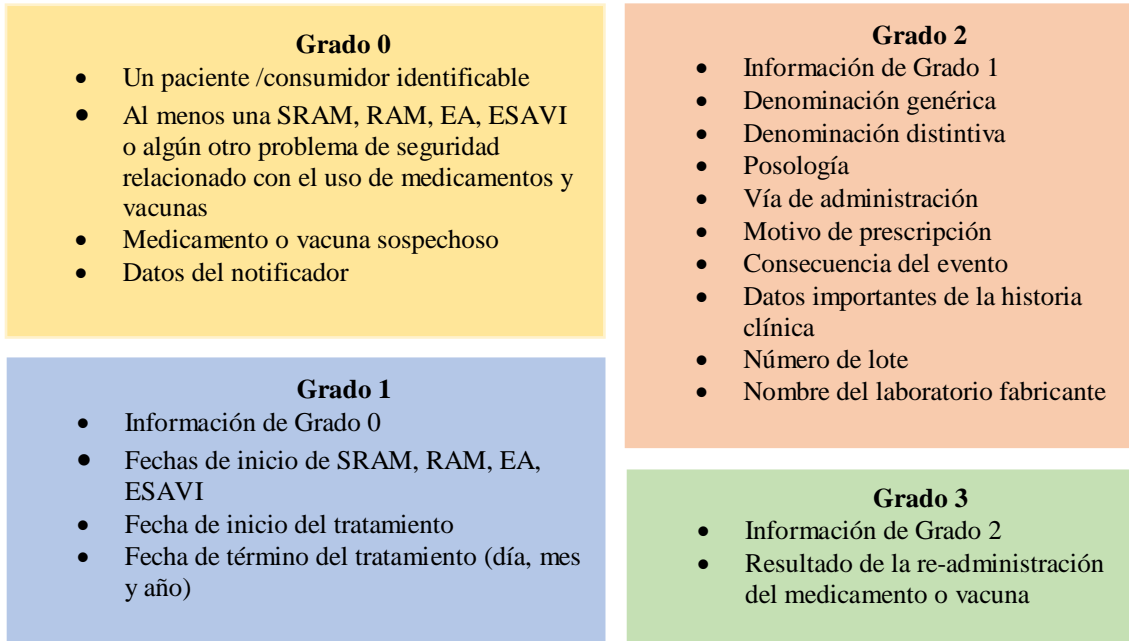


Imagen 5 Clasificación de las notificaciones según el grado de información

3.1.6.3.1.5. Frecuencia

La clasificación de CIOMS de la RAM en función de la **frecuencia** (Bignone & Schiaffino, 2016), es la siguiente:

- **Muy frecuentes:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entren en contacto con el medicamento. Se expresa $\geq 1/10$.
- **Frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa $\geq 1/100$ y $< 1/10$.
- **Infrecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1000 pero menor de 1/100. Se expresa $\geq 1/1000$ y $< 1/100$.
- **Rara:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10000 pero menor que 1/1000. Se expresa $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$.
- **Muy rara:** Se producen con una frecuencia menor de 1/10000. Se expresa $< 1/10000$.

3.1.6.3.2. Herramientas para evaluar la causalidad

Los métodos para evaluar la causalidad de las RAMs, EAs o SRAMs se clasifican de manera general en tres grupos importantes (**Imagen 6**), siendo estos:

- Juicio del experto
- Método probabilístico y
- Algoritmos.

En este apartado se pretenden explicar las características más importantes con ventajas y limitaciones de cada uno de los tres grupos importantes para determinar la causalidad de las RAMs, EAs o SRAMs, así como las características más generales de los diferentes métodos que integran cada grupo.

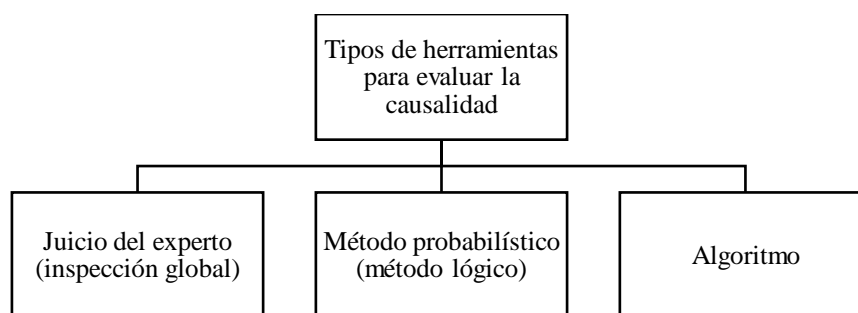


Imagen 6 Tipos de herramientas para evaluar la causalidad

Tomado, adaptado y traducido de: (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015)

3.1.6.3.2.1. Juicio del experto (introspección global)

Este es el método más universalmente utilizado para la evaluación de la causalidad de los reportes individuales de reacciones adversas a medicamentos (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015). Este es un proceso en el cual un experto expresa su juicio sobre la posible relación causal del medicamento con la sospecha de RAM considerando todos los datos relevantes disponibles, estimando su importancia relativa y asignando pesos para deducir la probabilidad del papel del

medicamento en el evento adverso. Muchos reportes de RAMs están basados en el juicio de un solo evaluador, otros realizan evaluaciones usando a un grupo de expertos, o expertos y no expertos, quienes comparan sus evaluaciones para llegar a una conclusión basada en consenso (Agbabiaka, Savovic, & Ernst, 2008), sin embargo no se utiliza una herramienta uniforme para poder llegar a una conclusión sobre la causalidad (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

Tales juicios están basados en el conocimiento y la experiencia, pero incluso entre los expertos ocurren frecuentes desacuerdos (Agbabiaka, Savovic, & Ernst, 2008).

Ventajas de juicio del experto

Desempeña un papel importante en la identificación y clasificación de posibles RAMs. Además, a menudo se hace hincapié en que el juicio del experto o clínico debe desempeñar un papel de liderazgo y sigue siendo un método por excelencia a diferencia de los métodos estadísticos (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

Limitaciones de juicio del experto

A pesar de su eficacia, el juicio clínico está caracterizado por la contradicción inter e intra evaluador, el prejuicio discernible, la ambigüedad y la débil reproducibilidad (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

3.1.6.3.2.2. Algoritmos

Los algoritmos son un instrumento clínico en forma de cuestionario que da criterios operacionales detallados por categorías de la probabilidad de causalidad cuando se sospecha de una RAM. Los algoritmos dan métodos estructurados y

estandarizados de evaluación en un acercamiento sistemático para identificar RAMs basados en parámetros tales como tiempo de inicio de la RAM o secuencia temporal, medicamento previo/historia de reacción adversa y suspensión y readministración del medicamento. Los casos individuales son abordados sistemáticamente, resultando en un alto grado de consistencia y reproducibilidad. El juicio clínico es, sin embargo, requerido en varias etapas para llegar a una conclusión. La mayoría de los algoritmos muestra características básicas comunes en la forma de una serie de preguntas permitiendo al usuario reunir información adecuada sobre el caso para llegar a una conclusión objetiva. Se han desarrollado y publicado varios algoritmos para resolver cuestiones de sesgo, reproducibilidad y viabilidad en la evaluación de la causalidad. Sin embargo, no se acepta ningún algoritmo solo como el “estándar de oro”, debido a que las deficiencias y desacuerdos que existen entre ellos, como se destaca en otras publicaciones (Agbabiaka, Savovic, & Ernst, 2008).

La característica distintiva de los algoritmos es que comprenden conjuntos de consultas explícitas con puntuaciones definidas para calcular la probabilidad de una correlación de causa y efecto. Fundamentalmente, comprende de una serie de preguntas en secuencia que pueden ser respondidas con “Sí/No” con la asignación resultante de las puntuaciones más o menos, finalmente se prepara una evaluación de la causalidad calculando el número de puntos, basándose en la puntuación final, la relación de causalidad es subsecuentemente juzgada como “definitiva, probable, posible o improbable” (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

Ventajas

Desde las últimas tres décadas numerosos algoritmos vinieron con la afirmación de que el método estimado de puntuación ha añadido el valor de discernimiento de la

discriminación y más instantáneamente reconocible. Los algoritmos tienen una simplicidad atractiva y por lo tanto encontrar una aplicación exhaustiva para la evaluación de RAMs, exclusivamente para eliminar o al menos para reducir las disimilitudes inter e intra evaluaciones. En contraste al juicio del experto y a los enfoques de Bayes, los algoritmos tienen pobre sensibilidad, pero buena especificidad. Además, los algoritmos improvisan la característica lógica de la evaluación de la causalidad y son frecuentemente empleados por las revistas y varios centros de Farmacovigilancia para los reportes de casos individuales (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

Limitaciones

A la inversa, los algoritmos están caracterizados por su incapacidad para determinar la causalidad consistente debido a la falta de atención a las “variables de confusión” como enfermedades subyacentes, uso concurrente de otros medicamentos y falta de descripción disponible de RAMs. Es fuertemente dependiente del peso de cada criterio sostenido o escéptico que ha sido determinado al azar por los autores de cada método. También sufren de una mayor desventaja para verificar e invalidar la causalidad, además de la incapacidad para proporcionar una dimensión cuantitativa precisa de la probabilidad de relación. Sin embargo, ninguno de los algoritmos es reconocido por unanimidad como una herramienta confiable o reconocida, esto es ejemplificado por varios estudios que evalúan los mismos reportes de RAMs mediante la utilización de diferentes algoritmos, demostrando variaciones significativas de los resultados (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

3.1.6.3.2.3. Método probabilístico (método lógico)

Todos los métodos probabilísticos son derivados del teorema de Bayes. Estos métodos requieren de una probabilidad para evaluar la causalidad, la cual es calculada de un conocimiento disponible, (previa estimación) además también se necesita el hallazgo específico en un caso, lo cual, combinado con los antecedentes, determina la probabilidad de la causalidad del medicamento con el caso (posterior estimación) (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

Ventajas

Los métodos logísticos o probabilísticos son aparentemente más sensibles, estos también tienen un valor predictivo positivo y en adición proporciona un resultado como probabilidades incesantes, y por lo tanto parecen ser bastantes recomendables para utilizar para una evaluación confiable de las reacciones adversas a medicamentos en la práctica regular o evaluación automatizada de los reportes de casos de las sospechas, pero todavía desconocidas RAMs (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

Limitaciones

Sin embargo, el mayor inconveniente de estos enfoques son la pobre especificidad y además prácticamente complejas, ya que requieren información específicamente calculada, tal como la incidencia específica de RAM, para reproducir la distribución de la probabilidad (M. Khan, E. Al-Harti, M. Osman, A. Sattar, & S. Ali, 2015).

En el **Anexo C** se presentan dos tablas comparativas acerca de todos los métodos mencionados para determinar la causalidad de una RAM, teniendo así en la primera tabla (**Tabla 19**) los parámetros utilizados por cada método para la determinación de la causalidad, mientras que en la segunda tabla (**Tabla 20**) se presentan las categorías probabilísticas que cada uno tiene.

4. Metodología

Para el desarrollo de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica sistematizada a la normatividad mexicana aplicable en materia de farmacovigilancia (con especial atención a la NOM-220-SSA1-2016, sin embargo, como dicha norma ha sufrido modificaciones recientemente también se considera para la elaboración de este trabajo a la norma en su versión previa, 2012), así como de las guías emitidas por COFEPRIS que guardan relación con las actividades en materia de farmacovigilancia y las actividades que debe abordar el TRS para la adecuada renovación del RS de sus medicamentos comercializados en el país.

Es así que para la elaboración del presente trabajo se considera:

Delimitar el tema de estableciendo los criterios de inclusión y de exclusión (Ver **Tabla 8**) que permitirán centrarnos sobre la búsqueda y revisión de la información de interés

Revisar la normatividad nacional y guías aplicables en materia de farmacovigilancia emitidas por la autoridad sanitaria, en este caso por COFEPRIS para tomar la información necesaria

Identificar y describir las actividades que debe realizar el TRS en materia de farmacovigilancia para la renovación de los RS de sus medicamentos

Identificar las nuevas consideraciones por parte de la normatividad debido a la actualización de la NOM-220-SSA1-2016 en relación con las actividades que debe realizar el TRS para la renovación del RS

Colocar las expectativas sobre la normatividad nacional relacionadas con la actualización y algunas recomendaciones

Evidenciar la importancia de la farmacovigilancia tanto para que el TRS pueda renovar sus RS, pero también para todos los involucrados

En la **Imagen 7** se presenta la metodología a utilizar para la elaboración de este trabajo.

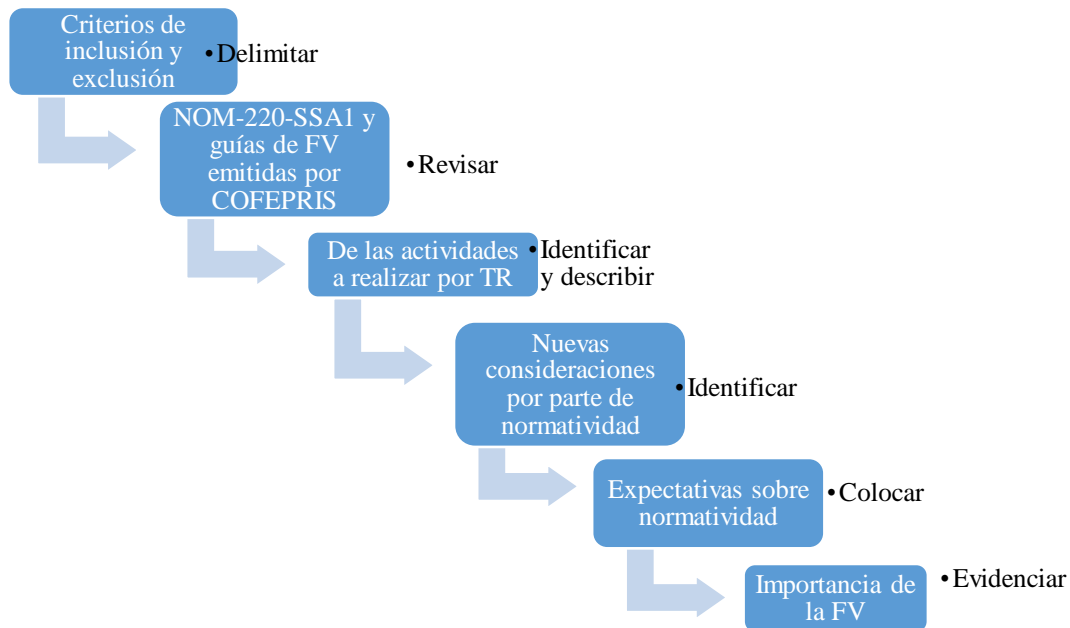


Imagen 7 Metodología a abordar para la elaboración de esta revisión bibliográfica

A continuación, en la **Tabla 8** se presentan los criterios de inclusión y exclusión considerados para la realización de este trabajo.

Tabla 8 Criterios de inclusión y exclusión para la realización de la revisión bibliográfica

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Normatividad nacional aplicable en materia de FV en su versión previa y actual 	<ul style="list-style-type: none"> • Normatividad nacional en materia de FV previa a la versión del 2012 • Normatividad internacional en materia de FV • Guías emitidas por COFEPRIS diferentes a FV

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Guías emitidas por COFEPRIS en materia de FV • Documentos y páginas de COFEPRIS que proporcionen estadísticas en materia de FV en México • Documentos que proporcionen historia de FV en México o a nivel internacional 	<ul style="list-style-type: none"> • Guías de FV emitidas por autoridades sanitarias internacionales • Documentos y páginas de COFEPRIS que no proporcionen estadísticas en materia de FV en México • Documentos que no proporcionen historia de FV en México o a nivel internacional

5. Resultados de la revisión bibliográfica a la normatividad nacional sobre Farmacovigilancia en el registro sanitario de un medicamento

5.1. Normatividad Mexicana

A pesar de que en México se cuenta con una Norma Oficial Mexicana (NOM) específica en materia de Farmacovigilancia, no se debe olvidar que existen otros documentos que avalan y protegen legalmente a la Farmacovigilancia en México, los cuales se muestran en la **Imagen 8**, la cual fue tomada, modificada y adaptada de la REVISTA COFEPRIS.

A continuación se explica de manera breve el cómo estos documentos avalan y protegen legalmente a la Farmacovigilancia en el país:

- *CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS* en su artículo 4° el cual de manera general abarca el derecho de todos los mexicanos a la salud y que da paso al derecho a garantizar el uso de medicamentos que permitan mejorar la calidad de vida, disminuyendo en la medida de lo posible los efectos adversos que estos podrían tener sobre los pacientes.
- *LEY GENERAL DE SALUD*, la cual es la base legal de la Farmacovigilancia en diversos artículos, siendo estos los que se presentan a continuación:
 - Artículo 58 BIS: en este artículo se considera la participación de la comunidad en los servicios de salud de los sectores públicos, sociales y privados para proporcionar información a las autoridades sanitarias acerca de los efectos secundarios y RAMs por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud, y de esta manera crear la cultura de la

notificación en toda la población sin importar si es un profesional de la salud o un paciente

- Artículo 107: en este artículo se considera que todos los establecimientos que prestan servicios de salud, así como los establecimientos dedicados al proceso, uso, aplicación o disposición final de los productos deben llevar las estadísticas que se les indiquen (considerando en este sentido a las estadísticas de notificaciones de SRAMs) y proporcionarlas a las entidades correspondientes (en este caso COFEPRIS/CNFV)
- Artículo 222-BIS: en este artículo se explican a qué se le considera un medicamento biotecnológico, además de considerar que al igual que para el resto de los medicamentos, para obtener el registro sanitario se deberá cumplir con los requisitos y pruebas establecidas por la autoridad sanitaria, pero sobre todo para fines de este trabajo, en este artículo se considera que una vez comercializado, se deben cumplir las actividades de farmacovigilancia conforme a lo establecido por la normatividad
- *REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD*, Al igual que el documento anterior, este documento avala a la Farmacovigilancia en diferentes artículos los cuales se presentan a continuación
 - Artículo 37: en este artículo se considera que cuando se tenga evidencia de que un insumo (para este caso en específico un medicamento) carece de seguridad, eficacia, pureza o estabilidad, aplicará las medidas de seguridad previstas en la ley y en su caso, revocará el registro sanitario, notificándole al TRS para que exponga lo que a su derecho convenga. En caso de satisfacer los requisitos de seguridad y de eficacia, podrá solicitar la suspensión de las medidas de seguridad, siempre y cuando no

se haya revocado el registro. De esta forma se busca garantizar a los pacientes que están usando medicamentos seguros.

- Artículo 38: este artículo considera que todas las RAM que se presenten durante la comercialización o uso de medicamentos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica, así como las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato a la autoridad sanitaria correspondiente por el TRS, distribuidores o comercializadores en este caso de los medicamentos.
- Artículo 81 BIS: al igual que el artículo 222-BIS de la Ley General de Salud, este artículo considera la realización de la farmacovigilancia para los medicamentos biotecnológicos de acuerdo con la normatividad correspondiente. Además de considerar que dicha farmacovigilancia debe permitir una clara identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, a la denominación común internacional, a la denominación distintiva y al número de lote.
Asimismo, esta farmacovigilancia deberá facilitar la identificación de las terapias biotecnológicas administradas en todas las etapas del tratamiento.
- Artículo 131: en este artículo se considera la comercialización de medicamentos importados, de los cuales se deberá contar previamente con el registro sanitario correspondiente o en caso de no ser el TRS se deberá contar con el consentimiento del TRS. Además de que deberán garantizar la realización de la farmacovigilancia correspondiente.

- SUPLEMENTO PARA ESTABLECIMIENTOS DEDICADOS A LA VENTA Y SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD: este documento contempla un capítulo completo en relación no sólo a la farmacovigilancia, sino también a Tecnovigilancia.

En relación a Farmacovigilancia, se presenta una breve introducción al tema, la definición de la farmacovigilancia y acerca del programa nacional de farmacovigilancia, el cual tiene como objetivo general en colaborar en la racionalización de la terapéutica en México.

Aunado a lo ya mencionado, se menciona que la Farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica, los profesionales de la salud, los pacientes y sus familiares. (Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2010).

- NOM-220-SSA1-2016: este es el documento más específico en materia de Farmacovigilancia en el país y en el cual se establecen las responsabilidades y obligaciones de todos los involucrados en este tema, por lo cual en este trabajo se hace especial énfasis en dicha NOM.

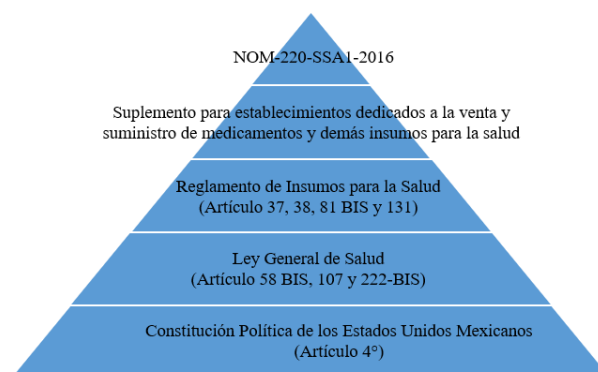


Imagen 8 Bases legales de la farmacovigilancia en México

Imagen tomada, adaptada y modificada de: (Aguilar Durán & Medina Monodragón, s.f.)

A pesar de que se cuentan con diversos documentos que han sido la base para el establecimiento de la Farmacovigilancia en el país, para la elaboración de este trabajo, se hará especial énfasis en la normatividad aplicable, NOM-220-SSA1-2016, debido a que es el documento más específico que se tiene en materia de Farmacovigilancia y el cual establece las obligaciones del TRS, que es el actor en materia de Farmacovigilancia sobre el cual se centra este trabajo, no sin dejar de considerar a otros documentos fundamentales para la Farmacovigilancia.

Ahora bien, como se mencionó en el apartado citado anteriormente, la NOM-220-SSA1 ha sufrido modificaciones recientemente y ha dado paso a la versión más reciente, la NOM-220-SSA1-2016, la cual a diferencia de su versión anterior, impacta de manera importante en los tiempos de notificación, así como en la integración, tiempos de entrega e incluso eliminación de la documentación requerida por COFEPRIS para la renovación del registro sanitario y los cuales se abordan más adelante.

Dicha norma tiene observancia obligatoria en el territorio nacional para las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y local, así como para las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que forman el Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos donde se realiza investigación para la salud, así como para los TRS o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de medicamentos y vacunas. Es así que, para fines de este trabajo se consideraran únicamente las actividades que realiza el TRS ya que se considera podría ser el actor base para llevar a cabo de una mejor manera la Farmacovigilancia en México.



5.2. Comparación de los cambios más relevantes referentes a la actualización de la NOM-220-SSA1 (de la versión del año 2012 a la versión del 2016).

A continuación, se presentan los cambios más relevantes realizados a la NOM-220-SSA1 que abarcan tiempos de envío y/o elaboración de notificaciones y/o documentación solicitada por COFEPRIS.

5.2.1. Terminología MedDRA

La terminología MedDRA en la versión anterior de la NOM-220 no era considerada, sin embargo; en la reciente actualización de la NOM, se contempla que todas “las notificaciones provenientes de los profesionales de la salud, titulares de registro sanitario o sus representantes legales, instituciones o establecimientos que pretendan o realicen investigación en seres humanos y distribuidores/comercializadores, deberán realizar la codificación de la manifestación clínica reportada en la notificación, utilizando la **terminología de MedDRA** vigente” (Ver **Tabla 19**), la cual es una terminología médica rica, estandarizada y altamente específica la cual facilita el intercambio internacional de información regulatoria para productos médicos utilizados por humanos (MedDRA, s.f.).

Tabla 9 Terminología MedDRA considerada según la NOM-220

NOM-220-SSA1-2012	NOM-220-SSA1-2016
	

5.2.2. Tiempos de notificación

A continuación, se presentan a manera de tabla (**Tabla 10** y **Tabla 11**) los tiempos establecidos por COFEPRIS para la notificación de SRAM, RAM, EA según la gravedad de los casos y la fuente notificadora de acuerdo con la versión anterior y la versión reciente de la NOM-220-SSA1.

Tabla 10 Tiempos establecidos para la notificación de SRAM, RAM, EA según la NOM-220-SSA1-2012

Criterio	Atención médica	CEFV, CIFV	UFV de IQF	EC de no intervención	UFVH	EC fases I, II, III y IV de intervención	Edios de bioequivalencia
Graves	15 días naturales a partir de identificación				Se envía a CE correspondiente en tiempos establecidos	Reporte de seguridad final*	15 días naturales a partir de identificación**
No graves	No más de 30 días naturales posteriores a su identificación					Reporte de seguridad final**	
En caso de tres o más casos semejantes de SRAM con mismo medicamento y en el mismo lugar	No más de 24 horas o al siguiente día hábil						

* Casos que sucedan en extranjero (si estudio tiene centro de investigación en México) ** Casos que sucedan en sujetos dentro del país.
 NOTA: se considera como día cero al día en que se entera del caso

Tabla 11 Tiempos establecidos para la notificación de SRAM, RAM, EA según la NOM-220-SSA1-2016

Criterio	Notificación espontánea / estimulada	Notificación de estudio o programa de FV	Notificación de estudios clínicos I, II, III, IV que no sean de FV (incluye bioequivalencia y biocomparabilidad)
SRAM o EA grave	7 días naturales máximo		7 días naturales máximo*
SRAM o EA No grave	90 días naturales máximo		Notificación al final del estudio
Dos casos graves o más, semejantes en el mismo lugar., con el mismo medicamento y del mismo lote		Inmediatamente sin exceder 48 horas	
Falta de eficacia		15 días naturales máximo	
Notificación de literatura científica		30 días naturales máximo	

* Los casos graves que sucedan en el extranjero sólo deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio (sólo en caso de que el estudio tenga un centro de investigación en México)
NOTA: se considera como día cero al día en que se entera del caso.

Es importante resaltar que, de acuerdo con las modificaciones realizadas a la NOM-220, se reduce el tiempo para notificar SRAM, RAM, EA Graves (de 15 a 7 días naturales) y se aumenta el tiempo para notificar SRAM, RAM, EA No graves (de 30 a 90 días naturales), así como el tiempo para notificar dos casos o más, antes tres casos o más, (de 24 a 48 horas).

De igual forma en la actualización de la norma ya se consideran tiempos para los reportes de SRAM, RAM y EA causados por falta de eficacia (15 días) o los encontrados en la literatura científica (30 días) sin importar la gravedad de los casos.

Ahora bien, en las **Tabla 12** y **Tabla 13** se presentan los tiempos establecidos para la notificación de ETAV (evento temporalmente asociado a la vacunación), ahora llamados ESAVI (Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización), según la NOM-220 en su versión previa y en la más reciente.

Tabla 12 Tiempos establecidos para la notificación de ETAV según la NOM-220-SSA1-2012

Criterio	Durante programa de vacunación
Graves	No más de 2 días hábiles posteriores a identificación
No graves	Periodo máximo de 30 días hábiles a partir de identificación
En caso de tres o más casos semejantes del mismo lote de vacuna y en mismo	No más de 24 horas o al siguiente día hábil

NOTA: se considera como día cero al día en que se enteró del caso

Tabla 13 Tiempos establecidos para la notificación de ESAVI según la NOM-220-SSAI-2016

Criterio	Notificación espontánea (SNS)	Notificación de Estudio o programa de FV	Notificación espontánea (CEFV, CIFV, CICFV, UFV)	TRS o representantes legales	Notificación de estudios clínicos I, II, III y IV que no sean de FV
ESAVI grave	Inmediatamente sin exceder 48 horas		7 días hábiles máximo	Inmediatamente sin exceder 48 horas	7 días hábiles máximo*
ESAVI no grave	7 días hábiles máximo		15 días hábiles máximo		Notificación al final del estudio
Dos casos graves o más, semejantes en el mismo lugar, con la misma vacuna y del mismo lote			Inmediatamente sin exceder 48 horas		
Falta de eficacia			15 días naturales máximo		
Notificación de literatura científica			30 días naturales máximo		

* Tiempo para entregar información disponible. Cuentan con un periodo dentro de los 15 días naturales para entregar el reporte completo a partir del día cero. Los casos graves que sucedan en el extranjero sólo deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio (sólo en caso de que el estudio tenga un centro de investigación en México)

NOTA: se considera como día cero al día en que se entera del caso

Aunado a la modificación en los tiempos de notificación, también se debe recalcar que a diferencia de la NOM-220-SSA1-2012, el grado mínimo de información paso de ser 2 a grado 0, pero para este último ya se solicita un seguimiento, con el fin de recolectar la mayor cantidad de información disponible.

5.2.3. Informe de Seguridad en México

De acuerdo con lo establecido en la NOM-220-SSA1-2012, el Informe de Seguridad en México es:

“el instrumento elaborado por la unidad de Farmacovigilancia y emitido por el titular del registro sanitario o su representante legal en México con referencia a sus productos, en el que señale el comportamiento de las sospechas de reacciones adversas previamente reportadas, que se hayan presentado en territorio nacional y ocurridas en el periodo previo a la solicitud de Prórroga de Registro Sanitario”

Dicho informe debía ser entregado 2 meses antes del sometimiento del trámite para la prórroga de registro sanitario.

Sin embargo y para la actualización de la norma, ya no se considera la elaboración de este documento para Farmacovigilancia (Ver **Imagen 9**).



Imagen 9 Gráfico ISM.

Con esta imagen se pretende representar de manera grafica el hecho de que anteriormente se solicitaba la elaboración del ISM y con la actualización de la norma, dicho documento ya no es considerado.

5.2.4. Informe de Farmacovigilancia

Según la NOM-220-SSA1-2012, el Informe de Farmacovigilancia es:

“el requisito solicitado para efectos de la Prórroga de Registro Sanitario y que debe incluir: acuse del informe de seguridad en México, los acuses de recibo del o de los reportes periódicos de seguridad y de los reportes de seguridad en estudios clínicos que se hubieran realizado o se lleven a cabo durante el periodo de renovación de registros”

Sin embargo, en la actualización de la norma, se modificó completamente la definición ya que se consideran cambios en quién lo elabora, quién lo solicita, qué contiene y cada cuándo se solicita, es así que, según la NOM-220-SSA1-2016 el informe de farmacovigilancia es:

“el documento emitido por el CNFV con base en el análisis de toda la información contenida en los reportes periódicos de seguridad, plan de manejo de riesgo, notificaciones de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento, Reacción Adversa a un Medicamento, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, reportes de seguridad de estudios clínicos e información nacional e internacional relevante”.

A continuación se presenta en la **Imagen 10**, los contrastes que tiene el Informe de Farmacovigilancia en relación a la versión anterior y la más reciente solicitada por el CNFV.

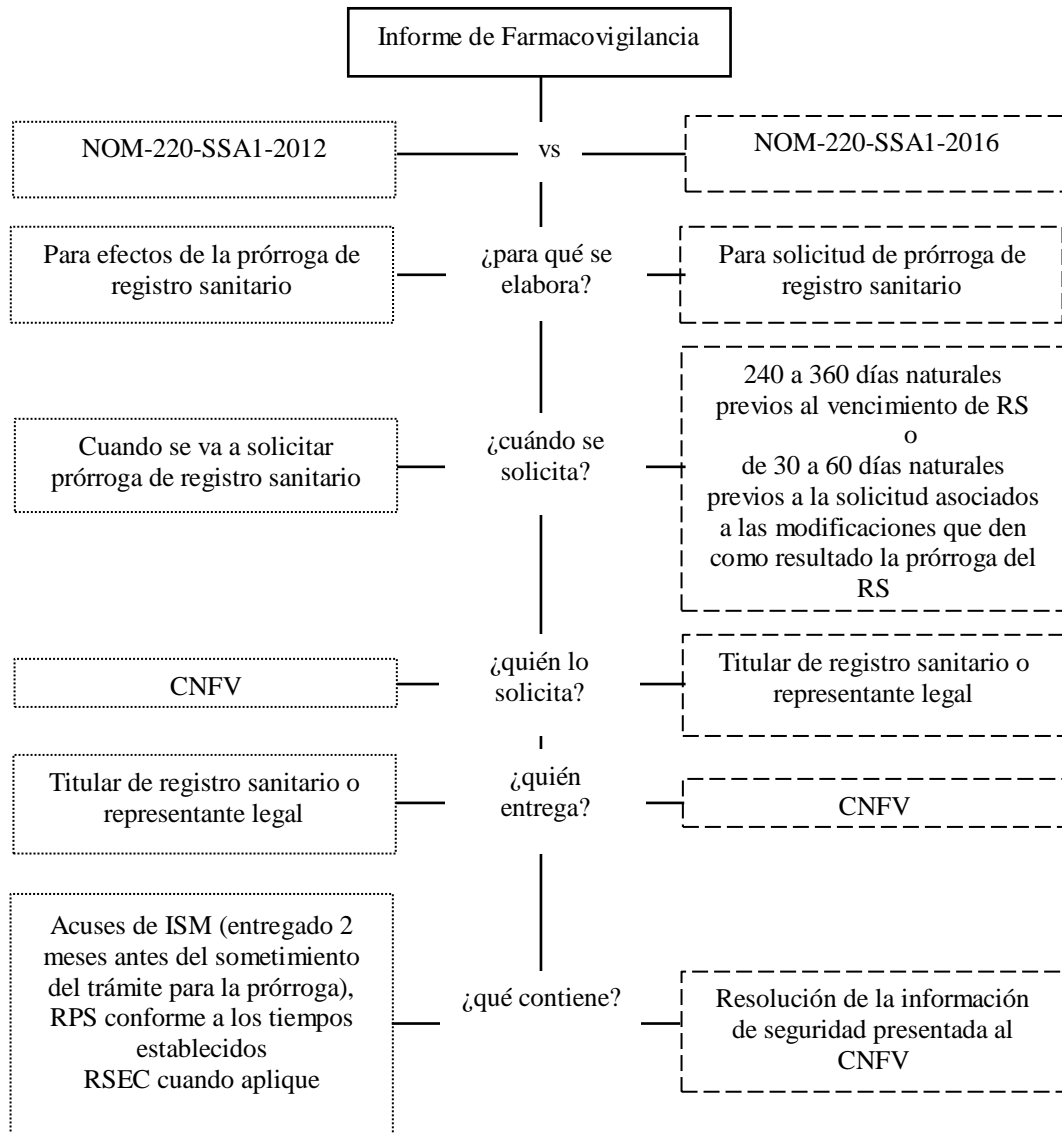


Imagen 10 Modificaciones realizadas al Informe de Farmacovigilancia con la actualización de la NOM-220-SSA1

En la imagen anterior se puede observar como en la versión previa de la NOM-220 quien debía solicitar el Informe de Farmacovigilancia era CNFV para ser entregado por el Titular del registro sanitario o su representante legal; sin embargo, con la actualización de la NOM-220, ahora es el Titular del registro sanitario o su representante legal quien lo solicita y el CNFV quien lo elabora y lo entrega. Además de estos cambios, también se modifica el cada cuándo se solicita y la información que debe contener.

5.2.5. Reporte Periódico de Seguridad

El Reporte Periódico de Seguridad es el documento que contiene el resumen de la información nacional e internacional actualizada sobre la seguridad de una forma farmacéutica, elaborado por la unidad de farmacovigilancia y emitido por el titular del registro sanitario del medicamento o su representante legal en el país.

Este documento debe ser elaborado para todos los medicamentos autorizados y comercializados, siendo entregados por Registro sanitario y en español o inglés, acompañados de copia simple del registro sanitario, en un dispositivo electrónico anexo a la carta de sometimiento.

De acuerdo con las modificaciones realizadas a la NOM-220-SSA1 para la elaboración de los RPS se deberá considerar lo siguiente:

- Se deben elaborar RPS ya no sólo para medicamentos, sino también para vacunas
- Los RPS seguirán siendo semestrales los primeros dos años y anuales los siguientes tres años
- Los RPS dejarán de ser quinquenales para pasar a ser trianuales a partir del quinto año (Ver **Imagen 11**)
- Los tiempos de entrega máximo después del PCI se seguirá respetando para los RPS semestrales (70 días naturales), anuales (90 días naturales) y trianuales (90 días naturales)
- Para los productos únicamente comercializados en México, una fecha clave para la elaboración de RPS será el 1° de julio del 2015 (Ver **Imagen 11**) ya que, si el PCI fue antes de dicha fecha se aceptará un último RPS quinquenal

posteriormente deberán ser trianuales, pero si el PCI fue después de dicha fecha el RPS a entregar debe ser trianual

- Los RPS para los medicamentos huérfanos serán semestrales los primeros dos años y anuales lo que reste del medicamento en el mercado
- En caso de no contar con reportes de SRAM/RAM/EA/ESAVI o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos o vacunas, se deberá incluir un documento que describa las actividades adicionales para asegurar la obtención de dicha información (sólo aplica para el primer RPS); en caso de se continúe sin reportes, se deberá justificar claramente y el CNFV definirá con el titular del registro sanitario las medidas adicionales
- En caso de no comercialización, enviar al CNFV el formato de NO COMERCIALIZACIÓN, informando el inicio de comercialización en el RPS correspondiente

especificación sobre la seguridad del producto, 2) plan de plan de Farmacovigilancia, 3) plan de minimización de riesgos (acciones propuestas para minimizar los problemas relacionados a la seguridad)”

Mientras que para la NOM-220-SSA1-2016 el Plan de Manejo de Riesgos es:

“al documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos. Incluye:

- *Especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna*
- *Plan de farmacovigilancia, y*
- *Plan de minimización de riesgos”*

A pesar de que en ambas se consideran tres secciones importantes para la elaboración del PMR, en la actualización de la Norma para las partes de Plan de farmacovigilancia y Plan de minimización de riesgos se consideran modificaciones en el contenido de las mismas dependiendo de la categoría del medicamento, es así que aunado a lo ya mencionado, y para efectos de la actualización de la norma, los planes de Manejo de Riesgos se clasifican en 3 categorías dependiendo del nivel de complejidad, por lo cual de igual forma se establecen 3 categorías de medicamentos y/o vacunas.

A continuación, se presenta de manera visual con diferentes esquemas los cambios más relevantes en relación con la elaboración de este documento.

En la **Imagen 12** se hace una comparación de cuándo se debe elaborar el PMR según la NOM-220-SSA1-2012 (cuadro rojo) y su versión más reciente del 2016 (cuadro azul), recordando que la primera abarca únicamente a los medicamentos, mientras que la segunda además de éstos también considera a las vacunas.



Imagen 12 Cada cuándo se deben elaborar los PMR según la NOM-220-SSA1-2012 y 2016

RS = Registro Sanitario; TRS = Titular del Registro Sanitario; V.A. = Vía de administración

En la **Imagen 13** se presenta la existencia de Categorías para los medicamentos/vacunas y los PMRs en comparación con la NOM-220-SSA1-2012 (rojo) y NOM-220-SSA1-2016 (azul), en la cual se puede observar que en la versión previa no existía la distinción de Categorías de medicamentos/vacunas y menos aún para los PMRs; sin embargo, con la actualización de dicha norma y con el fin de realizar PMRs de acuerdo al perfil de seguridad del medicamento/vacuna, se establecen 3 categorías las cuales clasifican a los medicamentos según su perfil de seguridad y la evaluación de riesgo correspondiente como se muestra en la **Tabla 14**.

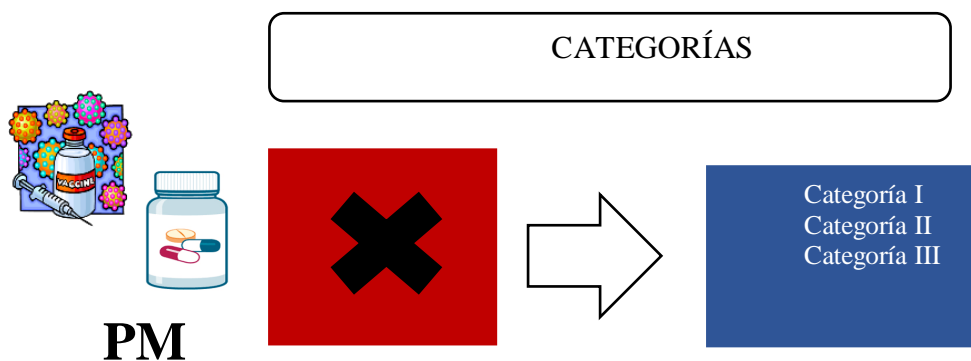


Imagen 13 Categorías de medicamentos y PMR de acuerdo con la NOM-220-SSAI-2012 y 2016

Tabla 14 Categorías para medicamentos según el perfil de seguridad y la evaluación de riesgo correspondiente

Medicamentos		
Categoría I	Categoría II	Categoría III
M genéricos, incluyendo a su M de referencia.	M y V comercializados, de los cuales exista una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo. M y V con modificaciones que impacten en el esquema terapéutico y/o V.A. MN, biológicos o biotecnológicos que cuenten con un RS emitido por una ARRC e información proveniente de Ecs que permita establecer un PSF. MH que cuenten con un RS/ RH emitido por una ARRC e información proveniente de Ecs que permita establecer un PSF	MN, biológicos o biotecnológicos que no cuenten con un RS emitido por una ARRC y que la información proveniente de Ecs no permita establecer un PSF MH que no cuenten con un RS/RH emitido por una ARRC y que la información proveniente de Ecs no permita establecer un PSF M y V comercializados en México en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que

Medicamentos		
Categoría I	Categoría II	Categoría III
	M y V de los cuales ya se conozca su PS en otras condiciones y que hayan sufrido modificaciones que impacten en su seguridad	potencialmente pueda superar al beneficio

M = medicamento; V = vacuna; Ecs = Estudios clínicos; V.A. = Vía de administración; RS = Registro sanitario; RH = Reconocimiento de huérfano; MH = medicamento huérfano; MN = Moléculas nuevas; PS = Perfil de seguridad; PSF = perfil de seguridad favorable; ARRC =autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS

Una vez establecido la categoría a la que pertenece el medicamento/vacuna según el perfil de seguridad y la evaluación de riesgo correspondiente, es que se debe elaborar el PMR que abarque las actividades necesarias para evidenciar la seguridad de dicho medicamento tras el consumo por pacientes mexicanos. Es así, que de igual forma se tienen tres categorías para la elaboración de PMRs (Ver **Imagen 14**), los cuales independientemente de la categoría a la que pertenezca el medicamento, se compone de cuatro partes esenciales, las cuales son: Descripción del producto, Especificaciones de seguridad, Plan de farmacovigilancia y Plan de minimización de riesgos; sin embargo, el contenido de las últimas dos partes (Plan de FV y Plan de minimización de riesgos) cambia según la categoría del medicamento.

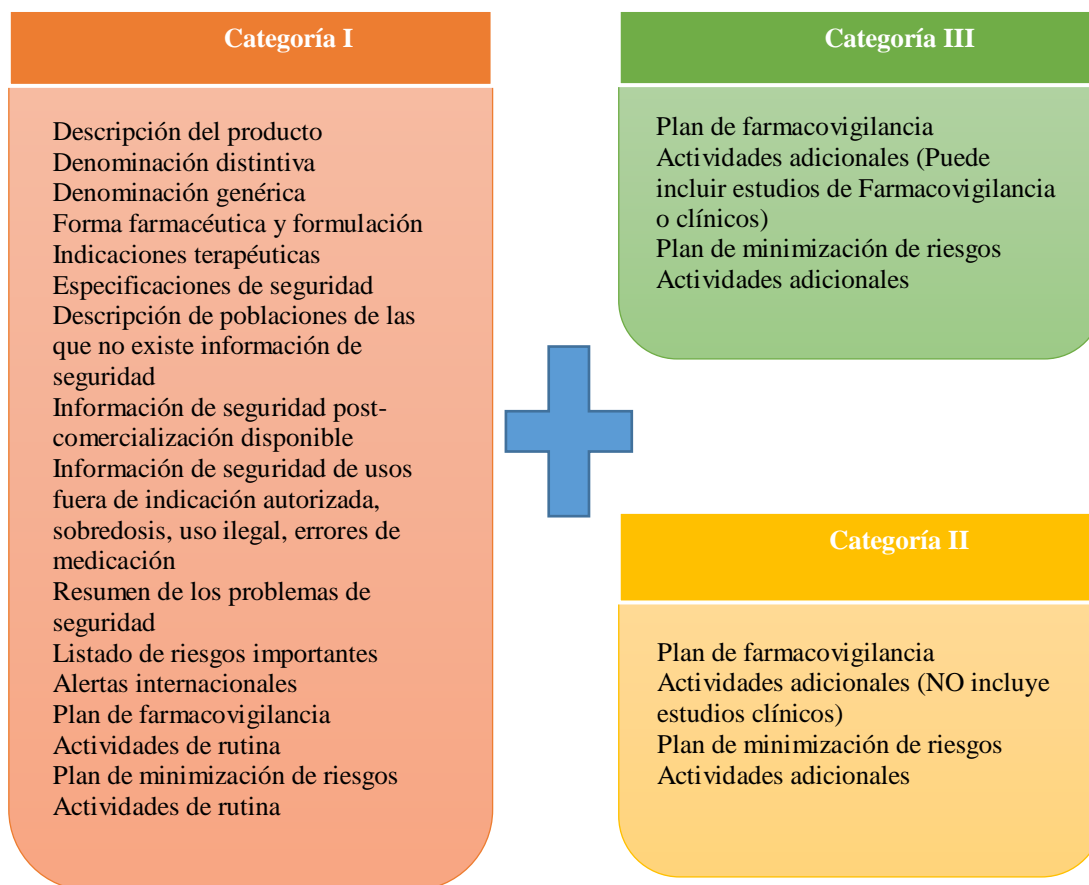


Imagen 14 Contenido de los PMRs según la Categoría

El contenido del PMR de la Categoría I es el más sencillo y el cual no cambia para las otras dos categorías, sólo se solicita más información como se observa en la Imagen anterior. Tomado y adaptado de: (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2018).

Aunado a las modificaciones ya mencionadas con respecto al PMR, se debe considerar el “Plazo de sometimiento” del mismo, por lo que según la NOM-220-SSA1-2016 se deben considerar diversos aspectos como se muestra en el **Imagen 15**.

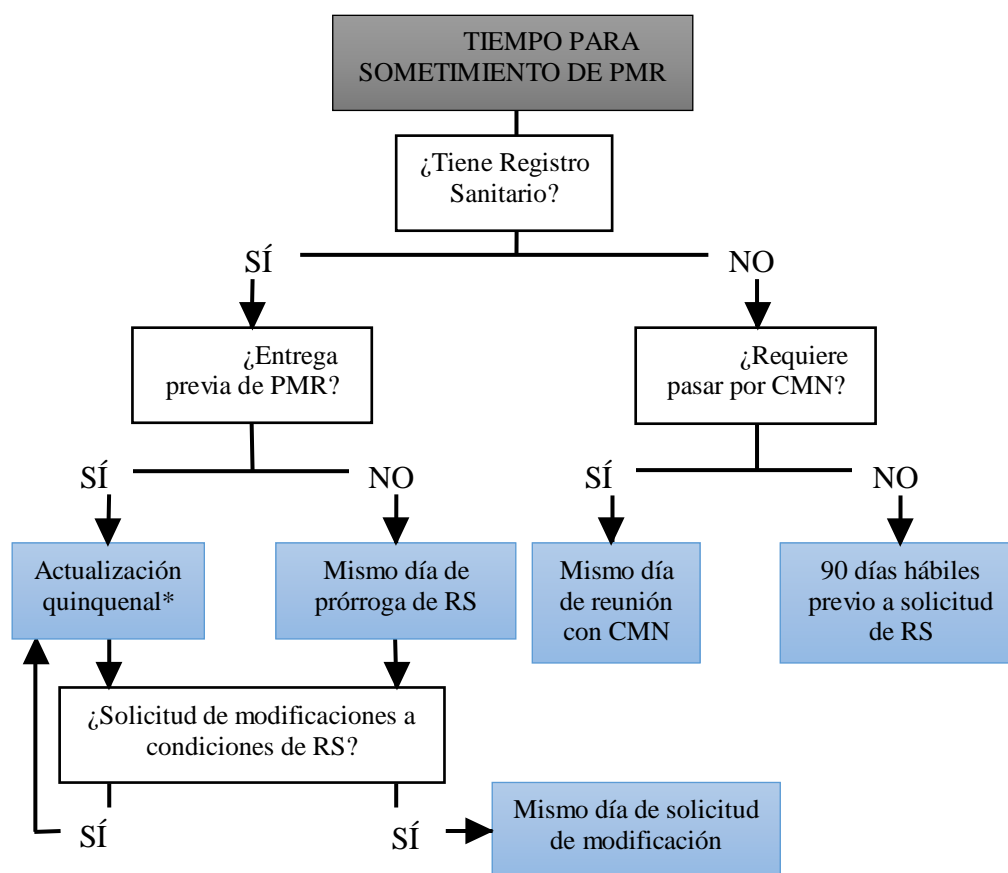


Imagen 15 Consideraciones para el Plazo de sometimiento del PMR

* Con base en fecha de aprobación de PMR vigente para prórroga de R.S.

Todos los PMRs aceptados por el CNFV tendrán una vigencia de 5 años, mientras que los reportes de actividades adicionales se presentarán con una periodicidad anual hasta concluir el periodo programado el cual dependerá de las características y el nivel de riesgo de cada medicamento. Es así que cada **5 años** se deberá presentar una actualización del PMR, tomando como fecha de corte la fecha de aprobación del primer PMR. Contando con un periodo de **60 días naturales** posteriores a la fecha de corte para la entrega del documento ala CNFV.

Referente al plazo de sometimiento y la actualización de la norma, es importante resaltar que anteriormente no se daba frecuencia para la elaboración del PMR y menos un plazo para el sometimiento de éste.

5.2.7. Reporte de seguridad de estudio clínico

Según la NOM-220-SSA1-2012 un reporte de seguridad en estudio clínico se define como:

“el informe detallado de frecuencia e incidencias presentadas durante el desarrollo del estudio clínico o de farmacovigilancia que se lleve a cabo en un centro de investigación en el país. Los reportes de seguridad pueden ser de dos tipos: reporte de seguridad de seguimiento y reporte de seguridad final”

Sin embargo, según la NOM-220-SSA1-2016 se define como:

“el documento detallado que describe la frecuencia e incidencia de eventos adversos presentados durante el desarrollo del estudio clínico. Puede ser de seguimiento (todos los realizados durante la ejecución del estudio) o final (el realizado al término del estudio)”

A pesar de que la definición no varía mucho en ambas versiones, se debe considerar el hecho de que, si se modifica la periodicidad de elaboración de los reportes de seguridad de seguimiento, ya que en la versión previa se solicita que se elaboren semestralmente a partir del momento de aprobación del estudio, mientras que en la versión actual se solicita que se elabore anualmente a partir de la primera autorización nacional del estudio (Ver **Imagen 16**).

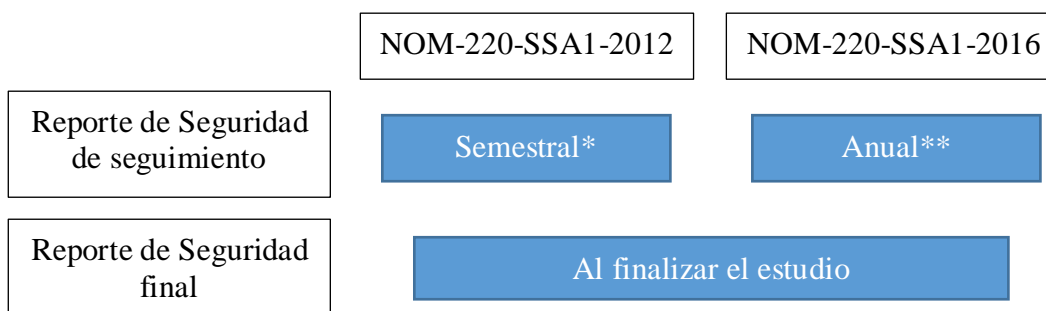


Imagen 16 Periodicidad de elaboración de reportes de seguridad de seguimiento y final

* Semestral a partir del momento de aprobación

** Anualmente a partir de la primera autorización nacional

A continuación, y a manera de resultados, se presentan en la **Tabla 15** los documentos que se deben presentar para la renovación del registro sanitario de un medicamento, así como su periodicidad y tiempo límite de entrega.

Tabla 15 Documentos que se deben elaborar para poder renovar el registro sanitario de un medicamento

Documentos solicitados para la renovación del RS	Sí/No	Periodicidad de entrega	Tiempo límite de entrega	Nota
Informe de Seguridad en México	NO	N/A	N/A	Documento eliminado en la actualización de la normatividad
Informe de Farmacovigilancia	SÍ	Para la renovación del RS	240 a 260 días naturales previos al vencimiento de RS o 30 a 60 días naturales previos a la solicitud asociados a las modificaciones que den como resultado la prórroga del RS	Antes el documento era solicitado por COFEPRIS y elaborado y entregado por el TRS, ahora es el TRS quien lo solicita a COFEPRIS y éste último quien lo debe elaborar en base a la evaluación de la información recibida

Documentos solicitados para la renovación del RS	Sí/No	Periodicidad de entrega	Tiempo límite de entrega	Nota
Reporte Periódico de Seguridad	SÍ	Semestral, anual y trianual/quinquenal según aplique	Semestrales: 70 días naturales después del PCI Anuales: 90 días naturales después del PCI Trianuales/quinquenales: 90 días naturales después del PCI	Con la actualización de la norma se cambiaron los RPS quinquenales por RPS trianuales, pero se deben considerar diversos aspectos para poder hacer dicha modificación (Ver Imagen 11). Además de que ya se considera periodicidad para los medicamentos huérfanos.
Plan de Manejo de Riesgos	SÍ	Quinquenal	Ver Imagen 15	Con la actualización de la norma se hizo obligatoria la elaboración de un PMR, por lo que se deben considerar diferentes aspectos para conocer el tiempo de entrega de dicho documento a COFEPRIS
Reporte de Seguridad de Estudio Clínico	Si aplica	Anuales y al finalizar un estudio	No indicado en la normatividad	Con la actualización de la norma los RSEC de seguimiento pasaron a ser semestrales a anuales

Además, aunado a lo presentado anteriormente, en la **Tabla 16** se presenta el contenido de los documentos mencionados previamente, así como las Guías establecidas para su correcta elaboración según la reciente actualización.

Tabla 16 Contenido y guías aplicables para la elaboración de los documentos que realiza el TRS para la renovación del registro sanitario

Documentos solicitados para la renovación del RS	Contenido	Guías aplicables para su elaboración
Informe de Seguridad en México	N/A	N/A
Informe de Farmacovigilancia	Análisis de toda la información contenida en los RPS, PMR, notificaciones de SRAM, RAM, EA, ESAVI cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, reportes de seguridad de estudios clínicos e información nacional e internacional relevante.	Lineamientos para la solicitud del Informe de farmacovigilancia
Reporte Periódico de Seguridad	Evaluación de balance beneficio/riesgo de un medicamento/vacuna	Guía de farmacovigilancia para la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad
Plan de Manejo de Riesgos	Información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos.	Guía de farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos

Documentos solicitados para la renovación del RS	Contenido	Guías aplicables para su elaboración
Reporte de Seguridad de Estudio Clínico	Frecuencia e incidencia de eventos adversos presentados durante el desarrollo del estudio clínico.	Guía de farmacovigilancia en investigación clínica

6. Análisis y discusión

Antes que nada, es importante resaltar que el que un medicamento sea reportado como sospechoso de haber causado un EA, RAM o SRAM, no significa que sea un medicamento inseguro, sino más bien es un reflejo de que, tanto los pacientes, médicos, la fuerza de ventas, los TRS y todo aquel profesional de la salud involucrado, están realizando un buen trabajo para la recolección de la información que permite vigilar el perfil de seguridad de dicho medicamento durante la comercialización, por lo cual se debe recalcar tanto a médicos como a pacientes que la notificación en ningún momento representa un acto de agresión hacia las farmacéuticas, sino más bien un medio para ayudar a otros pacientes a consumir medicamentos seguros.

Ahora bien, después de realizar la revisión se pudo observar que de la **información estadística** sobre las notificaciones de EA, RAM, SRAM en México se tiene poco y la poca información que se tiene no es actualizada constantemente, razón por la cual como se pudo ver en el marco teórico se abordaron datos del 2006 y 2007, por lo cual la COFEPRIS debería mantener sus bases de datos actualizados, manteniendo así a todos los involucrados (pacientes, médicos, fuerza de ventas, profesionales de la salud, TRS, etc) actualizados sobre la seguridad de los medicamentos con el fin de evitar daños en los pacientes.

A pesar de que el TRS de un medicamento obtiene el registro sanitario que le permite la comercialización de su producto en el país porque logró demostrar con la información de estudios clínicos previos que su medicamento es seguro para el consumo humano, debe solicitarse la información de seguridad de dicho medicamento una vez que se está comercializando, ya que las condiciones (número de pacientes,

ambiente no controlado, enfermedades concomitantes) no son las mismas, además de que muchas veces estos estudios no se llevan a cabo en pacientes mexicanos.

Es por lo anterior que, con la finalidad de recabar periódicamente información de seguridad del medicamento, la autoridad sanitaria nacional, COFEPRIS, solicita determinada información a los TRS para poder extender la renovación del registro sanitario de sus productos.

Es así que, en el presente trabajo se consideró a toda la información/documentación que el TRS debe elaborar para garantizar lo mencionado y entregar en el tiempo indicado para la correcta renovación del registro sanitario de sus productos. Por lo que a continuación se hace un análisis de la información/documentación que se solicita considerando de igual forma los cambios generados por la actualización de la norma.

Informe de Seguridad de México

Como se mencionó anteriormente la elaboración y solicitud de dicho documento ha dejado de ser considerado en la actualización de la normatividad, y a pesar de que no existe un reporte público del porqué de dicha omisión, se considera que este documento no aportaba información adicional a la ya reportada en el RPS, además de que este último contiene información no sólo a nivel nacional, sino también a nivel internacional. Es así que, como se mencionará más adelante, se considera que el objetivo no fue omitir información, sino mejorar la que se solicita en los documentos que COFEPRIS solicita al TRS, los cuales son los RPS, PMR e informes de FV.

Informe de Farmacovigilancia

De acuerdo a lo que se reportó en puntos previos, este documento se sigue considerando al momento de renovar un registro sanitario, sin embargo el sentido del mismo ha cambiado, ya que ahora es el CNFV quien lo elabora y no el TRS, lo cual puede considerarse como un avance en materia de análisis de la información referente a la seguridad del medicamento ya que anteriormente el Informe de Farmacovigilancia como bien se puede observar en la **Imagen 10** sólo constaba de los acuses de recibido de algunos documentos, sin embargo con la actualización de la norma, el CNFV es ahora quien los elabora en base a una resolución de toda la información de seguridad presentada por el TRS, además de que al ser una entidad ajena al medicamento (Autoridad Sanitaria), el análisis será más objetivo, debido a que no hay ningún conflicto de interés de por medio.

Reporte Periódico de Seguridad

Con este documento se entrega toda la información relacionada a la seguridad del producto, es decir, se informa de manera periódica todas las notificaciones y alertas de seguridad en relación con un medicamento tanto a nivel nacional como internacional, por lo que el ISM se hizo de cierta forma obsoleto como se mencionó en el punto previo. Una de las modificaciones más importantes a este documento es que ya no se aceptaran RPS sin notificaciones, ya que el que “no haya” reporte de notificaciones no significa que no se hayan presentado SRAM en los pacientes que han consumido el medicamento, sino que el TRS quizá no ha establecido actividades adecuadas que permitan la correcta recolección de la información.

Aunado a lo ya mencionado, la modificación en la periodicidad de entrega de quinquenales a trianuales indica que se debe tener una actualización constante en materia de seguridad con el uso de los medicamentos comercializados en el país.

Plan de Manejo de Riesgos

Este documento como se mencionó previamente contiene un breve apartado con información en relación a la seguridad de un medicamento, sin embargo, lo destacable del mismo es que, en relación a la información de seguridad como la que se presenta en el RPS, se establecen las actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos que permiten recolectar la información de seguridad y mejor aún, prevenir las que sean posibles de prevenir.

Una de las modificaciones importantes para este documento es que se ha vuelto obligatorio y se ha establecido una periodicidad para la elaboración de éste, con lo que puede mejorar la recolección de datos en relación con seguridad y la prevención de SRAMs. Además de que se han establecido claramente tres categorías de PMR con la finalidad de delimitar las actividades que el TRS debe establecer para sus medicamentos de acuerdo con la información de seguridad del mismo.

Reporte de seguridad de estudio clínico

Como se puede observar en la **Tabla 15**, el RSEC sólo se entrega para la renovación del registro sanitario si aplica, es decir, únicamente si durante el periodo de vigencia del registro sanitario se está desarrollando algún estudio clínico.

Algo a destacar de este tipo de RSEC es que con la modificación de la norma no se aclara si la modificación de semestral a anual se hará con los estudios que están corriendo o aplicará hasta los nuevos estudios que empiecen a correr con la aplicación

de la normatividad, lo cual se considera, sería lo más conveniente en términos de tiempos y trámites, a menos que se estableciese un PCI como se hizo en el caso del RPS para delimitar a partir de qué fecha pasa a ser de semestral a anual.

Es así que, en relación con este reporte se recomienda que la autoridad sanitaria establezca una fecha límite de entrega del RSEC, ya que sólo establece periodicidad de entrega, pero no un tiempo límite para ésta, lo que podría causar cierta irresponsabilidad por parte de los TRS, y se perdería el constante seguimiento a la información generada en los estudios clínicos. Aunado a que, de igual forma se debería indicar en relación con el cambio de semestral a anual cómo se va a dar éste con la actualización de la NOM, si aplicará para nuevos estudios o a partir de qué momento los estudios que están corriendo deben entregarlo.

Este tipo de reporte aporta información de seguridad en términos más precisos por así decirlo, porque se le va dando seguimiento constante al paciente durante el tiempo que dura el estudio y según lo establecido en el respectivo protocolo.

Aunado a las modificaciones y documentación solicitada en materia de Farmacovigilancia por parte de COFEPRIS para la renovación del registro sanitario, considerando otras de las modificaciones en relación a la normatividad aplicable, es importante resaltar que el considerar como obligatoria la notificación de SRAM usando la **Terminología MedDRA vigente** permitirá estandarizar la información recibida en relación a notificaciones con términos parecidos, evitando contabilizar una misma reacción denominada de dos maneras diferentes “n” veces más. Además, la modificación en los **Tiempos de notificación** permitirá dar seguimiento oportuno a las SRAM graves y no graves.

Finalmente es importante aclarar que, como se pudo ver con la actualización de la normatividad y principalmente en los documentos a elaborar el TRS en materia de Farmacovigilancia, se ha logrado un avance en esta área ya que de alguna manera se presiona a los TRS para la recolección de la información en materia de seguridad de sus medicamentos; sin embargo aún hay trabajo por hacer, ya que los profesionales de la salud y los pacientes de igual forma deben de poner de su parte y entender que una notificación de EA, RAM o SRAM de ninguna manera representa una agresión a la industria farmacéutica que fabrica el medicamento sospechoso, sino una medida para ayudar a otros pacientes a evitar posibles afectaciones.

7. Conclusiones

Se llevó a cabo una investigación documental de la normatividad nacional y las guías aplicables en materia de farmacovigilancia establecidas por la Autoridad Sanitaria que permitieron, no sólo hacer hincapié en la importancia de la farmacovigilancia en el país, sino también conocer las actividades (notificación de SRAM, uso de terminología MedDRA y tiempos límite para notificar) y documentos que los TRS deben elaborar (RPS, PMR, RSEC si aplica) o solicitar a la Autoridad Sanitaria (Informe de Farmacovigilancia) de acuerdo con la normatividad aplicable para garantizar la seguridad de sus medicamentos y que éstos puedan seguirse comercializando en el país.

Al revisar las guías en materia de farmacovigilancia, se identificaron las actividades (redacción de documentos, notificación de SRAM, uso de terminología MedDRA) que debe realizar el TRS, además de que se identificó que de éstas se tienen disponibles dos versiones (debido a la actualización de la norma), por lo cual fue necesario revisar ambas, logrando de esta manera identificar los cambios en cuanto a tiempos y contenidos considerados para la elaboración de los documentos que debe entregar el TRS.

Ahora bien, en relación a la revisión de la normatividad nacional en materia de farmacovigilancia en su versión más reciente se identificaron a las actividades que el TRS debe cumplir para poder renovar el registro sanitario de sus productos, encontrándose entre dichas actividades la notificación en tiempo y forma de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de salud relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, la solicitud del informe de farmacovigilancia a COFEPRIS, así como la elaboración de RPS, PMR y RSEC (si aplica).

Por otro lado, al revisar la normatividad nacional aplicable en materia de farmacovigilancia en sus dos versiones (NOM-220-SSA1-2012 y 2016) se identificaron las modificaciones más relevantes en materia de farmacovigilancia, siendo estas las que a continuación se presentan:

- **Terminología MedDRA:** de acuerdo con la actualización de la norma, ahora es obligatorio que todas las notificaciones se realicen usando la terminología MedDRA vigente (excepto cuando notifican los pacientes/usuarios), esto debido a que se busca homologar la terminología usada para hablar de un síntoma o enfermedad
- **Grado mínimo de información para notificar SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema relacionado con el uso de medicamentos o vacunas:** pasando de Grado 2 a Grado 0, haciendo obligatorio el seguimiento a las notificaciones de Grado 0, lo que busca fomentar la notificación aún con lo mínimo de información, pero con la obligación de recolectar más datos en caso de ser posible
- **Tiempos de notificación:** dependiendo del origen de la información y de la gravedad, se ampliaron o redujeron los tiempos que se tienen para notificar a la autoridad sanitaria (Ver **Tablas 10 - 13**), en los casos en los que se amplían los tiempos se da la oportunidad de dar un mejor seguimiento para la recolección de la información considerando de que se trata de casos no graves, sin embargo, para los casos en los que se reduce el tiempo de notificación (casos graves) se pretende que la Autoridad Sanitaria sea informada de forma pronta para tomar medidas en caso de ser necesario
- **Eliminación del ISM:** ya no se considerará la elaboración del ISM por parte del TRS (Ver **Imagen 9**) ya que se considera que era un documento que no aporta

mayor información de la que ya aportan otros documentos como lo es el RPS, por lo que, en vez de seguir solicitando este documento, se reforzó lo solicitado en el RPS

- **Informe de Farmacovigilancia:** el TRS ya no será el responsable de elaborar dicho informe, sin embargo, sí debe estar pendiente de los tiempos, ya que, con la actualización de la norma, ahora éste deberá solicitar este informe a la Autoridad Sanitaria, es decir, a COFEPRIS, quien a su vez lo elaborará haciendo un análisis de la información entregada por el TRS (Ver **Imagen 10**) con lo cual ya no sólo se busca entregar acuses de recibido de documentos, sino hacer un análisis de seguridad con los documentos entregados
- **Elaboración de RPS:** los RPS que antes eran quinquenales ahora deberán ser elaborados de manera trianual, pero para considerar el cambio de quinquenal a trianual se debe tener en cuenta las fechas establecidas por COFEPRIS (1° de julio del 2015, Ver **Imagen 11**), además de que ya se considera la elaboración de RPS para los medicamentos huérfanos, así como una periodicidad de elaboración de estos, la modificación en la periodicidad permitirá dar un seguimiento constante a la información de seguridad de los medicamentos
- **Elaboración de PMR:** la elaboración de este documento ahora será OBLIGATORIA y tendrá una periodicidad de elaboración QUINQUENAL y deberá ser elaborado de acuerdo con la clasificación del medicamento (Categoría I, II o III, Ver **Tabla 14**), pudiendo tener tres tipos de PMR (Ver **Imagen 14**), la periodicidad obligatoria permitirá que los TRS establezcan actividades constantes que permitan aumentar la seguridad de sus productos
- **Elaboración de RSEC (si aplica):** para el caso del RSEC final se modificó el tiempo de elaboración de semestral a anual, lo que permitirá entregar un análisis

más completo de la información obtenida de los estudios ya que se recabará información de periodos más grandes

Finalmente aunque con la reciente actualización de la NOM-220-SSA1 se ha logrado un avance en materia de farmacovigilancia indudablemente aún hay trabajo por hacer, ya que los profesionales de la salud y los pacientes de igual forma deben de poner de su parte y entender que una notificación de SRAM de ninguna manera representa una agresión a la industria farmacéutica que fabrica el medicamento sospechoso de causar de dicha SRAM, sino una medida para evitar posibles afectaciones a otros pacientes.

8. Recomendaciones

Es importante destacar que a pesar de los avances que se han logrado en materia de farmacovigilancia a nivel nacional con la actualización de la NOM-220-SSA1, aún hay mucho por hacer, ya que por más clara sea la normatividad, no basta cuando no todos los profesionales de la salud son conscientes de su importancia o consideran que la notificación representa un acto de agresión hacia las farmacéuticas, y menos aún cuando los mismos pacientes desconocen de la existencia de la farmacovigilancia o de la importancia de la misma.

Es por ello que después de la realización de este trabajo se tienen las siguientes recomendaciones:

- Actualización constante de las bases de datos en materia de farmacovigilancia con la finalidad de proporcionar al público interesado el estado de seguridad de los medicamentos que se están comercializando.
- Concientizar a las industrias farmacéuticas de que las actividades que se le solicitan más allá de representar un trámite son actividades que permiten validar la seguridad de sus medicamentos para con los pacientes, por lo que podrían iniciar capacitando a todos los profesionales de la salud involucrados, así como a su fuerza de ventas.
- La autoridad sanitaria debería establecer una fecha límite de entrega del RSEC, ya que sólo establece periodicidad de entrega, pero no un tiempo límite para su entrega, lo que podría causar cierta irresponsabilidad por parte de los TRS, y se perdería el constante seguimiento a la información generada en los estudios clínicos. Aunado a que, de igual forma se debería indicar en relación con el cambio de semestral a anual cómo se va a dar éste con la actualización de la

NOM, si aplicará para nuevos estudios o a partir de qué momento los estudios que están corriendo deben entregarlo.

9. Referencias

- Agbabiaka, T. B., Savovic, J., & Ernst, E. (2008). Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, 31(1), 21-37.
- Aguilar Durán, H. E., & Medina Monodragón, L. (s.f.). *¿Qué es la Farmacovigilancia?* Recuperado el 15 de junio de 2018, de Revista COFEPRIS:
<http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no2/expertos.html>
- Alcántara Acevedo, L. G. (2010). *Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionales para evaluar notificaciones espontáneas de sospecha de reacción adversa en el CNFV del año 2010 (Tesis de pregrado)*. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México. Recuperado el 08 de diciembre de 2017, de
https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_alcantara_acevedo.pdf
- Alcántara Acevedo, L. G. (2016). *PROY-NORMA 220 SSAI-2015 Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Recuperado el 09 de marzo de 2017, de Secretaría de Salud de Veracruz: <http://web.ssaver.gob.mx/riesgos-sanitarios/files/2016/03/3.-Modificaciones-a-la-NOM-220-PUEBLA.pdf>
- Bignone, I., & Schiaffino, S. (2016). *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* (1a ed.). Buenos Aires, Argentina: Ediciones Farmacológicas.
- Centro Nacional de Farmacovigilancia. (2016). *Guía para la Instalación y operación de los centros institucionales (CI) y unidades de farmacovigilancia hospitalarias (UFVH) coordinadas por el CNFV*. Recuperado el 25 de junio de 2017, de

COFEPRIS: <http://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2013). *COFEPRIS*.

Obtenido de Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia:

http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163683/NOM_220_SSA_1_2012.pdf

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2016).

Farmacovigilancia en México. Recuperado el 08 de marzo de 2017, de

COFEPRIS: <https://www.gob.mx/cofepris/es/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541?idiom=es>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2016).

Farmacovigilancia en México. Obtenido de COFEPRIS:

<https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2017). *Guía de*

Farmacovigilancia para el desarrollo de actividades de los Centros

Institucionales de Farmacovigilancia, de los Centros Insitucionales

Coordinadores de Farmacovigilancia y de las Unidades de Farmacovigilancia

del Sistema Nacional de Salud. Recuperado el 13 de febrero de 2018, de

COFEPRIS. Guías, lineamientos y requerimientos de Farmacovigilancia:

<https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia?state=draft>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2018). *Guía de*

farmacovigilancia para la elaboraición de Planes de Manejo de Riesgos.

Recuperado el 12 de febrero de 2018, de Guías, Lineamientos y Requerimientos de Farmacovigilancia: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia?state=draft>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (s.f.).

Farmacovigilancia. 4to boletín informativo. Recuperado el 03 de enero de 2018, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/fv4.pdf>

CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. (2017).

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Recuperado el 13 de julio de 2018, de Cámara de Diputados: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/1_150917.pdf

Farmaindustria. (2001). *El ensayo clínico en España.* Madrid.

Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización

Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2011). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas.* Recuperado el 25 de junio de 2017, de Organización Mundial de la Salud: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

Herrera Comoglio, R. (2012). *Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Capítulo III Algunos casos en la historia de la farmacovigilancia.* Obtenido de Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos.

Herrera Comoglio, R., & Alesso, L. (2012). *Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos.* Córdoba.

International Medical Device Regulators Forum. (s.f.). *GHTF History*. Recuperado el 25 de octubre de 2017, de IMDRF: International Medical Device Regulators Forum: <http://www.imdrf.org/ghrf/ghrf-history.asp>

Jalomo Ortíz, M. K. (s.f.). *Farmacovigilancia: Causalidad o casualidad*. Recuperado el 12 de marzo de 2017, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/causalidad.pdf>

LEY GENERAL DE SALUD. (2018). *LEY GENERAL DE SALUD*. Recuperado el 13 de julio de 2018, de Justia México: <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/>

Lloret Benvenuto, N. (2007). *Eficiencia vs eficacia*. Recuperado el 10 de diciembre de 2017, de Infojobs: <https://freelance.infojobs.net/freelance/Nestor-LLoret-Benvenuto/8sj2iolkowcy6yuqaly/portfolio/0jg8gf4nafi9d4hfqdc?numItem=5>

M. Khan, L., E. Al-Harti, S., M. Osman, A.-M., A. Sattar, M. A., & S. Ali, A. (2015). Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2016(24), 485-493. Recuperado el 28 de junio de 2017, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908100/pdf/main.pdf>

MedDRA. (s.f.). *Welcome to MedDRA*. Recuperado el 21 de marzo de 2018, de MedDRA. Medical Dictionary for Regulatory Activities: <https://www.meddra.org/>

National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services. (2017). *Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver*

Injury. Recuperado el 12 de marzo de 2018, de LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury: <https://livertox.nih.gov/Narajo.html>

NOM-220-SSA1-2016. (2017). *Instalación y operación de la farmacovigilancia*.

Recuperado el 19 de noviembre de 2017, de Diario Oficial de la Federación: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017

Organización Mundial de la Salud. (2004). *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Recuperado el 24 de junio de 2018, de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2017). *¿Por qué es necesaria la farmacovigilancia?*

Recuperado el 10 de diciembre de 2017, de Portal de Información - Medicamentos esenciales y productos de salud: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/1.html>

PiSA Farmacéutica. (2017). *¿Qué es la Farmacovigilancia?* Recuperado el 15 de enero de 2018, de PiSA Farmacéutica: <http://www.pisa.com.mx/farmacovigilancia/>

PPRO. (s.f.). *Historia de la farmacovigilancia*. Recuperado el 10 de enero de 2017, de Pro Pharma Research Organization: <https://www.propharmaresearch.com/es/difusion/33-historia-de-la-farmacovigilancia>

Ramos Robles, M. I. (2007). Estudio de farmacovigilancia intensiva en pacientes con diagnóstico de cáncer (tesis de pregrado). Obtenido de <http://148.228.120.5/tesiteca/tmp/BAFA20076213.pdf>

REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD. (2014). *Reglamentos*. Recuperado el 13 de julio de 2018, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos

Sanitarios:

<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Reglamentos/rtoinsumos.pdf>

Roldán Saelzer, J. (2015). *Metodología de Farmacovigilancia pasiva y activa*.

Recuperado el junio de 25 de 2017, de Instituto de Salud Pública de Chile:

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Metodolog%C3%ADa%20de%20Farmacovigilancia%20pasiva%20y%20activa_Juan%20Roldan.pdf

Rosas Neyra, J. J. (2013). *Tecnovigilancia y registro sanitario de dispositivos médicos en México (Tesis de pregrado)*. México, D.F., México. Obtenido de

[https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-](https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_rosas_neyra.pdf)

[content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_rosas_neyra.pdf](https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_rosas_neyra.pdf)

Routledge, P. (1998). 150 yhears of pharmacovigilance. *The Lancet*, 351, 1200-01.

Salinas Caballero, M. (2007). *Propuestas metodológicas para la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos en el Centro Nacional de*

Farmacovigilancia". Recuperado el 08 de marzo de 2017, de Universidad

Autónoma del Estado de Hidalgo:

<https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/11068/Propuesta%20metodol%C3%B3gica%20para%20la%20generaci%C3%B3n%20de%20se%C3%B1ales%20de%20alerta%20de%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20en%20el%20centro%20nacional%20de%20farmaco>

Secretaria de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos

Mexicanos. (2010). *Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y*

suministro de medicamentos y demás insumos para la salud (4a. ed.). Ciudad de

México.

Silanes. (2015). *Farmacovigilancia. Importancia*. Recuperado el 24 de febrero de 2018, de Silanes. Farmacovigilancia: <https://www.silanes.com.mx/importancia-farmacovigilancia.html>

Uppsala Monitoring Centre. (2018). *Members of the WHO Programme*. Recuperado el 11 de febrero de 2018, de Uppsala Monitoring Centre: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>

10. Anexos

A. Abreviaturas

Abreviatura	Significado
CEFV	Centro Estatal de Farmacovigilancia
CEMAR	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
CICFV	Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia
CIFV	Centro Institucional de Farmacovigilancia
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences)
CIS	Centro Integral de Servicios
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DOF	Diario Oficial de la Federación
EA	Evento Adverso
EC	Estudio Clínico
ESAVI	Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización
ETAV	Evento Temporalmente Asociado a la Vacunación (ahora denominado ESAVI)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)
FV	Farmacovigilancia
IPPA	Información Para Prescribir Amplia
IQF	Industria Química Farmacéutica
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAC	Pacientes/consumidores
PMR	Plan de Manejo de Riesgos
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
PPFV	Programa Permanente de Farmacovigilancia
PS	Profesional de la Salud
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
RPS	Reporte Periódico de Seguridad
RS	Registro Sanitario
RSEC	Reporte de Seguridad de Estudio Clínico
SNS	Sistema Nacional de Salud
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa de Medicamentos
TRS	Titular de Registro Sanitario
UFV	Unidad de Farmacovigilancia
UFVH	Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria

B. Países miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos y países asociados que están en las primeras etapas del establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia para ser miembros de pleno derecho.

Tabla 17 130 países miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos y año oficial de unión.

País	Año	País	Año	País	Año	País	Año	País	Año
<i>Países miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos</i>									
Afganistán	2016	Chad	2017	Fiyi	1999	Maldivas	2016	Rumania	1976
Alemania	1968	Chile	1996	Ghana	2001	Malí	2011	Rusia	1998
Andorra	2008	China	1998	Grecia	1990	Malta	2004	Senegal	2009
Angola	2013	Chipre	2000	Guatemala	2002	Marruecos	1992	Serbia	2000
Arabia Saudita	2009	Colombia	2004	Guinea	2013	Mauricio	2014	Sierra Leona	2008
Argentina	1994	Congo	2010	Hungría	1990	México	1999	Singapur	1993
Armenia	2001	Corea	1992	Islandia	1990	Montenegro	2009	Sri Lanka	2000
Australia	1968	Costa Rica	1991	India	1998	Mozambique	2005	Sudáfrica	1992

País	Año	País	Año	País	Año	País	Año	País	Año
Azerbaiyán	2018	Costa de Marfil	2010	Indonesia	1990	Namibia	2008	Sudán	2008
Austria	1991	Croacia	1992	Irán	1998	Nepal	2006	Suecia	1968
Bangladesh	2014	Cuba	1994	Iraq	2010	Níger	2012	Suiza	1991
Barbados	2008	Dinamarca	1971	Irlanda	1968	Nigeria	2004	Surinam	2007
Bélgica	1977	Ecuador	2017	Israel	1978	Noruega	1971	Swazilandia	2015
Benín	2011	El Salvador	2017	Italia	1975	Nueva Zelanda	1968	Tanzania	1993
Bielorrusia	2006	Emiratos Árabes Unidos	2013	Jamaica	2012	Omán	1995	Tailandia	1984
Bolivia	2013	Egipto	2001	Japón	1972	Países Bajos	1968	Togo	2007
Botsuana	2009	Eritrea	2012	Jordania	2002	Panamá	2016	Túnez	1993
Brasil	2001	Eslovaquia	1993	Kasajistán	2008	Paraguay	2018	Turquía	1987
Brunei Darussalam	2005	Eslovenia	2010	Kenia	2010	Perú	2002	Ucrania	2002

País	Año	País	Año	País	Año	País	Año	País	Año
Bulgaria	1975	España	1984	Kirguistán	2003	Polonia	1972	Uganda	2007
Burkina Faso	2010	Estados Unidos	1968	Letonia	2002	Portugal	1993	Uruguay	2001
Bután	2014	Estonia	1998	Liberia	2013	Reino Unido	1968	Uzbekistán	2006
Cabo Verde	2012	Etiopía	2008	Lituania	2005	República Checa	1992	Venezuela	1995
Camboya	2012	Filipinas	1995	Macedonia	2000	República Democrática Popular de Laos	2015	Vietnam	1999
Camerún	2010	Finlandia	1974	Madagascar	2009	República de Moldavia	2003	Zambia	2010
Canadá	1968	Francia	1986	Malasia	1990	Ruanda	2013	Zimbabue	1998

NOTA: Los diez países miembros fundadores del Programa de la OMS en 1968 fueron Australia, Canadá, Checoslovaquia, República Federal de Alemania, Irlanda, Países Bajos, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos. Tomada, traducida y adaptada de: (Uppsala Monitoring Centre, 2018)

Tabla 18 26 países asociados que están en las primeras etapas del establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia para ser miembros de pleno derecho.

Países asociados que están en las primeras etapas del establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia para ser miembros de pleno derecho

Albania	Baréin	Gambia	Haití	Montserrat	San Cristóbal y Nieves	Tayiskitán
Anguila	Bosnia y Herzegovina	Georgia	Islas Vírgenes Británicas	Pakistán	San Vicente y las Granadinas	Zanzíbar
Antigua y Barbuda	Burundi	Granada	Malawi	Papúa Nueva Guinea	Santa Lucía	
Argelia	Dominica	Guinea-Bisáu	Mongolia	Qatar	Siría	

Tomado, traducido y adaptado de: (Uppsala Monitoring Centre, 2018)

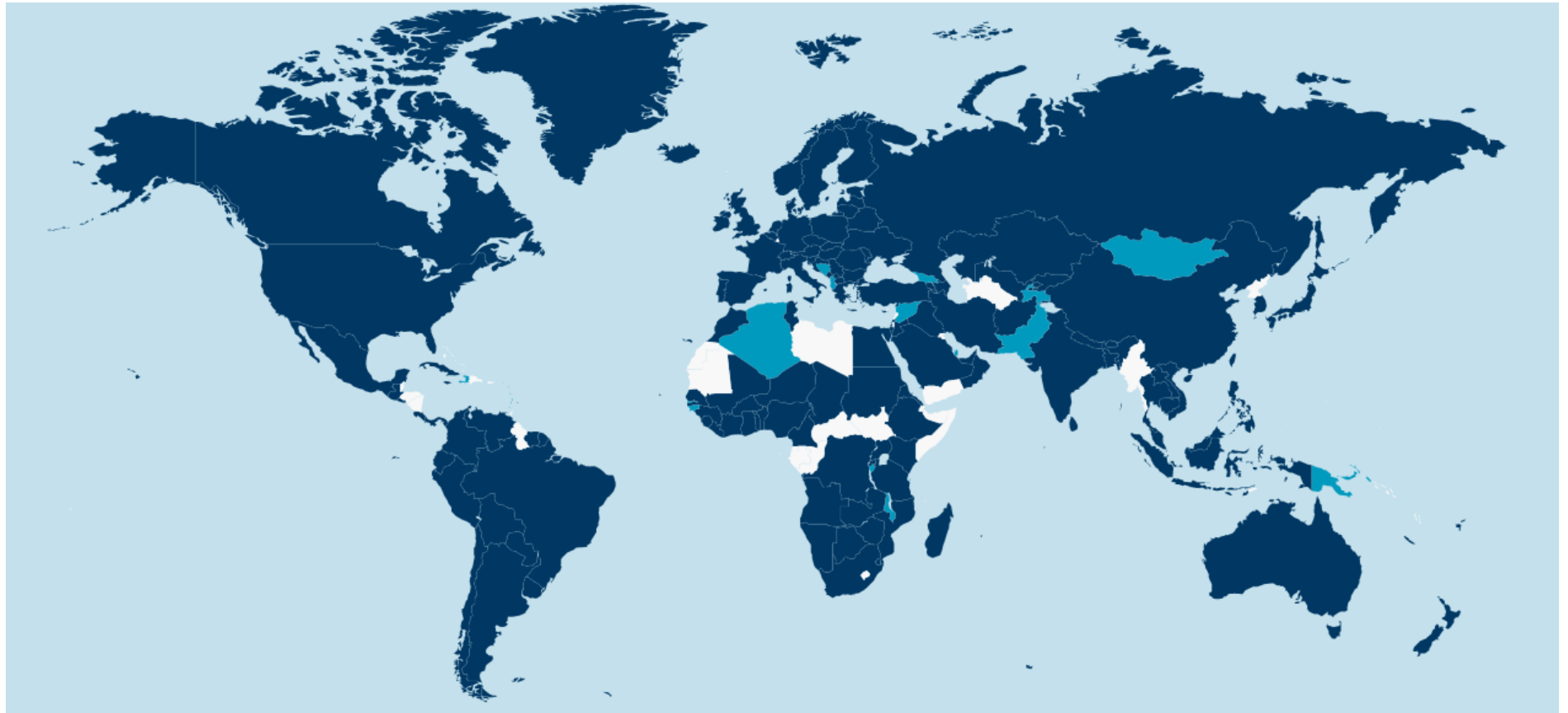


Imagen 17 Mapa mundial en el que se encuentran en azul oscuro todos los países miembros del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos

Azul oscuro: países de pleno derecho; Azul claro: países asociados que están en las primeras etapas del establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia para ser miembros de pleno derecho; blanco: países que no son miembros. Tomada de: (Uppsala Monitoring Centre, 2018)

C. Tablas con métodos para evaluar la causalidad de RAMs

Tabla 19 Métodos publicados para la evaluación de la causalidad de reacciones adversas a medicamentos (RAMs): criterio para asignar causalidad

Autor	Ti / R temp	Exp prev / inf med	Cand etio alter	Niv del med / Evid SD	Adm	Susp	Readm	Resp al med	Conf prueb lab	Med conc	Ant epidem / inf clínica	Caract /mec de RAM	Ot fac
Juicio del experto o Introspección global													
Wilholm	X	X	X	X			X	X		X			
OMS y Centro de Monitoreo de Uppsala	X			X			X		X				X
Algoritmos													
Karch y Lasagna	X	X	X			X	X						
Dangoumau et. al.			X	X		X	X	X					
Kramer et. al.	X		X	X	X		X	X					
Blanc et. al.	X				X				X				
Emanuelli y Sacchetti	X	X	X		X		X	X					

Autor	Ti / R temp	Exp prev / inf med	Cand etio alter	Niv del med / Evid SD	Adm	Susp	Readm	Resp al med	Conf prueb lab	Med conc	Ant epidem / inf clínica	Caract /mec de RAM	Ot fac
Naranjo et. al.		X	X		X		X	X	X				
Jones		X		X			X	X					
Evreux et. al.	X	X	X			X							
Kitaguchi et. al.	X		X			X		X					
Lagier et. al.				X	X	X	X	X	X		X	X	X
Cornelli	X			X			X	X		X			
Stephens			X	X			X	X	X	X			
Venulet et. al.		X		X		X	X			X			X
Loupi et. al.	X	X	X										
Stricker et. al.		X		X					X				
Hoskins y Mannino	X				X	X	X				X	X	

Autor	Ti / R temp	Exp prev / inf med	Cand etio alter	Niv del med / Evid SD	Adm	Susp	Readm	Resp al med	Conf prueb lab	Med conc	Ant epidem / inf clínica	Caract /mec de RAM	Ot fac
Hsu y Stoll		X		X			X	X					
Maria y Victorino	X	X	X	X				X	X			X	
Koh y Shu	X		X	X	X		X						
Horn et. al.	X	X	X			X	X	X	X		X	X	X
Métodos probabilísticos / enfoques bayesianos													
Marshford	X								X				X

Ti/R temp = tiempo de inicio/relación temporal; Exp prev/Inf med = exposición previa/información del medicamento; Cand etio alter = candidatos etiológicos alternativos; Niv del med/evid SD = nivel del medicamento/evidencia de sobredosis; Adm = administración; Susp = suspensión; Readm = readministración; Resp al med = respuesta al medicamento; Conf prueb lab = confirmado por pruebas de laboratorio; Med conc = medicamentos concomitantes; Ant epidem/inf clínica = antecedente epidemiológico/ información clínica; Caract/mec de RAM = características/mecanismos de RAM; Ot fac = otros factores. Tomada, adaptada y traducida de: (Agbabiaka, Savovic, & Ernst, 2008)

Tabla 20 Métodos publicados para la evaluación de la causalidad de reacciones adversas a medicamentos: categorías de causalidad

Autor	Prob/pos	Caus	Def	Pos	Coinc	Excl	Inclas/condic	Dud	Rem/impos	No eval/inclas	Cierto	No rel	Neg
Juicio del experto o introspección global													
Wilholm ^a	X			X					X	X			
OMS y Centro de Monitoreo de Uppsala	X			X			X		X	X	X		
Algoritmos													
Karch y Lasagna	X		X	X			X						X
Dangoumau et. al.	X			X				X					
Kramer et. al.	X		X	X					X				X
Blanc et. al.	X			X	X			X			X		
Emanueli y Sacchetti	X		X	X		X		X					
Naranjo et. al.	X		X	X				X					
Jones	X			X					X				

Autor	Prob/pos	Caus	Def	Pos	Coinc	Excl	Inclas/condic	Dud	Rem/impos	No eval/inclas	Cierto	No rel	Neg
Evreux et. al.								X			X		X
Kitaguchi et. al.	X		X	X					X				
Lagier et. al. ^b													
Comelli	X		X	X				X		X			
Stephens	X			X					X		X		
Venulet et. al.	X		X	X						X		X	
Loupi et. al.								X			X		
Stricker et. al.	X		X	X		X			X			X	
Hoskins y Mannino ^b													
Hsu y Stoll	X		X	X									
Maria y Victorino	X		X	X		X			X				
Koh y Shu	X		X	X					X				

Autor	Prob/pos	Caus	Def	Pos	Coinc	Excl	Inclas/condic	Dud	Rem/impos	No eval/inclas	Cierto	No rel	Neg
Hom et. al.	X			X				X					
Métodos probabilísticos / enfoques bayesianos													
Marshford	X			X		X			X			X	

^a Eventos fueron clasificados en una de dos categorías: “probable/posible o posible” y “remoto, no posible o inaccesible/inclasificable”. ^b Categorías de causalidad no indicadas.
 Prob/pos = probable/posible; Caus = causante; Def = definitivo; Pos = posible; Coinc = coincidente; Excl = excluido; Inclas/condic = inclasificable/condicional; Dud = dudoso; Rem/impos = remoto/imposible;
 No eval/inclas; no evaluable/inclasificable; No rel = no relacionado; Neg = negativo. Tomada, adaptada y traducida de: (Agbabiaka, Savovic, & Ernst, 2008)