



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**EVOLUCIÓN DE LA NOTIFICACIÓN DE EVENTOS
ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EN
MÉXICO**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:
FRIDA LAGAR QUINTO**

ASESOR: JESSICA LILIANA VARGAS NERI



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

AÑO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE**

VOCAL: **Profesor: DAVID BRAVO LEAL**

SECRETARIO: **Profesor: JESSICA LILIANA VARGAS NERI**

1er. SUPLENTE: **Profesor: CARLOS ALBERTO ALVAREZ LIMON**

2° SUPLENTE: **Profesor: ARELI CRUZ TRUJILLO**

ASESOR DEL TEMA: JESSICA LILIANA VARGAS NERI

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): FRIDA LAGAR QUINTO

(nombre (s) y firma (s))

AGRADECIMIENTOS & DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi madre, María Elena Quinto Flores, quien me ha apoyado siempre en cada paso de mi vida. Muchas gracias, mamá por todo el esfuerzo y cariño que me has dado. Te amo.

Agradezco también el apoyo de mi padre, Alfredo Lagar González, que siempre encuentra una manera de alegrarme con su carisma.

A mi hermano, Sebastián Lagar Quinto, por su compañía y amistad toda la vida, en buenos y malos momentos, por ratos de estrés y de risa. Agradecimientos especiales por ayudarme en los trámites.

Agradezco a las personas que se han cruzado en mi camino y han dejado en mi un impacto positivo durante la carrera y durante la vida profesional, a todos esos seres humanos que han creído en mí, que me han enseñado las cosas que saben, me han acompañado y querido. Mi novio, mis amigos, compañeros de trabajo, colegas, jefes, profesores. Muchas gracias.

*Señor, concédeme serenidad para aceptar todo aquello que no puedo cambiar,
fortaleza para cambiar lo que soy capaz de cambiar, y sabiduría para entender la
diferencia.*

Índice

Índice.....	1
Abreviaturas	2
Índice figuras	4
Índice tablas	4
I. Introducción	5
II. Metodología de la búsqueda de información.....	8
III. Institución de la farmacovigilancia.....	9
IV. Manejo de notificaciones individuales.....	11
1. Procesamiento de casos individuales.....	13
2. Participación de los integrantes de la farmacovigilancia.....	15
V. Evolución de la notificación en el ámbito internacional	18
1. Tarjeta Amarilla	18
2. Formato CIOMS I	19
3. Formato MedWatch.....	20
VI. Transmisiones electrónicas entre bases de datos	21
1. Armonización de la transmisión electrónica.....	21
2. Formato XML	23
VII. Sistemas electrónicos de notificación y bases de datos internacionales.....	26
1. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS).....	26
2. EudraVigilance.....	27
3. VigiBase.....	28
VIII. Sistema de Farmacovigilancia en México.....	33
1. Lineamientos nacionales para la notificación de eventos adversos.....	33
2. Instauración del Sistema de Farmacovigilancia.....	34
VIII. Evolución de los formatos de notificación en México	38
1. Método de notificación tradicional	39
2. NotiReporta.....	40
3. VigiFlow y e-Reporting	44
IX. Análisis.....	50
X. Conclusión	52
XI. Referencias	53

Abreviaturas

CEFV	Centros Estatales de Farmacovigilancia
CEMAR	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
CEMAR	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos Sanitarios
CHM	Commission on Human Medicines
CICFV	Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia
CIFV	Centros Institucionales de Farmacovigilancia
CIOMS	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
CONACyT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
DTD	Documento Tipo Definición
EA	Evento Adverso
EMA	European Medicines Agency
EU	Estados Unidos
EVDAS	EudraVigilance Data Analysis System
EVDBMS	EudraVigilance Database Management System
EVWEB	EudraVigilance Web Reporting Application
EWG	Expert Working Group
FAERS	Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System
FDA	Food and Drug Administration Adverse
HL7	Health Level Seven
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICSR	Individual Case Safety Report
INTDIS	International Drug Information System
IQF	Industria Químico-Farmacéutica
ISO	International Organization for Standards
LGS	Ley General de Salud
LLT	Low level term

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NOM	Norma Oficial Mexicana
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PIDM	Programa para el Monitoreo Internacional de Medicamentos
PPFV	Programa Permanente de Farmacovigilancia
PT	Preferred term
SDOs	Standard Development Organizations
SFS	Sistema Federal Sanitario
SGML	Standard Generalised Markup Language
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento
SRP	Safety Reporting Portal
SWEDIS	Swedish Drug Information System
UE	Unión Europea
UFV	Unidade de Farmacovigilancia
UMC	Uppsala Monitoring Centre
XML	eXtensible Markup Language

Índice figuras

<i>Figura 1.</i> Flujo de la información durante el procesamiento de las notificaciones individuales de casos.....	13
<i>Figura 2.</i> Vías de las actividades de la farmacovigilancia.....	16
<i>Figura 3.</i> Incremento de notificaciones almacenadas en FAERS hasta junio de 2021.	26
<i>Figura 4.</i> Relación entre los sistemas de farmacovigilancia locales y globales	28
<i>Figura 5.</i> Relación entre los sistemas locales y globales.	31
<i>Figura 6.</i> Número de notificaciones reportadas por año al CNFV entre 1995 y 2015.	37
<i>Figura 7.</i> Integrantes de la farmacovigilancia en México.....	38
<i>Figura 8.</i> Vistas de la Base de datos del CNFV	39
<i>Figura 9.</i> Ejemplo de búsqueda de un término en MedDRA en NotiReporta.....	41
<i>Figura 10.</i> Códigos Manuales para trazabilidad en México	42
<i>Figura 11.</i> Comparación de los sistemas electrónicos de notificación de EU y UE con México.	43
<i>Figura 12.</i> Evolución de los métodos de notificación en México.....	44
<i>Figura 13.</i> Flujo actual del sistema de notificación en México.	47
<i>Figura 14.</i> Número de notificaciones recibidas por el CNFV hasta mayo 2021.	49

Índice tablas

<i>Tabla 1.</i> Sistemas, herramientas analíticas y métodos de evaluación del UMC	31
<i>Tabla 2.</i> Medios de notificación en Farmacovigilancia.	48

I. Introducción

A lo largo de la historia, numerosos hechos han subrayado la importancia del monitoreo constante de la seguridad de los medicamentos. Con cada nuevo acontecimiento relacionado con la seguridad de los medicamentos se ha ido moldeando la farmacovigilancia, sus procesos y requerimientos regulatorios, en el mundo.

La farmacovigilancia de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y la prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema que esté relacionado al medicamento.

Un Evento Adverso (EA) es considerado a nivel internacional por la guía E2A de la *International Council for Harmonization (ICH)* como cualquier acontecimiento indeseado en un paciente o sujeto de investigación clínica cuando se le administra un producto farmacéutico y no necesariamente tiene una relación causal con este (8). En el territorio mexicano, la Norma Oficial Mexicana (NOM) en materia de farmacovigilancia, define a un EA como “cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo”(9). De estas definiciones es importante notar que la definición de la ICH abarca tanto a los pacientes como a los sujetos de investigación, mientras que la de la NOM acota la definición a los sujetos de investigación. Ambas definiciones coinciden en que no hay necesariamente una relación causal con el medicamento.

En México existe el concepto de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM), que se refiere a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos. Una SRAM por ende tampoco tiene una relación causal con el medicamento ni está acotada a que la experimenten sujetos de investigación.

Una SRAM o un EA se convierte en una Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) cuando, posterior a una evaluación pertinente, se determine que hay una

relación causal entre el evento y el medicamento al menos probable y no descartable. En este trabajo se hace referencia a la notificación de eventos adversos, contemplando que el ejercicio de la farmacovigilancia requiere de la notificación de cualquier sospecha de evento relacionado con la seguridad de los medicamentos a pesar de que no poseer una evaluación causal.

La notificación o reporte de un caso individual o *Individual Case Safety Report* (ICSR) es el componente principal de la farmacovigilancia. Es el formato y el contenido mediante el cual se reporta una o varias sospechas de reacciones adversas a un medicamento que ocurren en un paciente en un determinado momento. Debe contener un reportero identificable, un paciente identificable, al menos una sospecha de reacción adversa y un producto medicinal. (EMA, 2017).

Toda la información recabada de manera sistemática sobre la seguridad de los medicamentos es almacenada en bases de datos, que son repositorios de toda la información relacionada con la seguridad de los medicamentos (10). Las notificaciones de casos individuales se van resguardando en bases de datos, para posteriormente ser agrupadas y generar reportes agregados, hacer análisis de datos y detectar señales. Una señal es una hipótesis de un potencial riesgo que representa un medicamento con datos y argumentos que la respalden. Toda esta información contribuye al análisis de beneficio-riesgo y a la toma de decisiones o acciones que minimicen los riesgos para la población (10).

En todos los sistemas de farmacovigilancia del mundo hay varias entidades involucradas que trabajan conjuntamente para la recolección de información sobre la seguridad de medicamentos y su monitoreo constante. Las agencias regulatorias de cada país tienen un papel muy importante en todo este proceso, ya que forman parte de un programa de monitoreo mundial y son ellas quienes dictan las pautas para la notificación y el manejo de la información de seguridad generada.

Los procesos y regulaciones de la farmacovigilancia han ido reforzando con el paso de los años y en respuesta a diversos acontecimientos que comprometieron en su momento la seguridad de los pacientes. Hoy en día, la farmacovigilancia es un área regulada, sistemática, con guías de trabajo armonizadas a nivel

internacional, que cuenta con sistemas validados y que está bajo constante revisión y evolución.

El objetivo de este trabajo es hacer una recapitulación de la evolución de los sistemas de notificación en México desde los inicios de la farmacovigilancia nacional, comparándola con la de otras regiones y abordando las mejoras internacionales, para evidenciar los avances que se han tenido en el país en materia de farmacovigilancia.

II. Metodología de la búsqueda de información.

Este trabajo parte de una perspectiva general, desde qué es una notificación, que información debe contener, cómo se procesa esta información, que formatos y sistemas se utilizaban y se utilizan en la actualidad en otras regiones (acotado a Estados Unidos, la Unión Europea y el Centro de Monitoreo Internacional) hasta la perspectiva de México, sus lineamientos para las notificaciones, los formatos que han existido y los cambios que se han implementado.

Para recabar artículos de revisión se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

(Pharmacovigilance OR “Drug safety”) AND (Process OR overview OR workflow or “case management”)

Adicionalmente, se revisaron guías y documentos de carácter normativo internacional y nacional de organizaciones e instituciones como:

- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- Food and Drugs Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

Así como búsquedas en *Google scholar* y *Uppsala Reports* utilizando las palabras clave: Pharmacovigilance, Electronic reporting system, Mexico, COFEPRIS.

III. Institución de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia vio sus primeros orígenes mediante cartas y escritos que los médicos publicaban en revistas médicas para dar a conocer sus observaciones en casos clínicos. Fue hace más de 170 años cuando el 29 de enero de 1848 una niña inglesa muriera después de recibir cloroformo como anestésico. Su caso fue investigado, pero fue imposible determinar qué fue lo que provocó su muerte, probablemente una arritmia letal o una aspiración pulmonar (11)

Se dieron a conocer más casos de otras muertes y se alzaron alertas respecto a la seguridad de la anestesia y como resultado la publicación *The Lancet* estableció una comisión que se encargaría de incentivar a los médicos ingleses a reportar muertes causadas por anestesia (cuyos resultados fueron publicados en la revista en el año de 1893).

A lo largo de los años siguieron ocurriendo otros casos similares de muertes relacionadas con el uso de medicamentos que en aquellos tiempos no estaban debidamente regulados y no cumplían con estándares de calidad y seguridad requeridos para el consumo humano. Progresivamente se fueron presentando situaciones que precisaban legislaciones más exigentes en cuestiones de calidad y seguridad de medicamentos (11).

Sin embargo, no fue sino hasta 1961 que la farmacovigilancia tomó gran relevancia tras lo ocurrido con la talidomida, que fue lanzada a finales de los 50's como un sedativo no adictivo y no barbitúrico. Se descubrió que también era efectiva como antiemético, por lo que comenzó a utilizarse como tratamiento para las náuseas matutinas de las mujeres embarazadas. Fue distribuida y comercializada en 46 países del mundo y se convirtió en uno de los fármacos más vendidos. La administración de este fármaco en mujeres gestantes provocó que alrededor de 10,000 niños nacieran con severas malformaciones. (12)

Poco después de la aparición y comercialización de la talidomida, comenzaron a surgir reportes de pacientes que desarrollaron neuropatía periférica después de tomar el fármaco. Comenzaron a salir a la luz también reportes de defectos de nacimiento severos, que afectaban múltiples sistemas del cuerpo y que

inicialmente se consideraron no relacionados con la talidomida (12), hasta 1961 cuando el doctor australiano Mc. Bride escribió una carta al editor de *The Lancet*, en la cual sugería una posible conexión entre la malformación congénita de los bebés y el fármaco, pues había observado un aumento de malformaciones congénitas de hasta un 20% en mujeres que habían tomado talidomida durante el embarazo. Al mismo tiempo, durante una Convención Pediátrica en Alemania, el Dr. Lenz también sugirió una correlación entre las malformaciones y la talidomida y sus sospechas fueron publicadas en la revista alemana *Welt am Sonntag* en 1962 (11).

Adicionalmente, se incrementó el número de reportes de abortos durante este mismo periodo. Consecuentemente la Talidomida fue prohibida en Reino Unido en noviembre de 1961 y para 1962 estaba prohibida del resto del mundo.

En Estados Unidos, la talidomida no fue aprobada para su uso entre 1957 y 1962, a pesar de la presión para hacerlo, pues la doctora Frances Kelsey, de la FDA, quien era responsable por la aprobación del medicamento, tenía fuertes dudas acerca de su seguridad (12).

Este suceso es un precedente histórico muy importante que resaltó la importancia de vigilar exhaustivamente la seguridad de los medicamentos. A partir de este momento hubo cambios muy importantes en el sistema de farmacovigilancia, el cual comenzó a sentar sus bases para el monitoreo constante y la notificación sistemática, organizada y regulada.

En 1968 la OMS instituyó el programa internacional para el monitoreo de medicamentos con 10 países miembros durante la fase piloto. Este programa fue nombrado el Programa para el Monitoreo Internacional de Medicamentos (PIDM).

Posteriormente, en 1970 la asamblea de la OMS evaluó dicha fase piloto y decidió aprobar el inicio de la primera fase operativa del programa, en la que se elaboraron y adoptaron métodos para registrar, procesar, almacenar y recuperar las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Para tal fin, se elaboró un formato de reporte, así como la terminología para codificar las

reacciones adversas y un sistema para recopilar la información sobre los medicamentos (11).

En 1978 se estableció el centro colaborador de la OMS, *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), para apoyar al programa de vigilancia. En ese momento se estaba considerando la posibilidad de discontinuar el programa por falta de recursos. Sin embargo, el gobierno de Suecia ofreció asumir los costos de operación y por este motivo, las actividades operativas del programa de vigilancia fueron trasladadas a Uppsala, Suecia(3). Una vez establecido el programa en Suecia, se diseñó una base de datos (VigiBase) y la metodología para la detección de señales. Actualmente, muchos países envían extractos de sus bases de datos de notificaciones espontáneas de eventos adversos al UMC (13).

En un inicio cada país había establecido comités y lineamientos para la vigilancia de la seguridad de los medicamentos que no estaban armonizados y dificultaban el intercambio de información. Alrededor de 1980 Europa inició con la armonización de los requerimientos regulatorios en su territorio y en 1989 Europa, Japón y Estados Unidos estaban iniciando la planeación de una armonización internacional. En abril de 1990 se creó la ICH, con el objetivo de coordinar las actividades regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos, en consulta con las asociaciones farmacéuticas de dichas regiones. La ICH ha generado una serie de grupos de trabajos enfocados en guías con el propósito de la estandarización de los procesos en farmacovigilancia. Estas guías carecen de valor legal, son adoptadas más bien como recomendaciones para las buenas prácticas, sin embargo, son usadas constante mente como referente a nivel nacional e internacional(14).

IV. Manejo de notificaciones individuales

La notificación de eventos adversos ha sido durante décadas la fuente de información más importante para monitorear la seguridad de los medicamentos, abordaje adoptado por las autoridades regulatorias para la detección de señales a nivel global (7).

Una notificación debe de cumplir con cierta información necesaria para un adecuado procesamiento de los casos y posterior análisis de los datos recabados. Al informar

un evento adverso, como regla general, se debe hacer un esfuerzo para proporcionar los siguientes 4 datos mínimos: detalles del paciente (edad y género), información sobre el reportero, información sobre el producto sospechoso y la descripción de un evento adverso.

Además de tener un paciente identificable, otra información adicional deseable para una evaluación exhaustiva es el historial médico del paciente y/o los medicamentos concomitantes, así como las fechas de tratamiento con el medicamento sospechoso, su dosis, vía de administración y forma farmacéutica. En la medida de lo posible, idealmente, la narrativa del caso debería incluir la cronología del evento en relación con el uso del medicamento, una descripción precisa del evento, resultado tras la interrupción del medicamento o su reintroducción y el desenlace del evento. Sin embargo, la falta de este detalle no es limitante para la notificación. Tener un reportero identificable permite hacer intentos por obtener más información y detalles del caso en caso de ser necesario, respetando siempre las políticas de privacidad y de protección de datos (15).

Existen distintas actividades que permiten recolectar notificaciones con información valiosa sobre la seguridad de los medicamentos, como, estudios clínicos, los reportes voluntarios y mandatorios de sistemas internos de hospitales, el sistema de salud, reportes de los pacientes mismos y sus familiares, revisiones documentales, incluyendo artículos, expedientes de los pacientes, documentos medicolegales, certificados de defunción, quejas de calidad y reportes a través de las redes sociales, monitoreo del progreso de los pacientes, entre otras.

Toda esta información tiene que ser recolectada y reportada en tiempo y forma para su análisis. La finalidad de recolectar sistemáticamente las notificaciones (manejo de casos) es tener datos que permitan identificar reacciones adversas y centrarse en el análisis de un subconjunto de ellas para detectar potenciales riesgos (gestión de señales), determinar posibles causas raíz y hacer un análisis de los beneficios y riesgos (gestión de beneficio-riesgo). Estas son las tres actividades fundamentales para el manejo de la información en farmacovigilancia: manejo de casos, gestión de señales y gestión de beneficio-riesgo (10).

1. Procesamiento de casos individuales

El flujo de la información de una notificación en farmacovigilancia y la manera en que estas tres actividades se relacionan está representado en la Figura 1. Resulta útil ver el proceso desde la perspectiva de un sistema, con sus elementos básicos: entrada, procesamiento y salida de información de información. En el centro de este sistema, se encuentra la base de datos, que es el repositorio donde se almacena toda la información relacionada con la seguridad de los medicamentos, las notificaciones de casos individuales. Las bases de datos han evolucionado de hojas de cálculo organizadas manualmente a softwares electrónicos especializados y funcionales. Tanto las industrias privadas como las agencias regulatorias mantienen bases de datos masivas con los reportes de eventos adversos de los medicamentos aprobados para su uso bajo su jurisdicción.

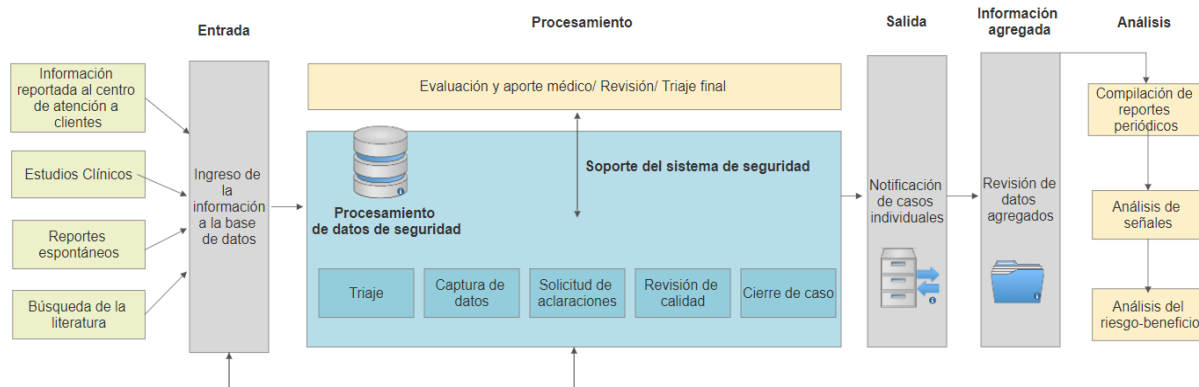


Figura 1. Flujo de la información durante el procesamiento de las notificaciones individuales de casos. Visión general de los pasos que forman parte de la gestión de la información de seguridad recopilada.

Estas bases de datos son alimentadas con a través del manejo de casos, un proceso que abarca las etapas descritas a continuación:

1. Ingreso de la información, donde se realizan actividades como la verificación de los criterios mínimos necesarios para el procesamiento de un caso válido, la búsqueda de duplicidad para determinar si el caso es inicial o seguimiento,

el triaje o priorización de los casos en función de los criterios de seriedad (o gravedad), la traducción de la información, entre otras actividades.

2. Procesamiento de la información, que incluye la evaluación médica y de causalidad del caso, la codificación de eventos y medicamentos de acuerdo con los lineamientos estandarizados utilizando diccionarios estructurados de términos médicos, como *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), se redacta una narrativa apropiada y estandarizada y, tras revisiones de calidad, la información es enviada al siguiente paso del proceso. Los casos pueden ser transmitidos en varios formatos, en los cuales se profundizará más adelante, y que pueden ser el formato CIOMS-I, el formato MedWatch 3500A o formatos electrónicos basados en XML conocidos como E2B.
3. Sometimiento de la información, que se refiere a la notificación de los casos a las autoridades sanitarias pertinentes, locales o globales, bajo los lineamientos que requieran. Este proceso puede ser automático o manual y en ocasiones, como en el caso de los países hispanos, requiere de la traducción de la información al idioma local.

El procesamiento de cada caso desde que se recibe la información, tiene varias etapas, muchas de ellas manuales, que son propensas a errores e ineficiencias operativas (16).

Los datos agregados y almacenados en bases de datos se analizan sistemáticamente para detectar señales. A medida que las bases de datos se han actualizado, las posibilidades de extraer de ellas información útil se ha expandido, permitiendo búsquedas más sofisticadas, que se han convertido en piezas clave del manejo de señales.

La información generada a partir del ejercicio de la notificación se utiliza para hacer una evaluación del beneficio-riesgo de un medicamento, que permita tomar acciones específicas de mitigación de riesgos (que pueden incluir la modificación del diseño de un ensayo clínico, cambios en el etiquetado propuesto, la

implementación de un plan de acción o la interrupción del desarrollo o del uso de un producto ya comercializado). (10)

2. Participación de los integrantes de la farmacovigilancia

Las actividades de la farmacovigilancia tienen impacto a diferentes niveles, las aportaciones y contribuciones de sus participantes se interconectan entre sí, con el fin último de contribuir a la protección y promoción de la salud pública (Figura 2).

Las autoridades sanitarias tienen un rol muy importante en la toma de decisiones y en la comunicación de la calidad, eficacia y seguridad de los productos que licencian para su uso. Las intervenciones regulatorias, como los retiros de productos farmacéuticos del mercado o las restricciones de uso que emiten las autoridades regulatorias conllevan a cambios terapéuticos, suspensiones de tratamiento y/o búsqueda de alternativas de tratamiento, pueden tener un gran impacto en los pacientes e implicaciones positivas o negativas en la salud pública, no previstas y/o no intencionadas al momento de la intervención (17). Por ello se deben de tomar acciones basadas en evidencias y un exhaustivo análisis del beneficio-riesgo que proporcionan los medicamentos. La única manera de obtener datos significativos de la seguridad de un medicamento es a través del reporte de eventos adversos (en cantidad y calidad suficientes) y teniendo sistemas robustos que permitan el manejo adecuado de la información(7).

Por su parte, los laboratorios productores o titulares del registro sanitario de un medicamento pueden, a través del monitoreo constante de su producto, conocer mejor el perfil de seguridad que tiene, establecer e implementar planes de manejo de riesgos en caso de identificar alguna señal de potencial riesgo a la población, lo cual les permite tanto cuidar de la seguridad de los pacientes, como cumplir con los requisitos regulatorios de cada país y continuar la comercialización del medicamento.

La comunidad profesional de la salud también se ve beneficiada de la información que genera la farmacovigilancia, proporciona conocimiento nuevo sobre la respuesta de los pacientes ante determinadas circunstancias y permite tomar

medidas necesarias durante la práctica clínica, que minimicen los riesgos generando un cambio de conducta de los profesionales de la salud.

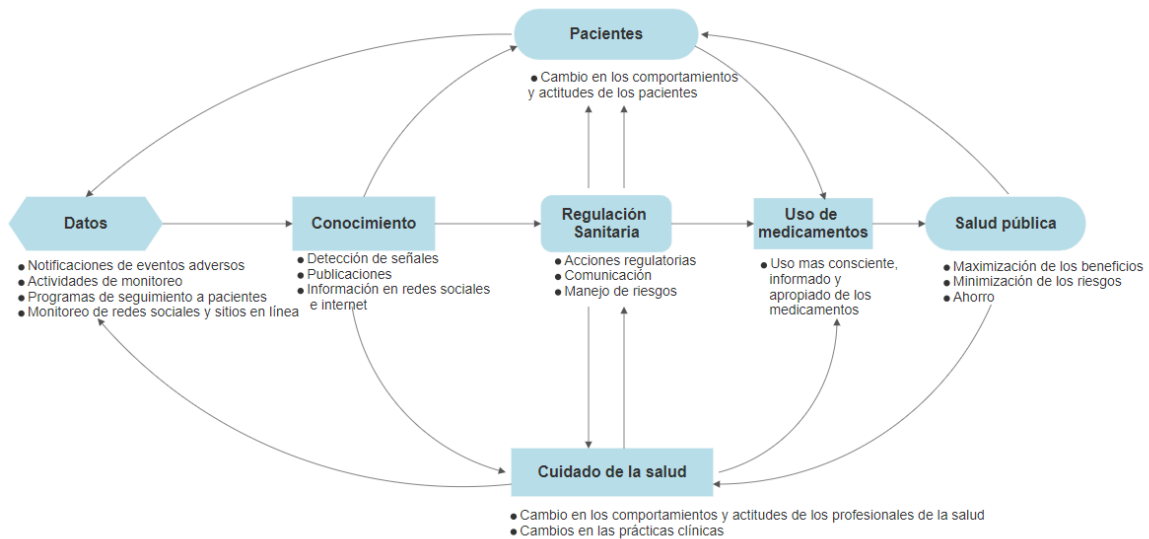


Figura 2. Vías de las actividades de la farmacovigilancia. Adaptado de Hunsel et. al, 2019. El diagrama muestra los puntos clave de la participación de cada miembro de la farmacovigilancia

Los pacientes también se ven impactados por la información generada a partir de la farmacovigilancia, proporcionándoles más información sobre la seguridad de los medicamentos que toman, las contraindicaciones que tienen, los riesgos-beneficios que conllevan. Idealmente, debería proporcionarles todos los aspectos necesarios para que ellos tengan más confianza y apego a su terapia, o en un momento dado, estén conscientes de los riesgos que conlleva un comportamiento inadecuado, una determinada terapia farmacológica, la suspensión o cambio de tratamiento, entre otros aspectos relevantes para su salud.

Los sistemas de farmacovigilancia varían alrededor del mundo. En muchos países los centros regionales de farmacovigilancia colectan y analizan eventos adversos relacionados con medicamentos y los envían a los centros nacionales de farmacovigilancia. También, la industria farmacéutica juega un papel importante en la recolección y transmisión de las notificaciones que reciben de consumidores, pacientes y profesionales de la salud. En sistemas de farmacovigilancia jóvenes, los

roles de los hospitales, universidades, instituciones de salud, agencias regulatorias y la industria pueden ser distintos de los roles que tienen estos mismos participantes en sistemas de farmacovigilancia más desarrollados. En países con un sistema altamente desarrollado, la industria farmacéutica juega un papel importante en la farmacovigilancia.

Sin embargo, a pesar de las diferencias que pueden tener los sistemas de farmacovigilancia, muchas veces enfrentan retos muy similares. Para afrontarlos, deben aprovechar oportunidades de mejora en cinco áreas relacionadas: involucrar al público en general, colaboraciones y asociaciones, incorporar tecnologías informáticas, adoptar un enfoque global y evaluar el impacto de los esfuerzos realizados (18).

V. Evolución de la notificación en el ámbito internacional

En la mayoría de los sistemas de notificación una agencia sanitaria nacional es responsable de recolectar las notificaciones de los profesionales de la salud, pacientes o consumidores, a quienes se les solicita llenar formatos diseñados para recabar la información relevante del evento. La industria farmacéutica debe enviar la información a la agencia sanitaria nacional, quien recompila la información, la revisa y analiza para posteriormente compartirla con el UMC. En caso de identificar un riesgo potencial, la agencia puede tomar las medidas necesarias (19).

Se han desarrollado formatos específicamente para la notificación. Los formatos son de una o dos páginas e incluyen campos para la captura la información necesaria para evaluar un reporte. En la mayoría de los casos, la ley garantiza la confidencialidad de los datos personales del paciente y del reportero. En los sistemas en línea, los formatos pueden ser inteligentes, en el sentido de que las respuestas proporcionadas van determinando las siguientes preguntas a contestar (13).

En las próximas páginas se abordarán de forma general algunos de los formatos de notificación en el mundo: el formato de Reino Unido (Tarjeta Amarilla), el formato CIOMS-I y el formato de Estados Unidos (MedWatch). Todos ellos iniciaron en papel, pero con el avance de la tecnología han migrado a formatos digitales y plataformas en línea.

1. Tarjeta Amarilla

En 1964 se estructuró el esquema de la “*Yellow card*” o Tarjeta Amarilla, en respuesta al evento de la talidomida. Permite que profesionales de la salud, pacientes, cuidadores y consumidores reporten de manera voluntaria, además de los reportes de la industria farmacéutica. Se estableció para recolectar sospechas de reacciones adversas a medicamentos y proporcionar señales tempranas de posibles peligros o riesgos del uso de los medicamentos en el territorio de Reino Unido.

Actualmente, este sistema es manejado por la agencia *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) a través de la *Commission on Human Medicines* (CHM) y ha existido por más 5 décadas.

El esquema fue formado de manera que se apegara a los principios clave: espontaneidad y rapidez, definidos por Sir Derrick Dunlop, quien fue el fundador y director del comité de seguridad formado en Reino Unido tras lo ocurrido con la talidomida, el *Comitee on the Safety of the Medicines*. Las tarjetas amarillas se procesan rápidamente, de acuerdo con los tiempos establecidos en la legislación, asegurando la información de los reportes estará disponible tan pronto como sea posible para su inclusión en la detección de señales (20).

El sistema de la Tarjeta Amarilla fue el primer sistema de notificación. Inició con el formato siendo distribuido entre los profesionales de la salud para que lo llenaran y posteriormente lo enviaran por correo. Hoy en día existen diversas maneras para hacer un reporte a través de este sistema: la plataforma en línea(21), por teléfono al número de la *Yellow Card Hotline* o por correo convencional (22). Más recientemente se ha lanzado una aplicación para dispositivos móviles (21).

Una notificación hecha a través de la tarjeta amarilla se ingresa a la base de datos de MHRA, para su análisis estadístico para identificar señales(23).

2. Formato CIOMS I

En 1986 el *Council for International Organizations of Medical Sciences*, (CIOMS) puso en marcha su primer grupo de trabajo en materia de Farmacovigilancia, el *Working Group on International Reporting of Adverse Drug Reactions*. En la década de los 90's, el grupo de trabajo de CIOMS ideó un método de reporte para los fabricantes de los medicamentos sospechosos de eventos adversos que incluía definiciones estandarizadas, procedimientos y un formato conocido como Formato CIOMS-I.

Este formato fue más tarde la base para establecer muchos de los formularios de notificación nacionales. El formato CIOMS-I ha sido ampliamente usado desde su creación hasta la actualidad(24).

3. Formato MedWatch

En junio de 1994 se introdujo en Estados Unidos el sistema MedWatch. En su momento, el comisionado de la FDA publicó una carta en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA) explicando la necesidad que había de tener un sistema mejorado de reporte para medicamentos después de su aprobación y remarcó los cambios hechos para la creación de MedWatch. Enfatizó en el bajo porcentaje de reportes enviados a la FDA, tenía varias razones: la posibilidad de que los doctores no asociaran los desenlaces inesperados del tratamiento con el fármaco o el dispositivo y que en su lugar atribuyeran el evento a la enfermedad del paciente en sí, falta de entrenamiento entre el personal de la salud, el hecho de que la notificación de estos problemas a la FDA no se había arraigado tanto entre los profesionales médicos en los Estados Unidos como en el Reino Unido, y finalmente, que el proceso representaba mucho papeleo, volviéndolo tedioso(19).

El sistema de MedWatch se concibió para resolver estos problemas y facilitar la notificación de sospechas de eventos adversos. Se diseñó para recibir las notificaciones de sospechas de eventos adversos mandatorios para los fabricantes y voluntarios para los profesionales de la salud. El proceso de notificación se redujo a un formato de una sola página, idéntico para todos los productos regulados por la FDA (Formatos 3500 para profesionales de la salud, 3500B para pacientes y consumidores y 3500 A para la industria farmacéutica), excepto para vacunas, que se tratan por separado. Los médicos tienen la opción de reportar directamente a la FDA o a los laboratorios fabricantes.

A mediados de 1980 se estima que se reportaba un 1% de los eventos adversos en los Estados Unidos. Posterior a la introducción del sistema de MedWatch se incrementó considerablemente la cantidad de reportes alrededor de 5 veces (19).

Al igual que el formato de la Tarjeta Amarilla, el formato MedWatch inició siendo un formato en papel que se enviaba a la agencia regulatoria. En años posteriores tuvo un sitio web para la realización de reportes, monitoreo de las redes sociales y ha avanzado a la tecnología móvil (25).

VI. Transmisiones electrónicas entre bases de datos

Debido a los acuerdos nacionales e internacionales y las regulaciones de cada país, las notificaciones de casos individuales deben ser transmitidas entre diferentes entidades. La transmisión de dichas notificaciones inició en formatos en papel para posteriormente migrar a formatos electrónicos, normalmente por accesos en línea, copias físicas o transferencia de archivos. Sin embargo, no existía una armonización.

La transmisión electrónica de notificaciones facilita la transferencia de información de los reportes, que pueden ser directamente generados y procesados por sistemas diseñados para dicho fin y almacenados en bases de datos.

Para que la transmisión electrónica sea exitosa debe haber un acuerdo de elementos de datos comunes y en la definición sintáctica del mensaje electrónico (26). Sin una armonización, existe el riesgo de tener múltiples estándares de transmisión entre las distintas regiones y agencias sanitarias, lo cual llevaría a discrepancias que aumentarían la carga de trabajo más que reducirla. Además de dificultar las reconciliaciones de notificaciones a nivel mundial.

Un estándar armonizado ayudaría a estimular a los proveedores de tecnología a desarrollar herramientas adecuadas, listas para usarse que sean interoperables. Además, ayudaría a maximizar la compatibilidad de los datos. Esto ha llevado a las autoridades sanitarias y a la industria farmacéutica a avanzar en un estándar significativo y armonizado para el uso homogéneo de todas las instancias involucradas (27).

1. Armonización de la transmisión electrónica

En 1996 la ICH inició el desarrollo de una guía con el objetivo de estandarizar los elementos necesarios para la transmisión electrónica de reportes de casos individuales de todos los tipos, sin importar su fuente de origen y su destino final (28). En 1997 el grupo de trabajo ICH E2B EWG (*Expert Working Group*) publicó la guía conocida como *ICH E2B Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety*

Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSR).

Eventualmente, la necesidad de transmisión de altos volúmenes de información sobre los eventos adversos en el mundo entero de manera eficiente y automática ha llevado a varias revisiones de la guía E2B desde su implementación. Su primera revisión fue en el 2000 y posteriormente en 2001 fue renombrada como guía E2B (R2).

Otro grupo de trabajo experto de la ICH, el ICH M2 EWG, desarrolló en este periodo una definición de tipo de documento o DTD (documento tipo definición), que es una descripción de estructura y sintaxis de un documento XML o SGML cuya función básica es la descripción de la estructura de datos, para usar una estructura común y mantener la consistencia entre todos los documentos que utilicen el mismo DTD. Este documento fue denominado *Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification* (ICSR DTD version 2.1) para implementar las especificaciones de la guía E2B (R2) y fue adoptado formalmente en 2001. Desde entonces, la implementación de los sometimientos electrónicos de reportes de casos individuales basados en estas guías se extendió y generalizó por las regiones que adoptan las guías ICH (29).

Se reformó el grupo de trabajo ICH E2B EWG para una revisión de la guía E2B(R2) en 2004 y en mayo de 2005 se publicó la guía E2B (R3) para consulta pública. En este punto el comité directivo de ICH tomó la decisión crucial de trabajar en conjunto con otras organizaciones de desarrollo de estándares o *Standard Development Organizations* (SDOs) para permitir una interoperabilidad más amplia entre las comunidades reguladoras y de atención médica. E2B (R3) fue el primer tema en pasar por este proceso.

En años posteriores, el grupo de trabajo experto ICH EWG M2 inició el desarrollo colaborativo entre la ICH y otras SDOs, como la *International Organization for Standards* (ISO), la *Health Level Seven* (HL7) y el *European Committee for Standardization* para formar la iniciativa conjunta para la estandarización global de la informática de la salud. Esta iniciativa creó un estándar de transmisión de

notificaciones de sospechas de eventos adversos llamado “*ISO/HL7 27953:2011 Health informatics – Individual case safety reports (ICSRs) in Pharmacovigilance – Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR*”, que detalla los requerimientos de reporte para productos farmacéuticos humanos. Este estándar alcanzó el estatus de estándar internacional en noviembre de 2011 y fue publicado conjuntamente por la ISO y HL7(29). El estándar de mensaje ICH E2B (R3) está fundamentado en este estándar.

La guía ICH E2B (R3) detalla una forma de transmisión de mensajes electrónicos mejorada. El formato E2B (R3) representa una iteración de los reportes electrónicos, que han evolucionado de manera controlada durante más de una década (27).

2. Formato XML

Antes de la estandarización de la transmisión electrónica, la ICH había seleccionado el formato *Standard Generalised Markup Language* (SGML, ISO 8879:1980) como la alternativa preferencial, debido a que este era el estándar de facto para el intercambio de información. El SGML también admite caracteres multilingües, que son necesarios en todas las regiones ICH (27).

Sin embargo, el DTD basado en el formato SGML ya no era una solución óptima. Hoy en día el estándar actual de transmisiones electrónicas se basa en esquemas es el eXtensible Markup Language (XML).

El SGML es un estándar ISO diseñado para describir la estructura y el contenido de los documentos electrónicos con el propósito original de permitir el intercambio de documentos electrónicos entre entidades comerciales que necesitan tener la información disponible por periodos de tiempo prolongados (archivada). Este estándar sirve como base para el XML, el cual es más simple que el SGML, pero mantiene las partes más útiles del SGML.

El SGML requiere que los documentos estructurados hagan referencia un DTD específico para que sea válido. El DTD, como se mencionó anteriormente, es una herramienta usada para crear y describir el SGML o XML esperado. De manera

simple, un DTD especifica la sintaxis (los elementos, atributos, entidades y anotaciones) requeridos en un documento creado en SGML o XML.

Una vez que se crea un DTD y se escribe un documento basado en ese DTD, el documento se compara con el DTD. Esto se conoce como validación. Si el documento sigue las reglas enumeradas en el DTD, entonces se dice que el documento es válido. Los documentos SGML / XML que no siguen las reglas en sus DTD se clasifican como no válidos.

De esta manera, el DTD especifica la estructura y el formato requeridos de un documento en particular. El formato XML es más flexible que SGML porque permite el concepto de datos "bien formados", es decir, contenido que cumple con el vocabulario básico y los requisitos "gramaticales" de XML, pero no hace referencia a un DTD para un conjunto específico de atributos o lista de elementos requeridos.

El formato XML contiene un concepto adicional llamado esquema. Un esquema XML introduce tanto la capacidad de aplicar restricciones más complejas como la de tener más flexibilidad en datos bien formados.

En general, los DTDs funcionan bien cuando se aplican a documentos o información de s. El esquema XML funciona mejor con información intensiva en datos. Mientras que los DTDs representan dos cosas distintas al mismo tiempo (una gramática y un esquema), el XML no necesita "gramática" para acceder correctamente al contenido de la información transmitida porque su sintaxis es "fija".

Además, los esquemas XML se pueden manipular, almacenar e indexar, lo cual es una ventaja práctica (27). Otra ventaja del XML es que todos los analizadores de XML tienen "Unicode". Este es un estándar de codificación de caracteres y símbolos que los caracteriza con un nombre y un identificador numérico, con el propósito de facilitar el tratamiento informático, la transmisión y visualización de textos de los numerosos idiomas y técnicas. Básicamente, Unicode proporciona un código (un número) único a cada carácter. Por lo tanto, los caracteres se representan de manera abstracta mientras que la representación

visual (tamaño, forma, fuente o estilo) se deja a otras aplicaciones, como un navegador web o un procesador de textos. De esta manera, la traducción entre idiomas está integrada en el uso de XML. En cambio, los analizadores de SGML no poseían Unicode (27).

La ICH optó por adoptar el esquema XML para la transmisión electrónica de las notificaciones de eventos adversos dado que es el formato más adecuado para el propósito: el XML es portátil y no está patentado. Se puede usar para almacenar y compartir información electrónicamente entre plataformas. El esquema XML se utiliza para encapsular la información que se pasa entre dos sistemas informáticos que de otro modo no podrían comunicarse. Proporciona una “cubierta” común para la comunicación entre procesos (mensajería). Está respaldado por un estándar internacional y, por ende, seguirá siendo accesible (27).

Este método de transmisión electrónica mejora la capacidad de intercambiar información eficientemente sobre los eventos adversos, facilita la transferencia entre las organizaciones que la necesitan, permite que los mensajes entrantes se enruten y se procesen automáticamente, facilita la agregación de datos de seguridad para su análisis, y permite minimizar los recursos necesarios para las actividades de ingreso y reingreso de datos (27).

VII. Sistemas electrónicos de notificación y bases de datos internacionales

1. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)

En 1969 se implementó por primera vez la base de datos de la FDA, *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS), la cual permite la recolección, organización y análisis sistemático de la información proporcionada a través de las notificaciones. MedWatch hoy en día es el sistema de información de seguridad y programa de notificación que interactúa con FAERS, permitiendo que los profesionales de la salud o pacientes reporten voluntariamente. Para ello, MedWatch utiliza formatos de notificación específicos para cada reportante (7). Los formatos se pueden llenar en línea o se pueden llenar en el formato y enviar a través de email o fax a la FDA. (30)

Para las notificaciones que provienen de la industria, desde el 2000 la FDA ha aceptado las transmisiones electrónicas E2B en formato XML, para compartir información directamente entre bases de datos. En caso de que no se tenga la capacidad de transmitir directamente entre bases de datos, se pueden someter casos a través de un portal en línea conocido como *Safety Reporting Portal* (SRP). Se requiere una cuenta registrada en este portal para poder notificar casos y que estos ingresen al FAERS de la FDA (31).

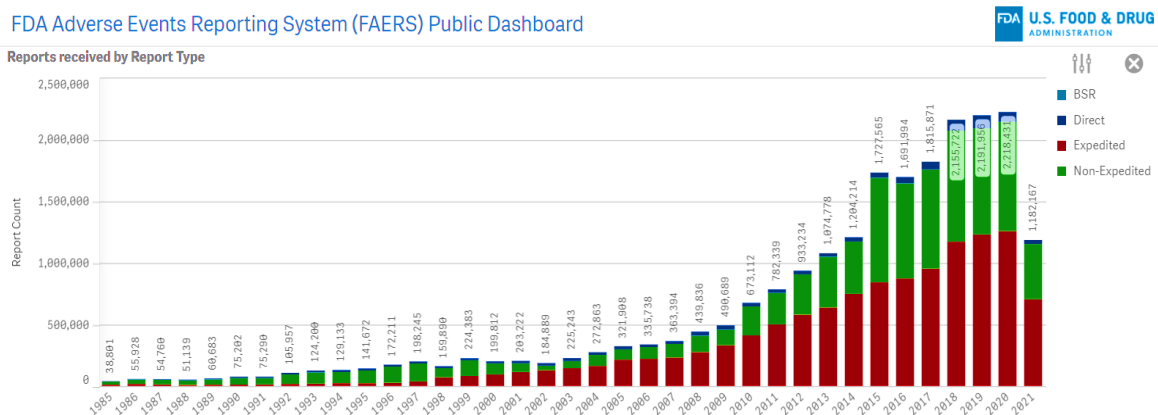


Figura 3. Incremento de notificaciones almacenadas en FAERS hasta junio de 2021. Tomado del *dashboard* de FAERS consultado el 25-AGO-2021. El tablero en línea de FAERS permite al público acceder al número de notificaciones y otros datos de interés.

La base de datos FAERS fue diseñada para apoyar el monitoreo post-comercialización de la FDA. La estructura informática de FAERS está alineada con las guías internacionales de la ICH E2B. Los eventos adversos y los errores de medicación notificados se codifican utilizando los términos de MedDRA (32).

La FDA publicó un sitio de reportes interactivos públicos (*the FAERS Public Dashboard*), amigable con los usuarios, para proporcionar información relacionada con los eventos adversos reportados a la FDA por la industria farmacéutica, los profesionales de la salud y consumidores (33). Al 30 de junio de 2021, la FDA ha recibido un total de 22, 592,008 reportes. En la Figura 3 se puede apreciar el incremento en el número de notificaciones por año (34).

2. EudraVigilance

En la Unión Europea (UE), de manera similar, se creó EudraVigilance para apoyar a la *European Medicines Agency* (EMA), organismo responsable por la seguridad de los productos farmacéuticos en la UE que fue establecido en 1995. El sistema de reporte implementado en Europa también está alineado con las pautas internacionales de la ICH E2B. (7).

La base de datos EudraVigilance colecta, evalúa y analiza las notificaciones de eventos adversos de los medicamentos autorizados en la Unión Europea y funciona como una interfaz para el intercambio de notificaciones entre la EMA, las autoridades nacionales competentes, los patrocinadores de estudios clínicos y los propietarios de los registros sanitarios. Esta base de datos actualmente contiene alrededor de 18.6 millones de notificaciones de casos individuales, siendo una de las bases de datos más grandes del mundo (35)

Para la notificación individual de casos las autoridades nacionales competentes, los patrocinadores de estudios y los propietarios de registro sanitario realizan el sometimiento de la información a través de la plataforma conocida como *EudraVigilance Web Reporting Application* (EVWEB). Una vez capturada la información, el sistema de la base de datos *EudraVigilance Database Management System* (EVDBMS) es capaz de detectar las notificaciones duplicadas.

Posteriormente las notificaciones son transferidas al sistema de análisis, *EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS)*, para finalmente pasar al repositorio público de la base de datos *adrreports.eu* (7).

3. VigiBase

Tanto la información recolectada por Estados Unidos en FAERS, la recolectada por la Unión Europea en EVDAS y las notificaciones de todas las agencias regulatorias de los países afiliados al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS son recabados desde 1968 en la base de datos global, conocida como VigiBase.



Figura 4. Relación entre los sistemas de farmacovigilancia locales y globales. Tomado UMC (3). Este diagrama muestra de manera resumida la manera en que se relacionan los sistemas de farmacovigilancia y el papel central del UMC.

VigiBase tiene alrededor de 25 millones de notificaciones anónimas hasta los datos de mayo de 2021. Esta base de datos es la pieza central de la

farmacovigilancia, en ella se encuentra resguardada la información de manera estructurada y jerárquica, que permite un acceso flexible y fácil a la información, así como el análisis de los datos. Su propósito central es la detección de señales para comunicarlas de manera oportuna (36).

El sistema de VigiBase está vinculado con las clasificaciones médicas y de medicamentos, incluyendo las terminologías estandarizadas de MedDRA y el diccionario de productos medicinales, WHODrug. Esta alineación permite que la captura de información, su recuperación y análisis se lleven a cabo de manera estructurada, lo cual es vital para un análisis efectivo y acertado(3).

Cada país miembro revisa y analiza de manera local las notificaciones que recibe para posteriormente compartirlas en VigiBase. Así, la mayoría de las notificaciones del mundo se encuentran colectadas en una sola base de datos, lo cual facilita la detección de señales (que en ocasiones pudieran no ser aparentes desde la perspectiva de un solo país) y aumenta la probabilidad de detectar reacciones adversas raras. (36)

Los centros nacionales de cada país pueden utilizar la información de VigiBase. A través de VigiLyze tienen un sistema de detección y manejo de señales que proporciona soporte para todo el proceso de manejo de señales (37).

En 1978 se comenzó a trabajar en la creación de una base de datos capaz de concentrar toda la información de las notificaciones relacionadas con la seguridad de los medicamentos a nivel mundial. Bo Östling y Bill Dagérus crearon el sistema conocido como *International Drug Information System (INTDIS)*, basándose en el sistema *Swedish Drug Information System (SWEDIS)*(3).

Desde 1981 y hasta el 2003 se mantuvo la misma estructura fundamental que determinaba qué tipo de información se podía capturar y cómo se almacenaba. Después de 20 años, el UMC realizó la actualización de la base de datos de INTDIS a VigiBase(38). El cambio fue necesario después de la publicación de los estándares para la transmisión electrónica E2B (39).

La actualización en el sistema de gestión de datos permitió que se pudieran capturar y manejar mucha más vasta información que con el sistema de INTDIS, que fue la primera base de datos relacional a gran escala en todo el mundo (38).

Durante la migración de la base de datos, el UMC convirtió todos los reportes en formato INTDIS al nuevo formato. Se corrieron ambas bases de datos al mismo tiempo en paralelo, realizando revisiones de calidad hasta completarlas. Después del cambio a VigiBase se seguiría aceptando el formato anterior de notificación (39). Actualmente, VigiBase acepta 3 formatos estándar diferentes INTDIS, E2B (R2) y E2B (R3) y se lleva a cabo la conversión de datos que sea necesaria. En ciertos campos de la base de datos, los valores ingresados pueden variar entre los formatos. Los datos en VigiBase se transforman a una estructura con un formato más similar al E2B(R2), pero incluye que elementos adicionales para permitir la validación de datos y cálculos relevantes. Las conversiones entre formatos es un factor a tener en cuenta, ya que pueden causar variaciones en la información (40).

VigiBase, reemplazando a INTDIS, permitió el acceso remoto a la base de datos de UMC, en línea y sin la necesidad de instalar programas en los ordenadores, de manera más accesible para los usuarios (38).

Así mismo, esta actualización llevó al desarrollo de un nuevo programa de búsqueda de información en la base de datos usando XML. Utilizar XML facilita la búsqueda y también mejora el manejo de datos, ya que los campos de datos y su contenido se mantienen juntos como parte del documento estructurado (38).

VigiBase permitió la armonización en los formatos de intercambio de información y con su instauración, fue posible que el UMC siguiera desarrollando características y herramientas informáticas que permiten un mejor manejo de los datos (Tabla 1). A principios de los 2000s, ya se estaba desarrollando una herramienta en línea para la notificación de reacciones adversas por los Centros Nacionales de Farmacovigilancia que no desearan continuar duplicando el ingreso de reportes para la transferencia de información al UMC (39).

Herramientas y métodos del UMC		
Sistemas de datos y herramientas analíticas	VigiBase	Sistema de base de datos relacional, que incluye una base de datos global con todas las notificaciones de los países miembros del programa de monitoreo de la OMS.
	VigiLyze	Recurso en línea de análisis que proporciona una visión general de VigiBase. Permite explorar la base de datos, generar reportes por país, edad, tipo de reacción y otras variables.
	VigiAccess	Pone a disposición del público datos estadísticos agregados de alto nivel.
	VigiFlow	Sistema de gestión en línea para notificaciones de casos individuales. Ayuda a los países miembros a recopilar, procesar y compartir datos.
Métodos de evaluación	vigiGrade	Mide la calidad de cada notificación. Da una puntuación de integridad para la cantidad de información clínicamente relevante en cada ingreso de información a la base de datos.
	vigiMatch	Es un algoritmo que usa la coincidencia de patrones para detectar automáticamente notificaciones duplicadas.
	vigiRank	Utiliza un modelo predictivo para clasificar las posibles señales de seguridad en VigiBase. Analiza los patrones de notificaciones, su la calidad y el contenido.

Tabla 1. Sistemas, herramientas analíticas y métodos de evaluación del UMC.
Tomado de (3).

En la actualidad existe VigiFlow, un sistema de gestión de casos individuales para los centros nacionales de farmacovigilancia desarrollado por UMC. VigiFlow ha jugado un papel muy importante en la expansión del programa de monitoreo y las contribuciones a VigiBase. El sistema en línea permite la recolección, procesamiento e intercambio de información.

VigiFlow es compatible con el estándar ICH E2B, permitiendo a los países con recursos limitados someter sus notificaciones de acuerdo con las normas internacionales. VigiFlow tiene integradas las versiones más actualizadas de las terminologías estándar internacionales, como el WHO Drug y MedDRA(3).

La información ingresada en VigiFlow puede ser compartida e intercambiada en formatos armonizados (como archivos XML de E2B), con otros participantes de la farmacovigilancia, por ejemplo, entre la industria farmacéutica y los programas de salud pública con VigiBase. VigiFlow es manejado y mantenido por el UMC y, a pesar de estar disponible para los centros nacionales de farmacovigilancia, su uso es opcional (41).



Figura 5. Relación entre los sistemas locales y globales. Adaptado de Alvarado López, S (5). VigiFlow (implementado por los centros nacionales de farmacovigilancia) está conectado con VigiBase, permitiendo la recolección y análisis de información.

VIII. Sistema de Farmacovigilancia en México

1. Lineamientos nacionales para la notificación de eventos adversos

El ejercicio de la farmacovigilancia en México es relativamente reciente, inició formalmente hace menos de 30 años, tiempo en el cual ha tenido notables avances y logros. Actualmente el marco jurídico bajo el cual se rigen las actividades de farmacovigilancia en México es:

1. “Todas las personas tienen derecho a la protección de la salud” (Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Artículo 4, párrafo cuarto).
2. Se debe informar a las autoridades sanitarias los efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos (Ley General de Salud –LGS–, artículo 58 V bis).
3. La Secretaría de Salud concederá la autorización de los medicamentos cuando se demuestre que las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad y eficacia exigidas (Ley General de Salud, artículo 222).
4. Deben hacerse de conocimiento inmediato las reacciones adversas a medicamentos u otros insumos que se presenten por el uso de estos (Reglamento de Insumos para la Salud (Reglamento de Insumos para la Salud, artículo 38).

El Reglamento de la COFEPRIS en su Artículo 12, también forma parte del marco legal de la farmacovigilancia, pues en este se definen las responsabilidades de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR).

Finalmente, la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016: Instalación y operación de la farmacovigilancia marca los lineamientos para el ejercicio de la farmacovigilancia a nivel nacional.

2. Instauración del Sistema de Farmacovigilancia

Las primeras acciones para instaurar la farmacovigilancia en México se dieron en 1989 con la instalación del Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos, con la participación de la industria farmacéutica y la Secretaría de Salud (42). Posteriormente, la Secretaría de Salud instituyó a la farmacovigilancia dentro de las reformas del Sector Salud entre 1995 y el 2000, especialmente en las reformas a la Ley General de Salud (LGS) en 1997. Esto llevó a la posterior creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente, la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (43) (44).

El inicio formal de la farmacovigilancia en México fue a partir de la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en 1995, ya que el CNFV gestiona el sistema nacional de farmacovigilancia, definiendo procesos para la ejecución de sus actividades y actuar como centro de referencia en materia de farmacovigilancia en el país (45).

En 1998 se iniciaron las acciones para integrar a México en el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS y, finalmente, en 1999 México se convirtió en miembro oficial (44).

La COFERIS fue creada el 5 de junio de 2001, a través del “Decreto de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios”. En el Artículo 17 BIS de la LGS, se estipulan las actividades que la COFEPRIS ejercerá, relacionadas con el control y vigilancia de los productos y establecimientos de la salud, entre otros (45). Fue en ese mismo año, 2001, que el CNFV pasó a estar bajo la dirección de la COFEPRIS a través de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos Sanitarios (CEMAR) (44).

En el 2003 se constituyó el Sistema Federal Sanitario (SFS), con el propósito de transferir hacia las entidades federativas facultades y atribuciones de competencia exclusiva del Gobierno Federal, para organizar, armonizar y homologar un área especializada en materia de Riesgos Sanitarios en cada entidad

federativa, creando Comisiones Estatales de Protección contra Riesgos Sanitarios (COESPRIS), alineadas con lo establecido por la COFEPRIS. De esta manera, estas atribuciones son ejercidas por la Federación y los Estados de manera coordinada y conducida a nivel nacional por la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS (45).

El CNFV, a través del programa permanente de farmacovigilancia (PPFV), tiene la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el país en colaboración con las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud de las diferentes Entidades Federativas del país, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores (integrantes de la farmacovigilancia)(9).

Con la información que recaba, es capaz de brindar aportes científicos para la utilización racional de los medicamentos con base en el análisis de toda la información proveniente de las diferentes actividades de farmacovigilancia y establecer políticas y lineamientos en esta materia, en concordancia con la reglamentación internacional y basándose en análisis de beneficio-riesgo y costo-beneficio del uso de los medicamentos a través de la modificación y publicación de las NOMs) (45).

En noviembre de 2004 se estableció la NOM-220-SSA1-2002: Instalación y operación de la farmacovigilancia, la cual sirvió de soporte legislativo para impulsar la farmacovigilancia en México. En esta NOM se establecen los lineamientos para realizar las actividades de farmacovigilancia. A partir de entonces se indicó la obligatoriedad de la industria farmacéutica de notificar las sospechas de reacciones adversas e integrar un comité de farmacovigilancia en cada unidad hospitalaria.

Sin embargo, hubo una baja cantidad de notificaciones por desconocimiento de la existencia del programa de farmacovigilancia, por lo que la COFEPRIS inició una campaña de difusión y concientización, que empezó a ver sus primeros resultados justo en el mismo año en que se publicó la primera NOM en materia de farmacovigilancia, en el 2004. Hubo un considerable incremento en el número de

notificaciones a partir de entonces. Esto se aprecia en la Figura 6, en donde se muestra como tras cada modificación a la legislación se ha tenido una tendencia a incrementar el número de notificaciones (46) (47).

En junio de 2012, la COFEPRIS fue reconocida como Autoridad Reguladora de Referencia Regional por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es decir, se le reconoció como una Autoridad Nacional Reguladora Nivel IV, competente y eficiente para el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS, para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y vacunas (48, 49).

En diciembre de 2012, se publicó la primera reforma a la NOM-220-SSA1 en el DOF, quedando vigente la NOM-220-SSA1-2012: Instalación y operación de la farmacovigilancia. En enero de 2013 se comenzó a trabajar en una nueva modificación de esta norma oficial (Proyecto de NOM-220-SSA1-2015), enfocándose principalmente en la Estructuración de Plan de Manejo de Riesgo (PMR), Reporte Periódico de Seguridad (RPS) y reporte de Seguridad de Estudios clínicos, inclusión de la regulación de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI), simplificación de procesos, notificación alineada a los estándares de la ICH E2B y la actualización del sistema de captura, utilizando la nomenclatura MedDRA, entre otros puntos (49). Este proyecto de norma se convirtió en NOM hasta el 2017 bajo el nombre de NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, la cual continúa vigente hasta el momento.

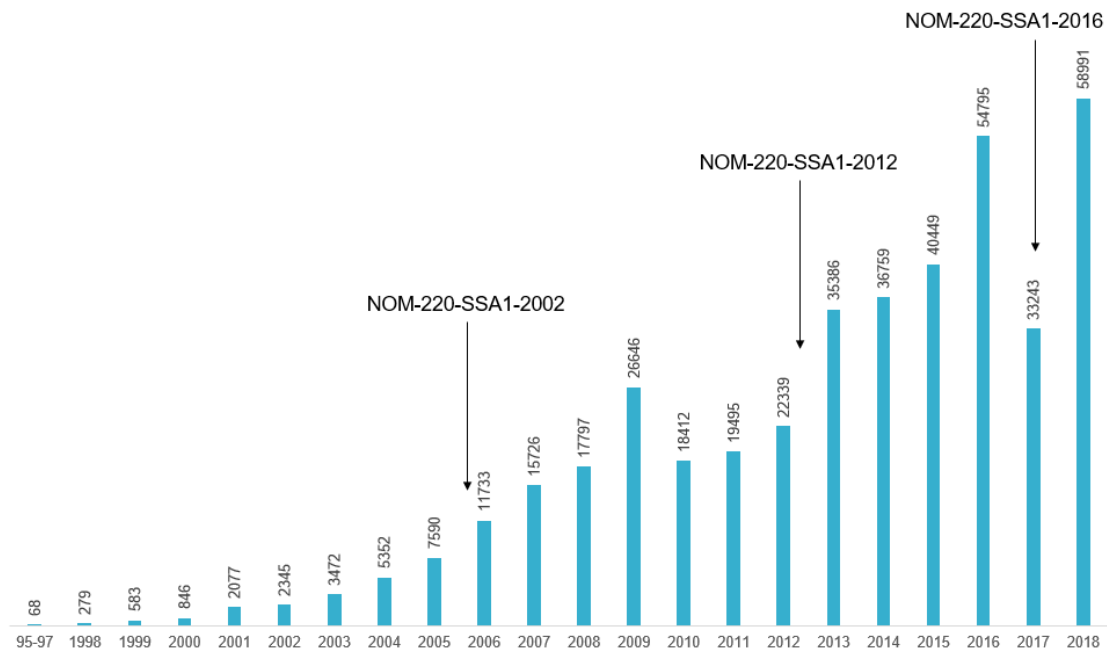


Figura 6. Número de notificaciones reportadas por año al CNFV entre 1995 y 2015. Adaptado de la presentación de Ávila Berumen, L.E. (2016) y del 7mo. boletín de farmacovigilancia y tecnovigilancia de la COFEPRIS (2014). Se muestra el número de notificaciones recibidas por el CNFV arriba de cada barra, por año. Se indica además la entrada en vigor de cada reforma a la NOM-220-SSA1.

VIII. Evolución de los formatos de notificación en México

Siguiendo los requisitos y el modelo de Sistemas de Farmacovigilancia que la OMS ha establecido, México cuenta con el CNFV, quien recibe, almacena y maneja las notificaciones de eventos adversos al tiempo que los comunica al UMC

En la siguiente figura se describe, de manera esquematizada, el flujo de información que tienen las notificaciones actualmente en el sistema nacional de farmacovigilancia en México, en el cual se detalla que todas las notificaciones de sospechas de eventos adversos se recolectan por la COFEPRIS (A través del

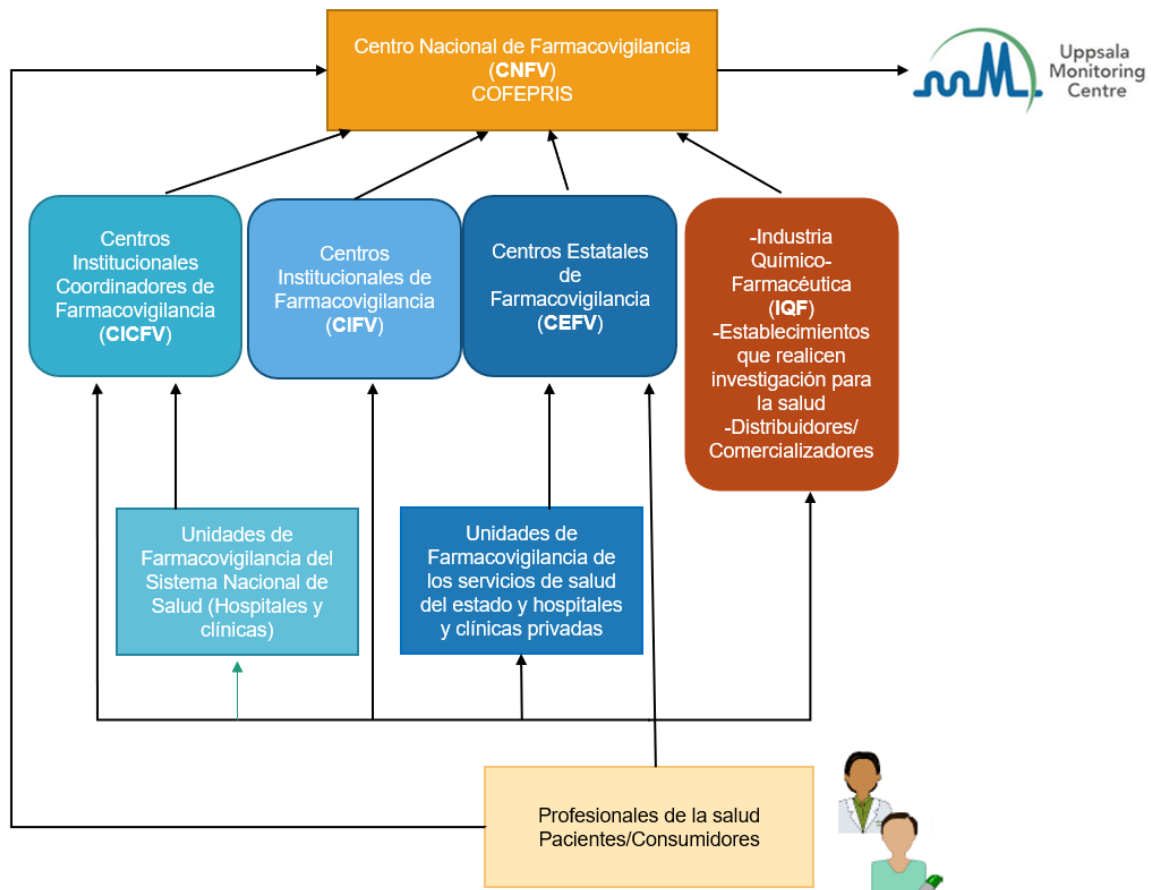


Figura 7. Integrantes de la farmacovigilancia en México. Tomado del manual Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas (2).

CNFV, que es manejado por CEMAR), quien hace una evaluación de las notificaciones recibidas y posteriormente envía la información al UMC.

1. Método de notificación tradicional

En el 2004, la NOM-220-SSA1-2002 requería notificar al CNFV las sospechas de eventos adversos. Establecía que la manera de llevar a cabo estas notificaciones era por escrito, ya sea por fax o por correo electrónico. De manera que se estableció un método de reporte basado en formatos en papel.

Las notificaciones recibidas se almacenan en la base de datos del CNFV. En 2009, el CNFV contaba con una base de datos bajo ambiente Windows en una plataforma Microsoft Office. En ese año se habían realizado cambios en consecuencia de las observaciones que había emitido el UMC sobre el manejo de la base de datos. Ésta se reprogramó para agilizar el proceso en la medida de lo posible. Para este año México había enviado 33,508 reportes al UMC, de los cuales el 65% se pueden encontrar en la base de datos del UMC, Vigibase. El reporte se realizaba en formato INTDIS, lo cual era una oportunidad de mejora, ya que se

The screenshot displays the 'COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS' interface. At the top, it shows the date '21 nov-10' and '13:34'. The main header includes 'SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS'. Below this, patient information is entered: 'NUMERO 1971', 'RAZON SOCIAL PRODUCTOS ROCHE SA DE CV', 'NO. LABORATORIO 08MEX1055', and 'Fecha de captura 11/03/20'. The '1.- DATOS DEL PACIENTE' section shows 'Iniciales del paciente GHO', 'Fecha de Nacimiento 02/04/1957', 'Edad 51', and 'GENERO F'. The '2.- EVALUACION DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA' section includes 'Fecha de Inicio de la reaccion 001208', 'COMERCIAL', and 'XELODA'. A dropdown menu for 'Probabilidad' is open, showing options: 'LEATAL', 'GRAVE', 'MODERADA', 'LEVE', 'Inclasificable', 'Posible', and 'Probable'. The '3.-' section contains a table with columns: 'Ingrediente Activo', 'Indicacion Terapeutica', 'Lote', 'Caducidad', 'Dosis', 'Unidad', 'Frecuencia', and 'Via de Admon'. The table lists various active ingredients like 'Disipironea / Estradiol', 'Drostanolona', and 'Drotrecogin', along with their respective therapeutic indications and dosages.

Figura 8. Vistas de la Base de datos del CNFV, manejada por la CEMAR. Tomado de (6)

empezaba a considerar la migración de formato para armonizarse con los lineamientos de la ICH E2B, el cual requiere mucha más información y proporciona mayor calidad de los reportes (6).

En el 2012, a partir de la NOM-220-SSA1-2012, se definió un Formato de Aviso de Sospechas de reacciones adversas de medicamentos como el instrumento empleado para realizar la notificación, los notificadores debían emplear los formatos o los medios electrónicos que estableciera el CNFV. Los no profesionales de la salud podrían notificar directamente a cualquier Unidad de Farmacovigilancia (UFV), ya fuera a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio del que dispusieran. Los medios para hacer envío de las notificaciones eran: correo electrónico, por teléfono, a través del Centro Integral de Servicios (CIS) y a través de la página de COFEPRIS.

Ninguno de los formatos usados hasta este punto estaba basado en los estándares de la ICH. Una vez que los formatos eran llenados y enviados, la información de la notificación era capturada en una base de datos comercial y finalmente entregada al CNFV(7).

2. NotiReporta

En la tercera revisión de la NOM-220, publicada en 2017, la NOM-220-SSA1-2016 se especificó que los notificadores emplearían exclusivamente los medios establecidos por el CNFV, a excepción de los pacientes o consumidores, cumpliendo con los estándares internacionales, apegándose a la guía ICH E2B y a las disposiciones aplicables en materia de transparencia, acceso a la información y protección de datos personales y el formato del CNFV. En esta NOM se especifica que todas las notificaciones deben estar apegadas a patrones de codificación establecidos por el CNFV, para permitir la trazabilidad entre notificaciones iniciales y seguimientos. Para la transmisión de las notificaciones electrónicas, la COFEPRIS puso a disposición el sistema de reporte electrónico NotiReporta, el cual estuvo en funcionamiento desde que la NOM entró en vigor el 15 de enero de 2018 y hasta el 24 de septiembre de 2019 (50).

NotiReporta era una plataforma web que contaba con un módulo de farmacovigilancia, desarrollado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)(51).

La instauración de una plataforma web como NotiReporta en lugar del envío tradicional representó el primer intento de avance tecnológico en México en materia de notificación de sospechas de eventos adversos. Sin embargo, esta plataforma facilitaba la notificación exclusiva de la industria farmacéutica y de profesionales de la salud, excluyendo la notificación directa de pacientes (7).

Una de las características más rescatables de Notireporta es que tenía integrado el diccionario MedDRA, para hacer una codificación de los términos de los eventos reportados. La pantalla donde se hacía la captura de los eventos adversos tenía un buscador para añadir el término MedDRA y este podía ser buscado por LLT (término común o Low Level Term) o por PT (término preferido o Preferred Term)(52).

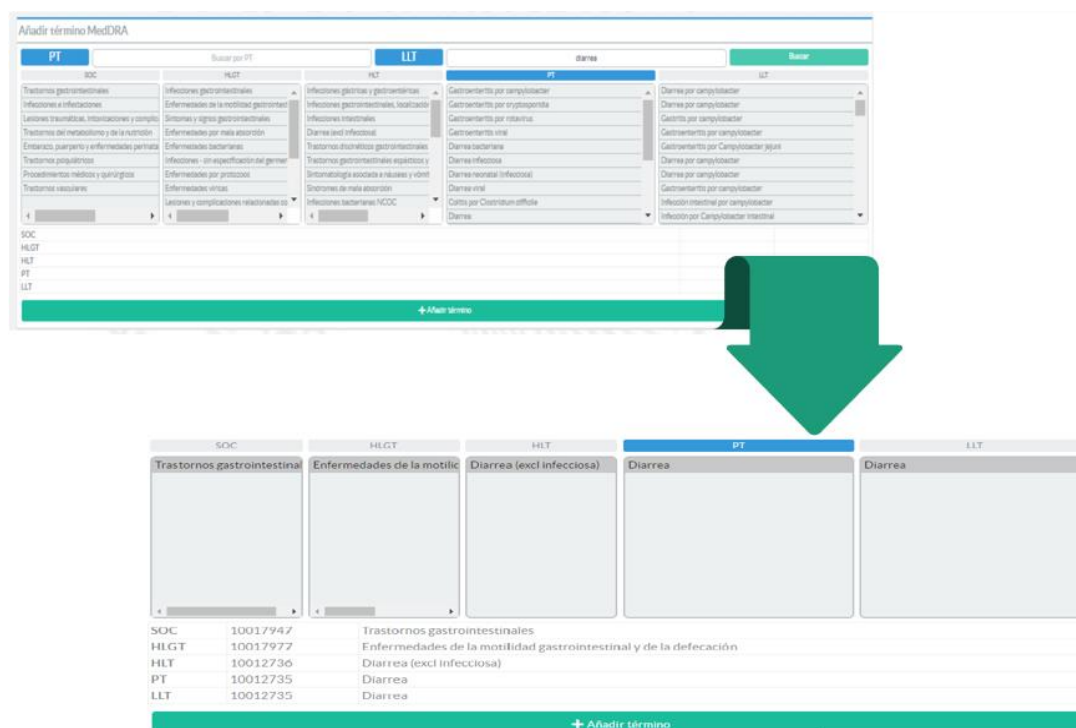


Figura 9. Ejemplo de búsqueda de un término en MedDRA en NotiReporta.

Una vez terminada la captura de la información en los diferentes campos, se procedía al envío de esta a través de internet y el sistema arrojaba un número de folio para cada notificación. Una vez enviando la información, ésta le pertenecía a la COFEPRIS para su análisis y resguardo. No obstante, la base de datos de NotiReporta estaba restringida exclusivamente al CNFV (7).

Para llevar trazabilidad el CNFV instauró una estructura para la codificación manual de las notificaciones dependiendo de su procedencia, el año en que se realizaban y si eran casos iniciales o seguimientos (Figura 10) (4, 9). NotiReporta tenía un campo especial para registrar este código manual de cada caso. En la actualidad siguen existiendo campos estructurados que permiten capturar este código manual para control interno, sin embargo, es el *Número de identificación único mundial* del reporte el que permite ubicar las notificaciones (2).

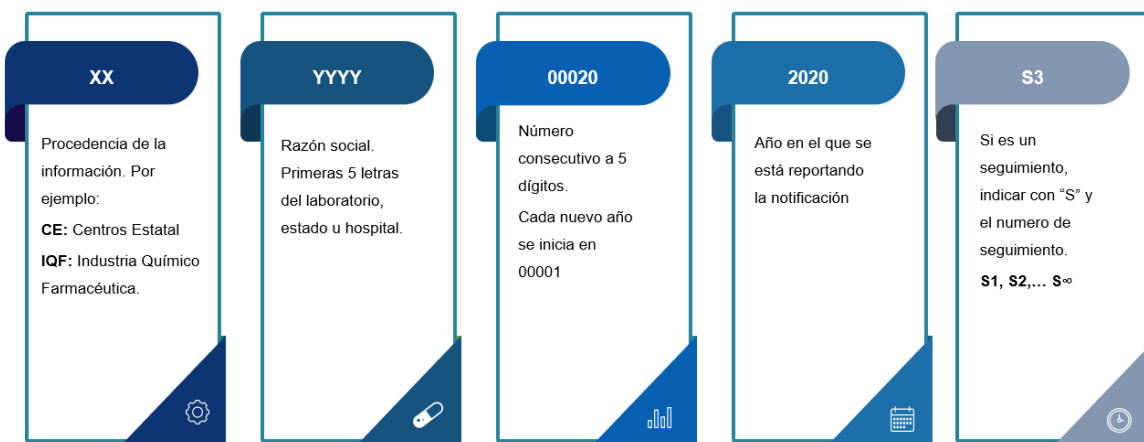


Figura 10. Códigos Manuales para trazabilidad en México. Estructura de la codificación manual en México, según los requisitos del CNFV.

En su momento, la COFEPRIS puso a disposición pública la “Guía de Farmacovigilancia para la Notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos” (4) y la “Guía para el Registro, Ingreso a la Sesión y Llenado del Reporte de Farmacovigilancia en NotiReporta” (52) en las cuales se detallaba la manera de hacer uso de la plataforma para el correcto envío de la información.

La principal limitación de NotiReporta era el manejo de datos, ya que este sistema electrónico estaba principalmente diseñado para la captura de las notificaciones y no poseía una estructura sólida capaz de analizar la información recolectada, obstaculizando la disponibilidad de una base de datos pública para el almacenamiento y recuperación de notificaciones para su posterior análisis por las autoridades regulatorias estatales y los profesionales de la salud en el país (7)

En la siguiente figura se puede apreciar una comparación entre los sistemas electrónicos de notificación de Estados Unidos (FAERS) y de la Unión Europea (EVDAS) respecto al sistema electrónico de notificación de México hasta 2019 (NotiReporta). A diferencia de estos sistemas, en México no existía la posibilidad de compartir con los participantes interesados información estadística sobre la información recolectada de manera eficaz, por una limitación intrínseca del sistema electrónico de reporte.

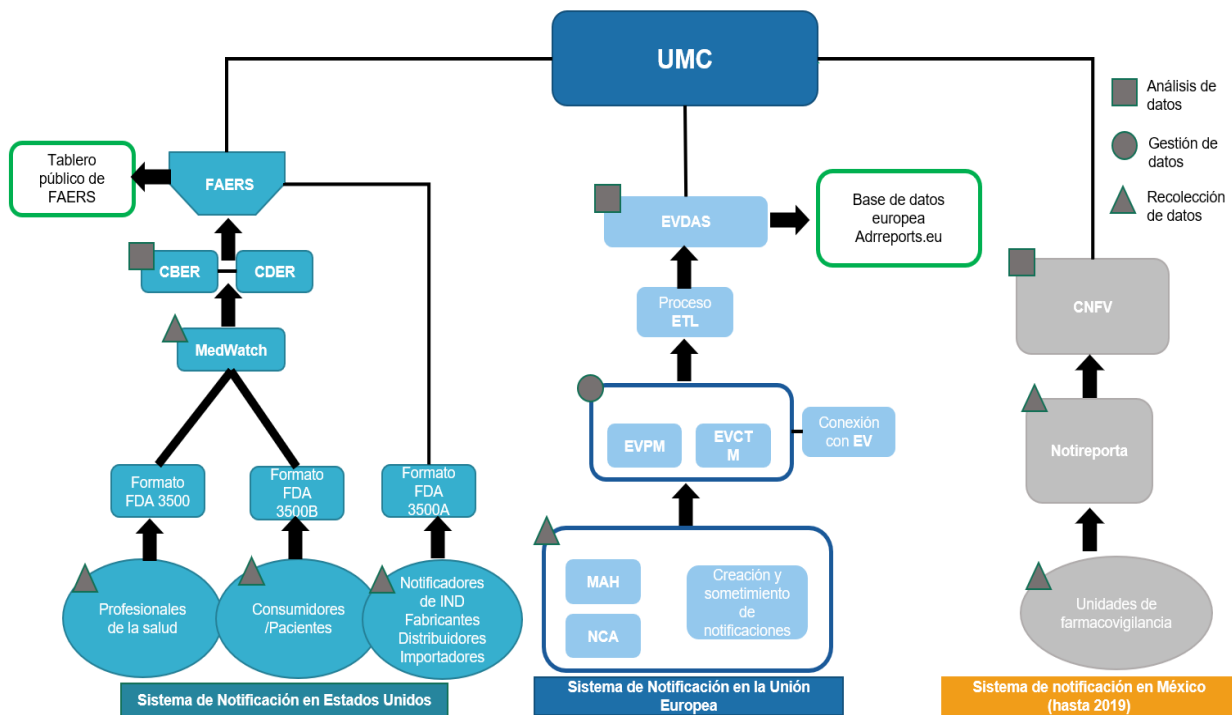


Figura 11. Comparación de los sistemas electrónicos de notificación de EU y UE con México. Tomado de (7) Se resalta el hecho de que los datos recopilados son puestos a disposición del público.

3. VigiFlow y e-Reporting

Buscando una mejora en la eficiencia operativa de los procesos, el 16 de agosto de 2019 la COFEPRIS comunicó a través del sitio oficial la implementación de VigiFlow en sustitución de NotiReporta, conforme al numeral 8.1.12 de la NOM-220-SSA1-2016, en el cual se establece que el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) establecerá los medios para la notificación de RAM, SRAM, EA, ESAVI o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y las vacunas para los integrantes de la farmacovigilancia en el país. La COFEPRIS determinó la implementación de un nuevo sistema electrónico de notificación denominada VigiFlow, desarrollada por el UMC para los países participantes en el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS. Se recalcó que esta modificación permitiría fortalecer el proceso de notificación en el país y que el alcance de la farmacovigilancia abarcara a todos los involucrados en ella (53).

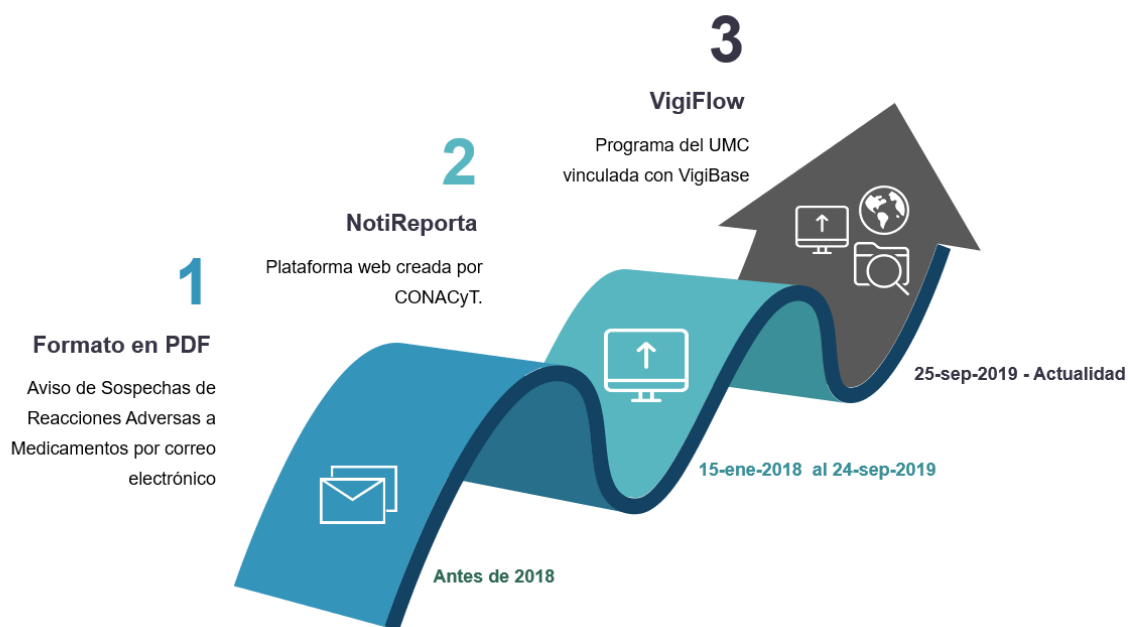


Figura 12. Evolución de los métodos de notificación en México.

En una publicación en el sitio oficial de la COFEPRIS se informó que el cambio se daría en septiembre de 2019 (54). Finalmente, el servidor de NotiReporta dejó de funcionar el 24 de septiembre de 2019 y se anunció que comenzaba la

operación de la nueva herramienta de gestión de notificaciones de farmacovigilancia conocida como VigiFlow (55).

Como se ha mencionado con anterioridad, VigiFlow es una herramienta diseñada por el UMC para los centros nacionales de farmacovigilancia de los países miembros del programa internacional de monitoreo que deseen hacer uso de ella.

El CNFV ha determinado la herramienta utilizada por cada integrante de la farmacovigilancia en México (Tabla 2). Las instituciones de salud (CEFV, CICFV, CIFV y UFV dependientes) tienen acceso directo al sistema de VigiFlow. Dentro del sistema, es posible tener una estructura jerárquica de tres niveles, para reportar en tiempo real desde múltiples centros regionales de Farmacovigilancia directamente en la base de datos del CNFV. El nivel 1 es el CNFV, el nivel 2 abarca los centros institucionales y estatales (CICFV, CIFV, CEFV) y el nivel 3 está conformado por las UFV que notifiquen a cada centro institucional y estatal. Cada organización tiene acceso únicamente a lo que ingresa esa misma organización y las organizaciones debajo de ese nivel. Todos los niveles pueden ingresar reportes manualmente directamente en VigiFlow, por lo que se requiere de exhaustiva revisión y validación de la información ingresada. Dependiendo del nivel en el que ingrese, las notificaciones son visibles y editables por sus niveles superiores para garantizar la coherencia, integridad y completitud de la información capturada en los campos estructurados(2).

Para los pacientes, profesionales de la salud y demás participantes de la farmacovigilancia, el UMC ha diseñado herramientas que les permiten realizar notificaciones a pesar de no tener acceso directo a VigiFlow. El módulo conocido como e-Reporting Ordinario(56), permite a los pacientes y profesionales de salud notificar a través de un formulario en línea, con un enlace de acceso público. Este formulario transfiere automáticamente la información de e-Reporting a VigiFlow. De esta manera, el CNFV sólo necesita ingresar una cantidad pequeña de información, verificar los nombres de los medicamentos (acorde con el diccionario WHO Drug), las reacciones/indicaciones (codificadas en MedDRA) y evaluar el desenlace. El

tiempo que se optimiza en la captura de datos puede ser invertido en la verificación, codificación y evaluación los datos proporcionados (56, 57).

De manera interina, la Industria Químico Farmacéutica (IQF) utilizó por algunos meses el e-Reporting Ordinario con lineamientos y especificaciones particulares que emitió el CNFV (58). Sin embargo, se requería una herramienta destinada a la IQF. Con la colaboración del UMC se diseñó e implementó una versión de e-Reporting para la Industria (e-Reporting Industria). Este módulo se empezó a implementar en países interesados, como México, desde inicios del 2021 La autoridad regulatoria es la responsable de administrar las compañías que tienen acceso a la interfaz y sus usuarios a través de un módulo especial. El e-Reporting Industria tiene a su vez dos módulos: uno de carga manual de datos y otro de carga de archivos XML, para aquellas compañías que tengan la capacidad de generarlos y que hayan cumplido con las pruebas de transmisión requeridas(5).

El módulo de carga manual tiene varias secciones, con campos de texto libre y otros para escoger valores, con una estructura de acuerdo con estándar ICH-E2B(R3). El sistema tiene capacidad de utilizar el diccionario MedDRA y el WHO Drug, sin embargo, esto sólo será posible hasta que la interfaz esté completa. Al tiempo que se escribe este trabajo, el uso de estos diccionarios aún no se ha implementado en producción (5). Otra de las características del módulo manual es la posibilidad de descargar el reporte inicial en formato XML (E2B (R3)) y volverlo a cargar, editar y reenviar a la autoridad como un seguimiento del caso. En cada notificación se genera una confirmación de recibido (acklog), también en formato XML(59).

Por su parte, el módulo de carga de archivos XML permite someter archivos en formato E2B(R3) y E2B(R2) para notificaciones iniciales, seguimiento y nulificaciones, con la posibilidad de descargar su correspondiente acklog (5).

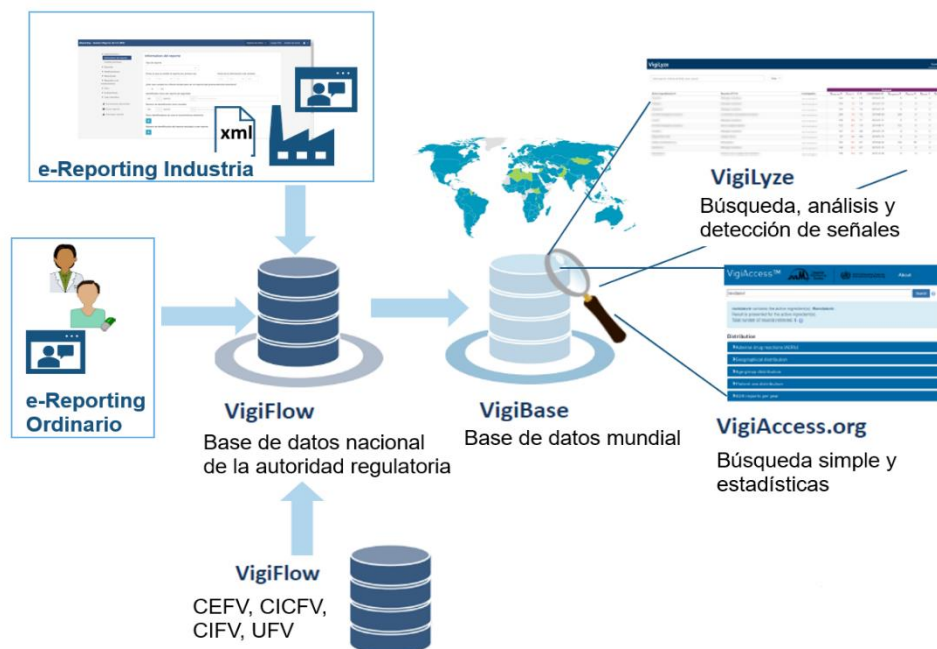


Figura 13. Flujo actual del sistema de notificación en México. Modificado de Alvarado López, S. y de la Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas (2, 5). En la actualidad, VigiFlow es alimentado desde diferentes integrantes de la farmacovigilancia en México.

En la siguiente tabla se detalla la herramienta que utiliza actualmente cada integrante de la farmacovigilancia en México.

Integrante	Herramienta
Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)	VigiFlow
Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEFV)	
Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia (CICFV)	
Centros Institucionales de Farmacovigilancia (CIFV)	
Unidades de Farmacovigilancia (UFV) dependientes de CEFV y CICFV	

Titulares de registro o sus representantes legales, instituciones o establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidores/comercializadores que CUENTAN con la capacidad para llevar a cabo la transmisión electrónica de reportes en formato XML-E2B.	e-Reporting Industria Módulo de carga de XML-E2B(5)
Titulares de registro o sus representantes legales, instituciones o establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidores/comercializadores que por el momento NO CUENTAN con la capacidad para llevar a cabo la transmisión electrónica de reportes en formato XML-E2B.	e-Reporting Industria Módulo manual (5)
Profesionales de la salud y Pacientes/consumidores	e-Reporting Ordinario(56) Correo electrónico Teléfono Centro Integral de Servicios

Tabla 2. Medios de notificación en Farmacovigilancia. Modificado de la Guía de Farmacovigilancia para la notificación de COFEPRIS (4).

La adopción del sistema de VigiFlow está permitiendo mejorar las actividades, realizándolas en forma dinámica y con alta calidad de la información. El sistema ha sido implementado en México con gran aceptación (60).

La Figura 14 representa el número de notificaciones por año en México desde la instauración de la farmacovigilancia hasta mayo de 2021(1).

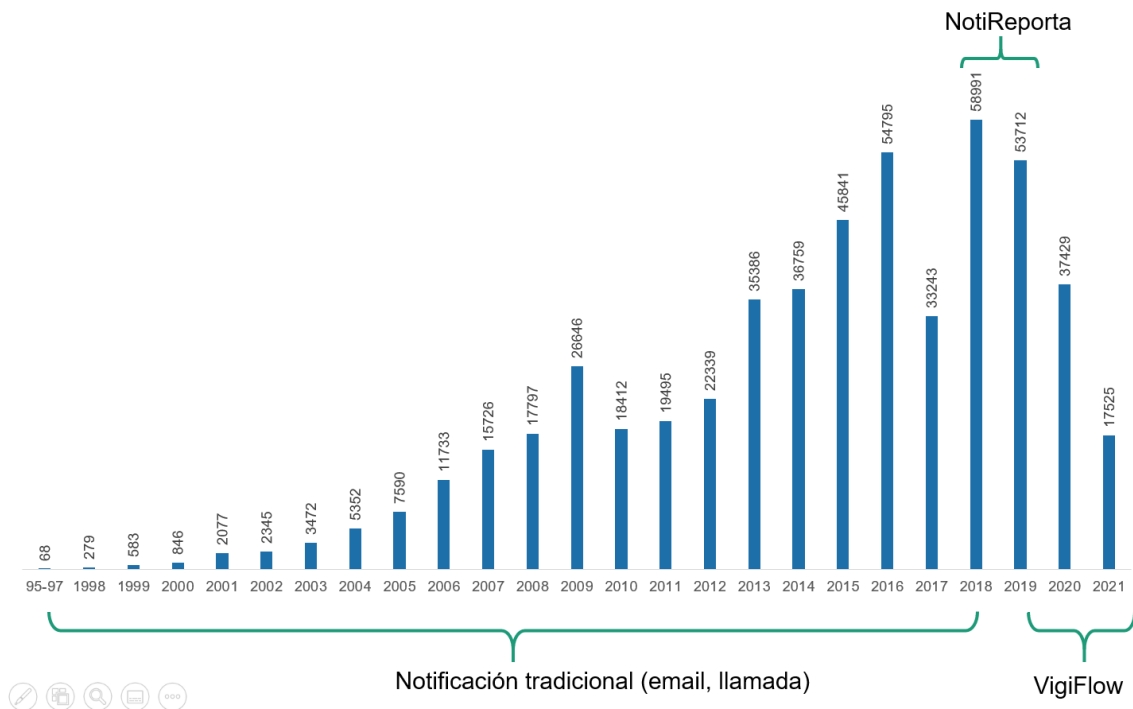


Figura 14. Número de notificaciones recibidas por el CNFV hasta mayo 2021. Tomado de la sesión de EDUCAPRIS de junio de 2021 (1). El gráfico muestra la cantidad de notificaciones por año recibidas por el CNFV y los periodos de tiempo en los que ha funcionado cada sistema de notificación.

Si bien, aún existen muchas otras oportunidades de mejora para nuestro sistema de farmacovigilancia, la instauración del uso de VigiFlow y de herramientas como e-Reporting son un gran paso hacia la mejora del proceso, disminución de riesgos y manejo más ágil de la información.

IX. Análisis

El ejercicio de la farmacovigilancia en todo el mundo ha evolucionado gracias a los avances tecnológicos e informáticos. A nivel mundial se han hecho esfuerzos por facilitar y agilizar la transmisión de datos entre los diferentes participantes de la farmacovigilancia, a fin de que estén disponibles con prontitud y calidad en una base de datos centralizada para poder detectar señales que representen potenciales riesgos para la salud pública y los pacientes.

En México, a diferencia de otras regiones como Estados Unidos o la Unión Europea, hemos tenido un desarrollo más lento. En el transcurso de los años, se han tenido iniciativas buenas por agilizar la transmisión electrónica de notificaciones, sin embargo, la ejecución no había sido la adecuada.

Si bien, NotiReporta fue un paso importante hacia un sistema de notificación electrónico funcional, su falta de un sistema de análisis de datos integrados en el programa, aunado a el acceso restringido a la información de las notificaciones y su incompatibilidad con VigiFlow han derivado en su sustitución por un sistema más funcional.

Gracias al apoyo de la OMS y del UMC, países como México han sido capaces de adoptar un sistema electrónico de notificación en armonización con los lineamientos internacionales. VigiFlow además de estar diseñado en concordancia con los estándares internacionales y proveer actualizaciones tecnológicas, permite reducir el tiempo invertido en la captura de datos para las notificaciones, reduciendo errores de transcripción y dejando más oportunidad para actividades de revisión de calidad, evaluación y análisis de la información.

Otro de los objetivos al implementar VigiFlow en México es aumentar la cantidad de notificaciones recibidas, sobre todo de centros institucionales, directamente de profesionales de la salud.

En este sentido, es bueno recordar que para que la farmacovigilancia cumpla realmente con su propósito de mitigar riesgos potenciales para la población, no basta con aumentar la cantidad de notificaciones, sino que también se requiere de

información de calidad para poder analizar. Es por ello por lo que es fundamental seguir sensibilizando a la comunidad médica y pacientes a realizar notificaciones, así como procurar que las notificaciones provenientes de industrias farmacéuticas y distribuidores tengan información suficiente y relevante.

La falta de participación por parte de profesionales de la salud, por diversos motivos, sigue siendo una barrera importante para que el sistema de farmacovigilancia en México se siga desarrollando. Hacer un cambio tan grande como el del sistema electrónico de notificación conlleva naturalmente un periodo de adaptación y aprendizaje. Sin embargo, con esta mejora, la recolección de datos, su procesamiento y análisis se puede aspirar a tener información útil de manera más ágil que motive a los participantes de la farmacovigilancia a continuar su labor.

Para ello, se requiere proporcionar entrenamiento especializado para la notificación por parte de los profesionales de la salud e implementar estrategias que promuevan la notificación espontánea en los pacientes y la población en general.

Así mismo, es necesario que la COFEPRIS siga mejorando la comunicación de la información que recibe, proporcionando retroalimentación de manera más abierta y directa con el público, similar a los sistemas de la FDA y la EMA, generando más y mejor información útil en beneficio de los pacientes.

La instauración de un sistema electrónico de notificación eficaz tal vez sea solo una parte de todos los aspectos que faltan por seguir mejorando, pero probablemente sea más sencillo estimular a la participación, llevar a cabo las notificaciones, tener notificaciones de calidad para analizarlas y compartir retroalimentación de información útil una vez que el sistema de notificación ha sido actualizado, robustecido y armonizado.

Algo altamente remarcable en los cambios que han tenido los sistemas de notificación es la inminente incidencia de la tecnología y las ciencias de la computación. Hemos evolucionado de llevar registros en papel, de modestas hojas en Excel, a sofisticadas bases de datos en lenguajes de programación con interfaces que permiten la captura directa de la información y mejoran la experiencia

del usuario. Esto con el fin de recolectar más y mejor información sobre la seguridad de los medicamentos, almacenarla y ser capaces de analizarla con certeza, para poder usarla en beneficio de la población.

En un futuro no muy lejano se estará trabajando con inteligencia artificial y otras tecnologías de punta en los países más desarrollados. Eventualmente esta tecnología permeará a los sistemas de farmacovigilancia de países como México, modificando la manera en que hacemos farmacovigilancia. Hacer una recapitulación de dónde venimos, el camino que se ha recorrido, en dónde estamos actualmente y hacia dónde vamos, nos permite ver que la farmacovigilancia además de ser una disciplina muy joven es, además, muy cambiante. Evoluciona muy rápido y se ayuda de muchas áreas de conocimiento para lograr su objetivo.

Es por esto por lo que los futuros profesionales de la salud deben de estar actualizados, no sólo en materia sanitaria, sino también en tecnología y computación. Esto nos ayudará en un futuro a hacer frente a las innovaciones y adaptarnos con mayor facilidad a cambios que mejoren nuestro sistema de farmacovigilancia.

X. Conclusión

La evolución de la notificación en el sistema de farmacovigilancia mexicano ha sido más lenta que en otras regiones del mundo, a pesar de los esfuerzos de la autoridad sanitaria. El trabajo en colaboración estrecha con el UMC ha permitido un avance acelerado hacia un sistema electrónico de notificación armonizado y robusto, cuyos beneficios están comenzando a ser evidentes y que, muy seguramente, contribuirán en gran medida con el desarrollo de la farmacovigilancia en México.

XI. Referencias

1. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Martes de Farmacovigilancia 01/06/2021 [Internet]. México: YouTube [Consultado el 31 de Julio de 2021]. Disponible en:
<https://www.youtube.com/watch?v=DmVhk8g0gtY>
2. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. [Internet]. México; 2020. [Consultado el 29 de agosto de 2021]. Disponible en:
[https://amepresmexico.org.mx/wp-content/uploads/2019/10/Gu a de Farmacovigilancia para la notificaci n d e EA SRAM RAM ESAVI.pdf](https://amepresmexico.org.mx/wp-content/uploads/2019/10/Gu%C3%ADa-de-Farmacovigilancia-para-la-notificaci%C3%B3n-de-EA-SRAM-RAM-ESAVI.pdf)
3. Uppsala Monitoring Centre. Making Medicines Safer: Uppsala Monitoring Centre - 40 years of pioneering pharmacovigilance [Internet]. 2018 [Consultado el 26 de Julio de 2021]. Disponible en: <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/making-medicines-safer/page/1>
4. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Guía de Farmacovigilancia para la Notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad Relacionado con el Uso de Medicamentos. México. 2018.
5. E-reporting para la industria y su conexión a VigiFlow (presentación) [Internet]. México;2021 [Consultado el 30 de agosto de 2021] Disponible en:
https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/20210218_Spa_Industry%20eReporting%20presentation.pdf
6. Becerril Martínez MC. Programa de farmacovigilancia México: Estadística 2009, Avances 2010 (Presentación) [Internet]. México: Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos; 2010. [Consultado el 9 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.scribd.com/document/49054855/Farmacovigilancia-estadisticas> .

7. Cano-Sandoval MA, Lopez-Armas GC, Perfecto-Avalos Y, Vazquez-Alvarez AO, Brennan-Bourdon LM. Opportunities to improve the electronic reporting system for adverse drug reactions in Mexico: A comparative evaluation with the United States of America and the European Union. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(11):1523-6.
8. International Council for Harmonisation. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. 1994.
9. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016. Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. Publicada el 19 de Julio de 2017.
10. Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview. *Clin Ther.* 2018;40(12):1991-2004.
11. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):744-7.
12. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(2):140-56.
13. Cobert B. Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance: Jones & Bartlett Learning; 2011.
14. ICH. ICH Official web site: ICH [Internet]. Ich.org. [citado el 13 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/history>.
15. Kumar A. Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(8):606-12.
16. Ghosh R, Kempf D, Pufko A, Barrios Martinez LF, Davis CM, Sethi S. Automation Opportunities in Pharmacovigilance: An Industry Survey. *Pharmaceut Med.* 2020;34(1):7-18.
17. van Hunsel F, Gardarsdottir H, de Boer A, Kant A. Measuring the impact of pharmacovigilance activities, challenging but important. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(10):2235-7.
18. Dal Pan GJ. Ongoing challenges in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2014;37(1):1-8.

19. Berniker JS. Spontaneous Reporting Systems: Achieving Less Spontaneity and More Reporting. Harvard Library Office for Scholarly Communication. 2001.
20. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Yellow Card Scheme looks to the future at 50th anniversary forum [Internet]. GOV.UK. 2014 [citado el 11 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/yellow-card-scheme-looks-to-the-future-at-50th-anniversary-forum>
21. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Yellow Card Scheme [Internet]. Gov.uk. [citado el 11 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>
22. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Member of Public Yellow Card Information presentation. [Internet];2011.[citado el 11 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/resources/guidance-on-yellow-card-reporting/member-of-public-yellow-card-information-presentation/>
23. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Monitoring the safety of medicines. [Internet]. Gov.uk. [citado el 11 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/monitoringsafety/>.
24. CIOMS I Form [Internet]. Cioms.ch. 2018 [citado el 4 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://cioms.ch/cioms-i-form/>
25. Rose BJ. Introduction to FDA's MedWatch Adverse Event Reporting Program. FDA; 2016.
26. International Council for Harmonisation. Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1). 2001.
27. International Council for Harmonisation. Guidance for Industry E2B(R3) Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Implementation Guide – Data Elements and Message Specification. 2014.
28. International Council for Harmonisation. Harmonised tripartite guideline maintenance of the ich guideline on clinical safety data management: data

- elements for transmission of individual case safety reports E2B(R2) E2B (R2). 2001.
29. International Council for Harmonisation. E2B(R3) Individual Case Safety Report (ICSR) Specification and Related Files. [Internet] 2021 [Consultado el 30 de Agosto de 2021]. Disponible en: <https://ich.org/page/e2br3-individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files>.
 30. Food and Drug Administration. How Consumers Can Report an Adverse Event or Serious Problem to FDA. [Internet]; 2018 [consultado el 28 de julio de 2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/how-consumers-can-report-adverse-event-or-serious-problem-fda>.
 31. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Electronic Submissions. [Internet]; 2021. [Consultado el 28 de julio de 2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions>.
 32. Regional Platform on Access and Innovation for Health Technologies PRAIS P. The FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. [Internet]; 2018. Paho.org. [citado el 4 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://prais.paho.org/en/launched-the-fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard-2/>.
 33. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. [Internet]; 2021. [Consultado el 25 de agosto de 2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>.
 34. Food and Drug Administration. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard. [Internet]; 2021. [Consultado el 25 de agosto de 2021] Disponible en: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.

35. European Medicines Agency. 2020 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. [Internet]; 2020. Consultado el 11 de marzo de 2021] Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2020-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf.
36. Uppsala Monitoring Centre. VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [Internet]; 2021. [citado el 20 de agosto de 2021]. Disponible en:
<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>
37. Uppsala Monitoring Centre. VigiLyze: Get the answers you need. [Internet]; 2020 . [citado el 20 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>
38. Uppsala Reports. UR 24: Vigibase – The database story. [Internet]; 2004. [citado el 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/2596/ur24-final.pdf>
39. Uppsala Reports. UR 19: Major upgrade for WHO ADR database, VigiBase comes online. [Internet]; 2002. [citado el 26 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.who-umc.org/media/2586/ur-19_8.pdf
40. Uppsala Monitoring Centre. Guideline for using VigiBase data in studies. [Internet]; 2021. [consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/164772/guidelineusingvigibaseinstudies.pdf>
41. Uppsala Monitoring Centre. VigiFlow. [Internet]; 2020. [citado el 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/about-vigiflow/>
42. Guardado Ruiz MA, Bermúdez Camps IB, Reyes Hernández I, Flores de la Torre JA, López Luna MA. Farmacovigilancia en México. 2018. 2018;51(2).
43. Aguilar Durán HE, Medina Mondragón L. ¿Qué es la Farmacovigilancia? Revista COFEPRIS. 2016:26.
44. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Farmacovigilancia en México [Internet]; 2017. [citado el 10 de octubre de

- 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
45. Herrera Solorio AM, Durán Álvarez H. El Sistema Nacional de Farmacovigilancia en México. In: Papale RM, editor. Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia edición latinoamérica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2018. p. 151 - 7.
 46. Ávila Berumen L. Experiencias exitosas de Farmacovigilancia en Coordinación con Programas de Salud Pública (Presentación) [Internet]. México: VIII Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2016. [Citado el 15 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Panel-D-3Lazaro-Avila.pdf>
 47. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. 7° Boletín Informativo. [Internet]; 2014. [citado el 16 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.scribd.com/doc/257246417/BOLETIN-FARMACOVIGILANCIA>
 48. Organización Panamericana de la Salud. OPS México entrega Reconocimiento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios como Agencia Reguladora Nacional de Referencia Regional. [Internet]; 2012 [citado el 29 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=482:ops-mexico-entrega-reconocimiento-comision-federal-proteccion-contrarriesgos-sanitarios-agencia-reguladora-nacional-referencia-regional&Itemid=499.
 49. Panorama Actual de la Farmacovigilancia en México, Cambios relevantes de la NOM-220(presentación) [Internet]. México: XVII Convención Nacional de Responsables Sanitarios de la Industria Químico Farmacéutica;2016. [Consultado en 10 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.colegioqfb.org.mx/archivo/memorias/57214230aa26d-57c70fb69fab3.pdf>
 50. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Medios para el envío de notificaciones de SRAM, RAM, [Internet]; 2018 [Consultado en 10 de

- julio de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/medios-para-el-envio-de-notificaciones-de-sram-ram-ea?idiom=es>
51. CANIFARMA. Presenta COFEPRIS “VigiFlow”, la nueva herramienta de notificaciones para la farmacovigilancia. [Internet]; 2019 [Consultado en 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://codigof.mx/presenta-cofepris-vigiflow-la-nueva-herramienta-de-notificaciones-para-la-farmacovigilancia/>
 52. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Guía para el Registro, Ingreso a la Sesión y Llenado del Reporte de Farmacovigilancia en NotiReporta. México. 2018.
 53. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Atento aviso para los integrantes de la Farmacovigilancia. La Cofepris comunica la implementación de VigiFlow, la nueva plataforma de notificación en Farmacovigilancia. [Internet]; 2019 [Consultado en 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/atento-aviso-para-los-integrantes-de-la-farmacovigilancia>
 54. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Atento Aviso para los participantes en el taller de capacitación. Para el uso de la herramienta de gestión de notificaciones de reacciones adversas para medicamentos y vacunas, Vigiflow [Internet]; 2019 [Consultado en 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/atento-aviso-para-los-participantes-en-el-taller-de-capacitacion?idiom=es>
 55. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Atento aviso para los integrantes de la Farmacovigilancia. El anuncio se hace en el marco del Día Mundial del Farmacéutico. [Internet]; 2019 [Consultado en 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/atento-aviso-para-los-integrantes-de-la-farmacovigilancia-219120>
 56. e-Reporting Industria Sesión Informativa (Presentación). Mexico: Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia; 2020.
 57. Uppsala Monitoring Centre. e-Reporting: Module for VigiFlow. [Internet]; 2020. [citado el 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/1207/e-reporting-vigiflow.pdf>

58. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. Instructivo para el uso de e-Reporting para los Titulares de Registro Sanitario o sus Representantes Legales, Instituciones o Establecimientos donde se realice investigación para la salud y Distribuidores/Comercializadores. México. 2020.
59. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Manual de uso e-Reporting Industria. México. 2020.

Uppsala Monitoring Centre. COFEPRIS boosts ability to receive and analyse adverse drug reaction reports [Internet]; 2020. [citado el 30 de agosto de 2021].
Disponible en: <https://www.uppsalareports.org/articles/cofepris-boosts-ability-to-receive-and-analyse-adverse-drug-reaction-reports/>