



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

FARMACOVIGILANCIA, UNA RESEÑA HISTÓRICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

MARIANO LÓPEZ GARCÍA

ASESORA:

M. EN FC. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FEDERACIÓN NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Farmacovigilancia, una reseña historica.

que presenta el pasante: Mariano López García
con número de cuenta: 40106736-3 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Agosto de 2005

PRESIDENTE	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>MC. Eva Ma. Molina Trinidad</u>	
SECRETARIO	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFI. Guadalupe Koizumi Castro</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	

DEDICATORIAS

A DIOS

Gracias, señor por todas las bendiciones que me has dado.

A MIS PADRES

Mariano López Vázquez
Maria García Sampe

Dedico con amor y agradecimiento a mi padre y a la memoria de mi madre, la presente tesis, fruto de apoyo y comprensión que me han brindado a lo largo de mi vida, porque sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme.
Por esto y más... ¡GRACIAS!

A MIS HERMANOS

Araceli y Alfredo

Por los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos, por su apoyo y estímulo en la realización de mis metas.
Los quiero.

A TI

Nohemi, quien en todo momento me has alentado, apoyado, inspirado y comprendido para seguir adelante.

AMIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

A mis compañeros y amigos de la FES-C de la generación 28, sin decir nombres para no cometer el grave error de omitir a alguien, por los momentos vividos, los cuales quedarán por siempre grabados en mi mente.

A LAS FAMILIAS

LICONA AGUILAR
GALVÁN ZARATE

Por todo el apoyo y amistad que me han brindado.

A USTEDES

QFB Rosa L. Zamudio Díaz, por abrirme las puertas de su laboratorio, en donde me instruí en la práctica profesional, por sus valiosos consejos.

Ing. Marcos Vázquez García, por el ejemplo que me ha dado de ser una persona muy trabajadora y responsable, por la amistad que nos une.

AGRADECIMIENTOS

A MI ASESORA

MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

Con agradecimiento y admiración, para una profesionalista ejemplar y ser humano excepcional, por la oportunidad brindada al desarrollar esta tesis, por sus valiosos consejos que dejan en mi memoria un gran orgullo por la distinción de haber contado con su apoyo. ¡GRACIAS!

A MIS SINODALES

Por su tiempo y sus valiosas aportaciones. ¡GRACIAS!

A MIS PROFESORES DE LA FES-C

Por brindarme gran parte de sus conocimientos y experiencias, porque son de gran importancia para mi formación profesional. ¡GRACIAS!

A LA FESC-UNAM

Porque me abrió sus puertas de manera incondicional para pertenecer a esta institución, de lo cual me siento muy orgulloso, por formarme como persona y como profesionalista. ¡GRACIAS!

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ABREVIATURAS.....	IX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVO.....	3
3. GENERALIDADES.....	4
3.1. Farmacovigilancia.....	4
3.1.1. Definición de Farmacovigilancia.....	4
3.1.2. Objetivos de la Farmacovigilancia.....	5
3.1.3. Metodología de estudio de la Farmacovigilancia.....	6
3.2. Concepto de eficacia, seguridad y evaluación riesgo-beneficio.....	16
3.2.1. Eficacia.....	16
3.2.2. Seguridad.....	16
3.2.3. Evaluación Riesgo-Beneficio.....	17
3.3. Reacciones Adversas Medicamentosas (R.A.M.).....	19
3.3.1. Definición de Reacción Adversa Medicamentosa.....	19
3.3.2. Clasificación de Reacciones Adversas.....	19
3.3.3. Clasificación de las R.A.M. por su gravedad.....	21
3.3.4. Definición de Interacciones Farmacológicas.....	21
3.3.5. Clasificación de las Interacciones Farmacológicas.....	22
3.3.6. Factores Predisponentes.....	28
4. DESARROLLO HISTORICO.....	30
4.1. Historia Antigua.....	30
4.1.1. Siglos XVIII-XIX.....	31

4.1.2. Siglo XX.....	32
4.1.3. Antes de la Talidomida.....	32
4.2. La Talidomida y sus antecedentes.....	34
4.2.1. Farmacología de la Talidomida.....	35
4.2.2. Mecanismos de Acción.....	36
4.2.3. Efectos Adversos.....	37
4.2.4. Interacciones Medicamentosas de la Talidomida.....	39
4.2.5. La Talidomida hoy.....	39
4.3. El Inicio de la Farmacovigilancia.....	43
4.4. La farmacovigilancia Internacional.....	51
4.5. La Farmacovigilancia en México.....	68
4.5.1. Programa permanente de farmacovigilancia en México.....	70
4.5.2. El IMSS como Centro institucional de Farmacovigilancia en México.....	73
4.5.3. Reportes de R.A.M. Recibidos por la COFEPRIS.....	89
4.5.3.1. Reportes de R.A.M. en el año 2003.....	89
4.5.3.2. Reportes de R.A.M. en el año 2004	92
4.6. Perspectivas de la Farmacovigilancia.....	96
4.6.1. La farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional.....	97
4.6.2. Elementos esenciales de farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional.....	97
4.6.3. La farmacovigilancia en la reglamentación farmacéutica.....	98
4.6.4. La farmacovigilancia en la práctica clínica.....	100
4.6.5. La farmacovigilancia en los programas de salud pública de control de enfermedades.....	100
4.6.6. Comunicación de los resultados de la farmacovigilancia.....	101
4.6.7. Aplicaciones de Internet en farmacovigilancia.....	102
4.6.8. Atención Farmacéutica y Farmacovigilancia.....	105

5. DISCUSIÓN.....	107
6. CONCLUSIONES.....	110
7. ANEXO.....	111
8. GLOSARIO.....	115
9. REFERENCIAS.....	117

ÍNDICE DE FIGURAS

4.1 El diario EL MUNDO recogió el caso de la talidomida como noticia de portada en el número dedicado al año 1962 de su Historia del Siglo XX.....	35
4.2 Estructura química de la Talidomida.....	36
4.3 Número de países miembros oficiales de la OMS acumulados hasta el año 2004, sumando hasta el momento 75 países.....	48
4.4 Países participantes en la OMS del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos.....	50
4.5 Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos (OMS) con mayor número de reportes hasta marzo del 2002. Estados Unidos encabeza la lista de los diez países con el mayor número de reportes.....	52
4.6 Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos con mayor número de reportes/millón de habitantes/año (en promedio, 1996-2000). Nueva Zelanda ocupa el primer lugar de reportes/millón de habitantes/año.....	53
4.7 Clases de fármacos más reportados en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud hasta abril del 2004. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ocupan el mayor número de reportes.....	60
4.8 Número acumulado de informes recibidos por la OMS hasta abril de 2004.....	67
4.9 Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia.....	69
4.10 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, por grupos de fármacos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las enfermedades infecciosas y parasitarias ocupan el mayor número de reportes.....	76
4.11 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, en función del principio activo. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Trimetoprima y Sulfametoxazol ocupan el mayor número de reportes.....	78
4.12 Número de reportes de las reacciones adversas, por sistemas-órganos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las reacciones adversas provocadas en piel son las que ocupan el mayor número de reportes.....	88

4.13 Porcentaje y distribución de notificaciones recibidas en la COFEPRIS durante el 2003. El mayor número de notificaciones recibidas en la COFEPRIS son de laboratorios productores, ocupando en un 54 % en la figura.....	89
4.14 En esta figura podemos observar la clasificación de las R.A.M. de acuerdo a su gravedad durante el 2003. Las RAM's de tipo Moderada ocupan el mayor número de reportes.....	90
4.15 Porcentaje de probabilidad de las RAM's. durante el 2003. Las RAM's de tipo probable ocupan el mayor número de reportes. Las RAM's de tipo Probable ocupan el mayor número de reportes con un 47% en la figura.....	91
4.16 Porcentaje y distribución de notificación recibidas en la COFEPRIS durante el 2004. El mayor número de notificaciones recibidas en la COFEPRIS son de laboratorios productores, ocupando en un 69 % en la figura.....	92
4.17 En esta figura podemos observar la clasificación de las R.A.M. de acuerdo a su gravedad durante el 2004. Las RAM's de tipo Moderada ocupan el mayor número de reportes en la figura.....	93
4.18 Porcentaje de probabilidad de las R.A.M. durante el 2004. Las RAM's de tipo Probable ocupan el mayor número de reportes con un 43% en la figura.....	94

ÍNDICE DE TABLAS

3.1 Fases de los ensayos clínicos y su finalidad.....	6
3.2 Métodos de farmacovigilancia.....	8
3.3 Fases del desarrollo y evaluación de nuevos fármacos.....	17
3.4 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas (R.A.M.).....	20
4.1 Usos benéficos de la talidomida.....	41
4.2 Epidemias de reacciones adversas producidas por fármacos con graves consecuencias.....	42
4.3 Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos (Organización Mundial de la Salud) con mayor número de reportes hasta marzo del 2002. Estados Unidos encabeza la lista de los diez países con el mayor número de reportes....	51
4.4 Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos con mayor número de reportes/millón de habitantes/año (en promedio, 1996-2000). Nueva Zelanda ocupa el primer lugar de reportes/millón de habitantes/año.....	52
4.5 Clases de fármacos más reportados en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud hasta abril del 2004. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ocupan el mayor número de reportes.....	57
4.6 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas encontradas con mayor frecuencia en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud,* codificadas con la terminología de las reacciones adversas de la OMS (WHO-ART).....	65
4.7 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, por grupos de fármacos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las enfermedades infecciosas y parasitarias ocupan el mayor número de reportes.....	75
4.8 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, en función del principio activo. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Trimetoprima y Sulfametoxazol ocupan el mayor número de reportes.....	77
4.9 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos en el grupo de enfermedades infecciosas y parasitarias. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003.....	79

4.10 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades oncológicas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Ciclofosfamida ocupa el mayor número de reportes.....	80
4.11 Frecuencia de reacciones adversas a los analgésicos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre 2003. Metamizol ocupa el mayor número de reportes.....	80
4.12 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades cardiológicas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Captopril ocupa el mayor número de reportes.....	81
4.13 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades gastroenterológicas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Metoclopramida y Ranitidina ocupan el mayor número de reportes.....	82
4.14 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades neumológicas y otorrinolaringológicas. Recibidas IMSS, de enero a diciembre de 2003. Salbutamol ocupa el mayor número de reportes seguido del Ambroxol.	82
4.15 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades neurológicas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Carbamazepina ocupa el mayor número de reportes seguido de la Fenitoína.....	83
4.16 Frecuencia de reacciones adversas a vitaminas y minerales. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Hierro dextrán y Complejo B ocupan el mayor número de reportes.....	84
4.17 Frecuencia de reacciones adversas a medios de diagnóstico y contraste. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003.....	84
4.18 Frecuencia de reacciones adversas a vacunas y toxoides. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre 2003.....	85
4.19 Número de reportes de las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las reacciones adversas provocadas en piel son las que ocupan el mayor número de reportes.....	86
4.20 Número de reportes de las reacciones adversas, por sistemas-órganos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las reacciones adversas provocadas en piel son las que ocupan el mayor número de reportes.....	87
4.21 Las 4373 reacciones adversas fueron clasificadas de acuerdo a su gravedad.....	90
4.22 Reacciones adversas clasificadas de acuerdo a su probabilidad.....	91

4.23 Las 4,356 reacciones adversas fueron clasificadas de acuerdo a su gravedad.....	93
4.24 Reacciones adversas clasificadas de acuerdo a su probabilidad.....	94
4.25 Difusión de mensajes sobre la seguridad de un medicamento.....	102
4.26 Centros de Farmacovigilancia en Internet.....	104

ABREVIATURAS

COFEPRIS. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social.

O.M.S. Organización Mundial de la Salud.

S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) Sistema para la Educación Sobre la Talidomida y la Seguridad en su Receta.

UMC. (The Uppsala Monitoring Centre) Centro de Monitoreo Uppsala.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la nueva generación de medicamentos ha modificado drásticamente la manera de tratar y combatir las enfermedades. A pesar de las grandes ventajas que ofrecen, cada día hay mayor evidencia de reacciones adversas, las cuales son causa de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte.

El desastre con la Talidomida a comienzos de la década de los sesenta, cambió en forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica, desde entonces la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido a desarrollar métodos para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier intervención terapéutica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

La Farmacovigilancia nace como disciplina orientada a la evaluación del uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus Reacciones Adversas. La contribución de la Farmacovigilancia a la Salud Pública en estos años de existencia ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen los ya existentes.

Todo medicamento nuevo introducido al mercado se evalúa tomando en cuenta tanto sus ventajas como sus desventajas, siendo preocupación primordial su eficacia y seguridad, la relación riesgo/beneficio con respecto a la indicación terapéutica y que el

producto presente un interés terapéutico real y suficiente para justificar su uso. Esta evaluación se realiza en el momento de registrar el producto.

El problema de las Reacciones Adversas no es nuevo, sólo la atención a éstas es reciente y ha cambiado. El reconocimiento de la importancia de dicho problema puede ser verificado por el aumento de publicaciones en referencia a enfermedades iatrogénicas, tanto en libros como en artículos de revistas médicas. Incluso, se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a reacciones no deseadas de los medicamentos.

Entre las Reacciones Adversas de los Medicamentos, hay muchas que no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco a través de ensayos clínicos controlados, si las poblaciones expuestas difieren de la población sometida al ensayo clínico en características tales como edad, sexo, enfermedades, etc., o si las especificaciones del medicamento se modificaran después de realizado el ensayo. Asimismo, se debe recordar que cuando los medicamentos son registrados, solo se han probado en algunos miles de pacientes.

La vigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización por un número considerablemente mayor de personas a las que participan en los ensayos clínicos y por núcleos de población diferentes (por ejemplo: grupos de riesgo como niños y ancianos, poblaciones sometidas a condiciones diferentes de calidad de vida, etc.), son un componente importante de las acciones a cargo de los organismos reguladores de los insumos. Una Farmacovigilancia efectiva puede ser capaz de detectar oportunamente, problemas potenciales entre productos intercambiables.

México ingresó a este programa en el año de 1999, por lo que el presente trabajo tiene como plan, realizar una revisión biblio-hemerográfica con el fin de ser un texto de consulta útil a los profesionistas involucrados en el área de la salud; una recopilación de información que ponga a disposición del lector, los avances que se han dado en este programa de Farmacovigilancia.

OBJETIVO

Llevar a cabo una reseña histórica del desarrollo de la Farmacovigilancia a nivel Nacional e Internacional, a través de una revisión bibliohemerográfica y electrónica, para poner de manifiesto los aspectos más sobresalientes, de importancia clínica y social de ella.

3. GENERALIDADES

3.1. FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es la herramienta utilizada por los países de alta vigilancia sanitaria, para el control de los medicamentos. (1)

3.1.1. DEFINICIÓN DE FARMACOVIGILANCIA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año del 2002 la definió de la siguiente forma: (2)

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

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas:

- Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos.
- En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número.
- Las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada.
- La información, a menudo, es incompleta o no se dispone sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas) o respecto a interacciones farmacológicas.

La Farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos. Todo esto puede ser debido a diferencias en: (3)

- La producción de medicamentos.
- La distribución y el uso (por ejemplo, indicaciones, dosis, disponibilidad).
- La genética, la dieta, las tradiciones de la población.
- La calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente.
- El uso de medicamentos no-ortodoxos (por ejemplo, plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan solos o en combinación con otros medicamentos.

3.1.2. OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son: (3, 4)

1. Detectar tempranamente las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
2. Detectar aumentos en la frecuencia de reacciones adversas (conocidas).
3. Identificar los factores de riesgo y los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimar los aspectos cuantitativos de la relación riesgo/beneficio y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.
5. El uso racional y seguro de los medicamentos.
6. La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
7. La educación y la información a los pacientes.

3.1.3. METODOLOGÍA DE ESTUDIO DE LA FARMACOVIGILANCIA

La farmacoepidemiología es el estudio del uso y de los efectos de los fármacos en gran número de personas. Un estudio de esa clase utiliza los métodos de la epidemiología y se ocupa de todos los aspectos de la relación riesgo-beneficio de los fármacos. La farmacovigilancia es una rama de la farmacoepidemiología reducida al estudio epidemiológico de los efectos adversos relacionados con fármacos o efectos farmacológicos adversos.

La etapa inicial, en el cual, la Farmacovigilancia comienza con la aplicación de su metodología de estudio, es desde la etapa de evaluación del medicamento (principalmente en la fase IV, que consiste en la monitorización del fármaco). De acuerdo al Centro Nacional de Farmacovigilancia, durante el periodo clínico, los medicamentos son evaluados en cuatro fases. (5, 6, 7, 8, 9)

Tabla 3.1 Fases de los ensayos clínicos y su finalidad. (5, 6, 7)

# de Fase	Descripción del ensayo clínico	Finalidad del ensayo clínico
I	Administración del fármaco a humanos (por lo general voluntarios sanos).	a) Verificar la seguridad del fármaco. b) Identificar las acciones farmacológicas y reacciones adversas relacionadas con las dosis. c) Proporcionar una primera idea del perfil farmacocinético/dinámico.
II	Administración del fármaco en poblaciones seleccionadas de pacientes	a) Demostrar la eficacia del nuevo fármaco. b) Obtener datos de eficacia y seguridad específicos para una indicación o enfermedad. c) Establecer las dosis a emplear en la siguiente fase.

III	Control exhaustivo de la eficacia y seguridad farmacológica del medicamento antes de su aprobación para ser comercializado.	<ul style="list-style-type: none"> a) Verificar la eficacia y seguridad del nuevo fármaco. b) Dar seguimiento detallado de todos los efectos adversos, en especial los de la gravedad, duración, etc.
IV	Estudios clínicos realizados después de la comercialización del medicamento (postcomercialización).	<ul style="list-style-type: none"> a) Identificar nuevas señales de seguridad del fármaco (Farmacovigilancia). b) Probar hipótesis.

La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas a los medicamentos, precisamente cuando el medicamento es usado en la etapa de postcomercialización (**Fase IV**) por un gran número de poblaciones en condiciones naturales. (5)

La detección de las reacciones adversas en la fase de postcomercialización es un reto metodológico importante, tanto porque éticamente no es factible aplicar el método experimental, para lo cual se requieren grandes tamaños muestrales de pacientes expuestos a las acciones de un mismo fármaco. Por este motivo el método de elección de la farmacovigilancia resulta ser la notificación espontánea de los profesionales de la salud a centros previamente designados, denominados como centros nacionales, los que a su vez remiten la información recolectada al centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud, también denominado The Uppsala Monitoring Centre (UMC), constituyéndose así el Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos, es decir, un sistema integrado por una red conformada por los estados miembros, bajo la dirección de la Organización Mundial de la Salud. (10)

El método de la notificación espontánea, es un sistema de ámbito regional o nacional para notificar sospechas de reacciones adversas y es considerado como el método primario en farmacovigilancia. Adicionalmente, existen otros métodos para reunir datos y otros más están en desarrollo. (3)

Tras la tragedia de la Talidomida se ha trabajado mucho en el campo de las Reacciones Adversas de Medicamentos (R.A.M.), fruto de ello es la gran variedad de enfoques, con una metodología y unos objetivos muy diferenciados. Esta diversificación dificulta la realización de una clasificación que agrupe adecuadamente los programas de farmacovigilancia realizados hasta el momento. A continuación se presenta una tabla en la cual se pretende organizar una clasificación de la metodología comúnmente utilizada en materia de farmacovigilancia.

Tabla 3.2 Métodos de farmacovigilancia. (4, 11, 12)

<p>I. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS. Búsqueda de hipótesis</p> <ul style="list-style-type: none">A. Notificaciones espontáneas<ul style="list-style-type: none">1. Voluntaria estructurada<ul style="list-style-type: none">a. Notificación a un Centro Nacional.2. Voluntaria no estructuradas<ul style="list-style-type: none">a. Revistas médicasB. Cohortes sin grupo controlC. Registros nacionales morbi-mortalidad
<p>II. ESTUDIOS ANALITICOS. Evaluación de hipótesis</p> <ul style="list-style-type: none">A. Caso-controlB. Cohortes con grupo control
<p>III. ESTUDIOS MIXTOS</p> <ul style="list-style-type: none">A. Record linkageB. Monitorización Intensiva de pacientes hospitalizadosC. Monitorización de pacientes ambulatorios.

A continuación se describirán cada uno de los métodos (Tabla 3.2) utilizados en farmacovigilancia.

I. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

Estos estudios pretenden describir reacciones adversas, sin intentar probar ninguna conjetura inicial, el cual constituyen el punto de partida de otros estudios analíticos o experimentales.

A. Notificaciones espontáneas

La comunicación de sospechas de R.A.M. a la literatura médica, a centros nacionales o a la industria farmacéutica ha tenido un papel fundamental desde los inicios de la farmacovigilancia. Es más, en un sentido informal, estos sistemas vienen utilizándose desde que los medicamentos existen. Para que una notificación resulte válida y esté completa deben estar presentes todas las informaciones que se mencionan a continuación:

- Si existe otra posible explicación para la reacción adversa.
- Si se han administrado otros fármacos.
- Si el médico esta seguro de que el paciente tomó realmente el producto incriminado.
- Si el enfermo tomó anteriormente el mismo producto u otros relacionados con él química o farmacológicamente.
- Si se han conseguido nuevas informaciones sobre el proceso desde que se efectuó la notificación.
- Si se omitieron aspectos importantes en la notificación original (dosis o duración del tratamiento, historia médica o familiar, indicación para la que el fármaco se prescribió).

Las notificaciones espontáneas pueden ser de dos tipos:

A.1. Sistemas de notificación espontánea voluntaria estructurada.

Su funcionamiento es sencillo, los médicos, químicos farmacéuticos biólogos, enfermeras, dentistas e incluso pacientes, envían a un centro nacional un impreso especial (en algunos países conocido como tarjeta amarilla) con las sospechas de R.A.M. El Centro Nacional envía la información a un Centro Internacional dependiente de la OMS, donde es almacenada y procesada regularmente. El volumen de información que se genera es grande, debiendo procesar los datos mediante sistemas computarizados. En México, de acuerdo a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) la notificación se hace mediante el llenado de un formato (ver Anexo I) de R.A.M. (4, 11, 13, 14, 15).

Principales ventajas:

- Confidencialidad.
- Bajo costo.
- Duración indefinida.
- Vigila todos los fármacos comercializados, a todo tipo de pacientes y a todo tipo de médicos.
- No interfiere con los hábitos de prescripción del médico.

Principales desventajas:

- Infracomunicación.
- Desviación hacia aquellas R.A.M. ya conocidas.
- Imposibilidad de conocer el número de pacientes expuestos y por tanto tampoco la frecuencia de aparición de la R.A.M.
- Dificultad para la evaluación de la relación causa-efecto.

A.2. Sistemas de notificación no voluntaria estructurada.

Este sistema de notificación, se lleva a cabo mediante la comunicación de R.A.M., a revistas médicas.

Principales ventajas:

- Ha sido la fuente más eficaz en el descubrimiento de R.A.M. raras.
- Los informes están bien documentados.
- La aparición de un caso en la literatura puede estimular a otros médicos a comunicar sus experiencias.

Principales desventajas:

- La comunicación puede retardarse para lograr reunir varios casos.
- No hay datos de consumo y en consecuencia no se puede determinar la incidencia de la R.A.M.
- Las falsas alarmas pueden alcanzar el 25%.

B. Estudios de Cohorte sin grupo control

El objetivo de estos métodos es conseguir valorar, ya sea prospectiva o retrospectivamente, la evolución de un número elevado de pacientes (5,000-10,000) que inicialmente han recibido un fármaco.

Existen numerosas metodologías, en función de quien es responsable de reclutar a los enfermos y de si se permite la venta libre del medicamento durante el desarrollo del estudio. (11)

El reclutamiento del paciente puede hacerse a tres niveles:

- a) Médico prescriptor
- b) Farmacéutico
- c) Agencia central de gestión de recetas.

Los cohortes sin grupo control son de utilidad, pero no suelen encontrar R.A.M. desconocidas. Asimismo, la falta de grupo de referencia hace que, si se detectan, sean

necesarios nuevos estudios confirmativos. Su interés podría residir en la ayuda para la valoración riesgo-beneficio del fármaco.

C. Registros nacionales morbi-mortalidad

El examen sistemático de los registros nacionales de mortalidad y morbilidad pueden ser una señal de alarma cuando un medicamento da lugar a un incremento de la frecuencia de determinadas enfermedades. (11)

La información obtenida al relacionar datos de consumo con estadísticas vitales solamente permite sugerir hipótesis que requieren investigación posterior con otras técnicas.

II. ESTUDIOS ANALITICOS

El propósito de los estudios analíticos es la investigación de posibles relaciones causa-efecto mediante la observación de alguna consecuencia ya existente y la búsqueda de datos que permitan identificar los posibles factores causales, es decir, en qué medida la presencia o ausencia de un medicamento provoca la ocurrencia de un problema.

A. Caso-control

La estrategia del caso control consiste en identificar los pacientes con una enfermedad determinada (casos) y comparar la frecuencia de exposición al factor de riesgo (fármaco) entre ellos y otro grupo de sujetos de similares características (controles), pero no padecen la enfermedad. La técnica caso-control ha sido utilizada para determinar la relación entre muchas patologías y determinados medicamentos. (4, 16)

Principales ventajas:

- Investiga eficazmente sucesos que aparecen con un largo intervalo de latencia o tras prolongadas exposiciones.
- Evalúa hipótesis rápida y económicamente.
- Puede examinar simultáneamente la relación entre varios fármacos y una patología.

- Es posible estudiar subgrupos especiales (anciano).
- Confirma reacciones adversas ya conocidas

Principales desventajas:

- Imposibilidad de descubrir efectos no sospechosos o que no se estén monitorizando.
- Baja utilidad para medicamentos de poco consumo.
- Limitada utilidad en medicamentos de reciente introducción, salvo que rápidamente sean muy consumidos.
- No determina riesgos absolutos, sino relativos.
- Dificultad para seleccionar los grupos control.
- Están sujetos a numerosos sesgos (selección, información, etc.).

B. Cohortes con grupo control

Estos estudios pueden ser prospectivos y retrospectivos. En ellos, como en los que no tienen grupo de control, se intenta localizar un grupo de personas que están expuestas al factor de riesgo (fármaco), determinando cuántos de ellos han sufrido el posible efecto indeseable. La frecuencia de aparición se compara con la del grupo control (personas que no han tomado el medicamento). La falta de aleatoriedad en la distribución de los grupos hace que aparezcan numerosos sesgos, que de no ser reconocidos pueden llevar a conclusiones erróneas. En los estudios de cohorte no solo se pretende averiguar la aparición de la reacción adversa en expuestos al medicamento y no expuestos, sino también la existencia de relaciones dosis-efecto entre el medicamento y la aparición de la reacción adversa.

Los estudios de cohorte prospectivos tienen un especial valor para estudiar los antecedentes de las reacciones adversas a medicamentos con consecuencias mortales. El diseño de cohorte prospectivo es un poco caro y no puede utilizarse para el estudio de reacciones adversas raras a medicamentos. Los estudios retrospectivos de cohortes son mucho más económicos que los prospectivos y requieren menos tiempo. (11, 16, 17)

Principales ventajas:

- Establecer relaciones temporales entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa.
- Determinar índices de incidencia.
- Estudiar la influencia de variables demográficas y familiares.
- El seguimiento de la información es completo y prolongado.
- Proporcionan datos complementarios muy útiles para la posterior adopción de medidas de prevención de las reacciones adversas.

Principales desventajas:

- Sesgos en la información.
- Fallos en el seguimiento, propios de cualquier estudio prolongado.
- Gran dotación de recursos humanos y materiales que requieren (costoso).

III. ESTUDIOS MIXTOS

En este tipo de estudios los pacientes son incluidos por el hecho de pertenecer a una población determinada, recogiéndose datos sobre los medicamentos consumidos y las patologías desarrolladas. La información acumulada permite obtener cohortes de los pacientes que han tomado un determinado medicamento, así como la realización de estudios caso-control de determinadas patologías.

A. Record Linkage

Cada uno de nosotros genera durante la vida una serie de registros médicos (toma de medicamentos, altas hospitalarias, etc.) que son almacenados en sistemas informáticos con fines administrativos. La relación de estos registros en sí es lo que se conoce por Record Linkage.

El Record Linkage puede servir para generar hipótesis y para comprobar las alarmas producidas por otros sistemas. (11, 18)

Principales ventajas:

- Proporciona una extensa base de datos que permite realizar cohortes con un costo diez veces menor que con otros sistemas.
- El seguimiento puede alargarse indefinidamente sin costos suplementarios, siendo el único método de cohorte que permite detectar R.A.M. que aparecen tras muchos años de latencia.

Principales desventajas:

- El almacenamiento de datos con fines administrativos hace que la precisión de los diagnósticos muchas veces no sea óptima.
- El actual tamaño de las poblaciones estudiadas solamente permite la realización de seguimientos de fármacos de amplio uso.

B. Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados

Estos estudios se caracterizan porque siguen la evolución a los enfermos que ingresan en determinados centros hospitalarios, buscando posibles efectos tóxicos de los medicamentos administrados.

C. Monitorización de pacientes ambulatorios

Se han llevado a cabo algunos estudios que, de manera más o menos exhaustiva, han intentado controlar la aparición de R.A.M. en pacientes ambulatorios, tanto en población adulta como en niños. Al igual que algunos de los proyectos hospitalarios, su principal objetivo es la cuantificación del problema que, de una manera general, suponen las R.A.M. en la población extrahospitalaria. La metodología de estos estudios no es uniforme, algunos de ellos se ha basado en seguimiento telefónico. (4, 11)

3.2. CONCEPTO DE EFICACIA, SEGURIDAD Y EVALUACIÓN

RIESGO-BENEFICIO.

En la actualidad, alrededor del 20% de los países disponen de una reglamentación farmacéutica bien desarrollada y operativa. Del resto, aproximadamente la mitad cuentan con reglamentaciones de capacidad y grado de desarrollo diversos y en el 30% no existen o son muy limitadas. La realidad es que muchos países de bajos ingresos no pueden garantizar la seguridad, la eficacia y la calidad de los medicamentos que circulan en sus mercados. Los problemas de una reglamentación ineficaz traspasan las fronteras nacionales y tienen consecuencias tanto a nivel Nacional como Internacional. (13)

La aplicación de las prácticas clínicas adecuadas garantiza que los ensayos clínicos y los estudios sobre medicamentos cumplen los requisitos éticos y de calidad. Dado el número creciente de participantes en la investigación, se debería fortalecer el papel de los organismos de reglamentación en las prácticas clínicas adecuadas. Los Estados miembros necesitan compartir conocimientos y experiencias en nuevas áreas de la investigación clínica, como la Biotecnología, en las que los datos sobre la seguridad, eficacia y calidad pueden ser escasos. (19)

3.2.1. EFICACIA

La eficacia se define como el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales. De manera ideal, la determinación de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria. En cambio si hablamos de efectividad, esta se refiere al grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio puestos en práctica logran lo que se pretende conseguir para una población determinada. (20)

3.2.2. SEGURIDAD

La seguridad es relativa, dado que todo fármaco puede ser tanto perjudicial como beneficioso; a mayor seguridad más utilidad, es decir, cuanto más amplio sea el margen

de seguridad de un fármaco (ventana terapéutica), la diferencia entre una dosis habitualmente efectiva y una dosis que pueda producir efectos secundarios graves o peligrosos, mayor será la utilidad del fármaco. (21)

3.2.3. EVALUACIÓN RIESGO-BENEFICIO

La expresión relación “riesgo-beneficio” se emplea cuando se estudia el riesgo de los efectos adversos producidos por un fármaco en relación con sus efectos beneficiosos probables. Siempre que se utilicen fármacos con fines terapéuticos, los beneficios deberían ser superiores a los riesgos. En qué medida lo son, depende de la gravedad de la enfermedad que se trate. Es preciso tener en cuenta todos los aspectos de la farmacología, desde los más elementales a los económicos, para determinar cuál es la relación riesgo-beneficio en cada caso concreto. (8)

La eficacia y la seguridad son los dos principales objetivos en el desarrollo de los fármacos. Para conseguir esto, una sustancia nueva tiene que recorrer, desde que aparece, un camino largo, costoso, selectivo y con obstáculos. Dentro de este proceso de evaluación riesgo-beneficio encontramos distintos estadios (tabla 3.3):

Tabla 3.3 Fases del desarrollo y evaluación de nuevos fármacos. (11)

<p>I. PERIODO PRECLINICO</p> <p>I. Etapa química II. Etapa farmacológica</p> <p>II. PERIODO CLINICO</p> <p>I. Precomercialización A. Fase I (seguridad) B. Fase II (eficacia) C. Fase III (evaluación riesgo-beneficio)</p> <p>II. Postcomercialización (Fase IV) Farmacovigilancia y nuevas indicaciones</p>

I. PERIODO PRECLÍNICO

En su fase inicial o etapa química, se aísla la sustancia química, ya sea de origen natural o de síntesis. Con la sustancia optimizada se procede, durante la etapa farmacológica, a la realización de estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos (incluidos carcinogénesis, teratogénesis, mutagénesis, etc.), en varias especies animales. En general, se reconoce que la evaluación en el animal es un método aceptable para determinar en rasgos generales el perfil de toxicidad de una nueva sustancia.

II. PERIODO CLÍNICO

Una vez realizadas las pruebas anteriores, en la precomercialización del fármaco, se procede a la administración del fármaco al hombre. Este primer uso humano se denomina **fase I** y se dirige fundamentalmente a comprobar las características de seguridad y farmacocinética. Tras estos primeros estudios y conseguidos los objetivos de la fase anterior, se continúa con lo que se conoce con el nombre de **fase II** o de eficacia, en ella el medicamento se usa por primera vez en personas enfermas buscando confirmar el beneficio que se pretende obtener. Los estudios en **fase III**, constituidos por los ensayos clínicos controlados, tratan de confirmar la eficacia y seguridad del fármaco, haciendo un estudio exhaustivo en muestras representativas de poblaciones en que va a ser usado el nuevo producto, el objetivo principal de esta fase es establecer la relación riesgo/beneficio en comparación con terapéuticas alternativas ya conocidas. En la postcomercialización del fármaco, comienza la **fase IV**, que consiste en la monitorización del fármaco, en la cual se recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas del medicamento, en esta fase interviene principalmente la Farmacovigilancia. Con relativa frecuencia los datos iniciales de riesgo-beneficio aportados por un ensayo clínico, son posteriormente modificados al obtenerse nueva información de reacciones adversas. (6, 11, 21, 22)

3.3 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (R.A.M.)

El principal objetivo de los sistemas de farmacovigilancia es detectar las reacciones adversas a los medicamentos (RAM).

La búsqueda de reacciones adversas es una habilidad que debe adquirir el profesional dedicado al área de la salud y convertirla en un hábito, que forma parte del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. (23)

3.3.1 DEFINICIÓN DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA

En 1969, la Organización Mundial de la Salud emitió la primera definición de reacción adversa, misma que modificó en 1972, y hasta la fecha se mantiene vigente y que por su importancia constituye uno de los términos armonizados y adoptados por la mayoría de los centros nacionales, el cual dice: (10, 24)

“ Reacción adversa a los medicamentos es cualquier respuesta involuntaria a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.”

3.3.2. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Las formas en que los medicamentos producen efectos indeseables son muy variadas; por ello, resulta muy difícil realizar una clasificación que abarque todos los posibles mecanismos productores. Una de las clasificaciones que se han propuesto para las reacciones adversas es la realizada por Rawlins y Thompson (1977), en la cual clasifican las R.A.M. en dos grandes grupos cuyas características quedan resumidas en la tabla 3.4 que enseguida se presenta. (5, 6, 11)

Tabla 3.4 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas (R.A.M.)

	Tipo A	Tipo B
Mecanismo	conocido	desconocido
Predecible	sí	no
Dosis dependiente	sí	no
Incidencia	alta	baja
Mortalidad	baja	alta
Tratamiento	reducir dosis	retirar fármaco

Las reacciones de tipo A también son conocidas por su nombre en inglés “augmented”, son habituales y esperadas y generalmente no son graves. En cambio las reacciones tipo B cuya denominación en inglés es “bizarre”, son poco frecuentes y suelen ser graves. (5)

Atendiendo a las causas implicadas en la patogenia de las reacciones adversas a los medicamentos de tipo A y B, éstas pueden ser: (11)

TIPO A

- A. CAUSAS FARMACEUTICAS
 - 1. Cantidad de fármaco
 - 2. Velocidad de liberación
- B. CAUSAS FARMACOCINETICAS
 - 1. Absorción
 - a. Cantidad
 - b. Velocidad
 - 2. Distribución
 - a. Unión a proteínas plasmáticas
 - b. Unión a proteínas tisulares
 - c. Flujo plasmático regional
 - 3. Eliminación
 - a. Metabolización
 - b. Excreción biliar
 - c. Excreción renal
- C. CAUSAS FARMACODINAMICAS
 - 1. Receptor
 - 2. Mecanismos homeostáticos
 - 3. Patología concomitante

TIPO B

- A. HIPERSENSIBILIDAD METABOLICA
 - 1. Déficit de glucosa-6PD-deshidrogenasa.
 - 2. Metahemoglobinemia hereditaria.
 - 3. Porfirinas.
 - 4. Hemofilia.
 - 5. Hipertermia maligna.
- B. HIPERSENSIBILIDAD INMUNE
 - 1. Tipo I, inmediata (anafilaxia).
 - 2. Tipo II, citotóxica.
 - 3. Tipo III, inmunocomplejos.
 - 4. Tipo IV, celular.

3.3.3. CLASIFICACIÓN DE LAS R.A.M. POR SU GRAVEDAD

Se han establecido 4 categorías según la información que se disponga en la notificación:

- a) **Letales:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
- b) **Graves:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización (como ejemplo existe el tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico).
- c) **Moderadas:** La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente (como ejemplo existe la distonia aguda, hepatitis colestásica, etc.).
- d) **Leves:** Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización (como náuseas, diarrea).

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración e intensidad de la reacción.

3.3.4. DEFINICIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

El advenimiento de nuevos fármacos con gran potencia y eficacia y el uso de múltiples medicamentos en la clínica han causado reacciones adversas por interacción de medicamentos. (20) Las consecuencias de las interacciones farmacológicas son variables, unas veces pueden resultar beneficiosas y de hecho se aprovechan en la clínica para obtener un beneficio terapéutico. Sin embargo, las interacciones que mas preocupan porque complican la evolución clínica del paciente son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque aumentan los efectos adversos o bien porque disminuyen el efecto terapéutico perseguido. (25)

Se denomina Interacción Farmacológica: (26)

“Cuando la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco, se modifica dentro o en la superficie del organismo, por acción de una segunda sustancia, que a su vez puede ser medicamento, alimento e incluso, en un sentido amplio, agentes físicos como las radiaciones”.

La frecuencia con la que se producen interacciones junto con la gravedad de las mismas son los aspectos que determinan su relevancia clínica. Por ello es preciso conocer algunas características de los fármacos que con más frecuencia interaccionan entre sí, las consecuencias de sus interacciones y los mecanismos de producción para así evitar en lo posible las consecuencias adversas derivadas de dichas interacciones. (25)

En nuestro medio se desconocen la frecuencia y la prevalencia de las interacciones de medicamentos; el potencial para que ocurran es prácticamente ilimitado. La polifarmacia es una práctica médica común que incrementa la probabilidad de interacciones entre medicamentos. Un paciente hospitalizado recibe simultáneamente en promedio cinco o más medicamentos, los pacientes ambulatorios también reciben prescripciones con varios medicamentos al mismo tiempo. (27)

3.3.5. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

De acuerdo con los mecanismos que pueden dar origen a una interacción, se pueden clasificar en:

- I. Interacciones de carácter farmacéutico.
- II. Interacciones de carácter farmacocinético.
- III. Interacciones de carácter farmacodinámico.
- IV. Interacciones entre nutrientes y medicamentos.

I. Interacciones de carácter farmacéutico.

Son aquellas que tienen que ver con incompatibilidades físico-químicas. En general se producen fuera del organismo y son las que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución o diluir un fármaco en una determinada solución. Se han demostrado numerosas incompatibilidades y por ello los fármacos no deben mezclarse nunca en la misma jeringa o suero a no ser que se haya demostrado claramente la inexistencia de este

tipo de interacciones. Por ejemplo la ampicilina y la amikacina, la gentamicina y la eritromicina, la heparina y la penicilina G, se inactivan mutuamente mezcladas en la misma solución de perfusión. Esta clase de interacción, se producen principalmente en el ámbito hospitalario y los servicios de farmacia son fundamentales en su prevención.

II. Interacciones farmacocinéticas.

Son las que se producen cuando el fármaco desencadenante de la interacción altera la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco afectado, de modo que la consecuencia de dicha interacción se reflejara en un aumento o una disminución del número de moléculas disponibles para actuar a nivel del órgano efector. Las interacciones a este nivel pueden ser esperadas pero sus repercusiones clínicas son difíciles de predecir, solo algunos pacientes tendrán consecuencias clínicas importantes. (25)

a) Interacciones relacionadas con la absorción.

Las formas no ionizadas de los fármacos son liposolubles y se absorben por difusión pasiva con facilidad. El aumento o disminución de la concentración de fármaco absorbido va a repercutir de manera importante en el efecto.

Las interacciones a nivel de la absorción gastrointestinal pueden producirse por diversos mecanismos: formación de productos insolubles o quelación, modificación de la velocidad de tránsito gastrointestinal, modificación del pH gastrointestinal, destrucción de la flora bacteriana y cambios en el metabolismo intestinal del fármaco. Los fármacos que alteran el tránsito intestinal, como los evacuantes intestinales, aceleran el paso de los medicamentos en la luz intestinal dificultando su absorción.

El flujo sanguíneo también influye, el alcohol es un agente que aumenta el flujo sanguíneo gástrico y por ello aumenta la absorción de la aspirina a este nivel, con incremento de la toxicidad de ambos agentes sobre la mucosa gástrica.

La administración parenteral también puede verse interferida por los fármacos vasodilatadores o vasoconstrictores, la hialuronidasa (factor de difusión) acelera la

absorción de muchos fármacos. La vasoconstricción producida por el tabaco también puede reducir la absorción intradérmica de la insulina.

b) Interacciones relacionadas con la distribución.

La distribución de un fármaco en el organismo va a depender de su liposolubilidad, del flujo sanguíneo regional y del grado de fijación a las proteínas. Este tipo de interacciones farmacocinéticas se producen fundamentalmente sobre la unión a las proteínas, plasmáticas o tisulares.

El desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas de un fármaco por parte de otro, aumenta la concentración libre del primero de modo que cabe esperar un aumento de su efecto, sin embargo, dado que al aumentar la fracción libre se produce también un aumento de la eliminación (ya sea hepática o renal) suele producirse un nuevo equilibrio por lo que este incremento en sus efectos no suele observarse. Por ejemplo cuando el ácido valproico se administra a un paciente en tratamiento con fenitoína, el valproico desplaza a la fenitoína de su unión a las proteínas plasmáticas, con lo que aumenta su fracción libre o activa y además, como la fracción libre es la que se elimina, la concentración total de fenitoína será más baja. (17, 26)

c) Interacciones relacionadas con el metabolismo.

Muchos medicamentos, especialmente los más lipófilos, necesitan una transformación química para hacerlos más hidrófilos y más fácilmente eliminables por el organismo. Para ellos, se incluyen en determinadas cadenas metabólicas y sufren una serie de alteraciones, unos rompen en fragmentos más pequeños y otros se acoplan metabólicamente a una molécula que los inactiva. La mayoría de las enzimas o sistemas enzimáticos que intervienen en este proceso se encuentran localizadas en las membranas del retículo endoplásmico de los hepatocitos.

La administración simultánea de dos fármacos, puede estimular o inhibir a estas enzimas y como resultados se produce una alteración del metabolismo del fármaco inicial.

Las interacciones por alteración en el metabolismo son las que con frecuencia tienen repercusión clínica.

Inducción enzimática: Algunos medicamentos son inductores enzimáticos, es decir son capaces de actuar sobre los hepatocitos incrementando el tamaño y el contenido enzimático del retículo endoplásmico, con lo que se ve incrementado el metabolismo de todos aquellos fármacos que utilicen esta vía de eliminación orgánica y, en consecuencia, disminuye los niveles biológicos del fármaco metabolizado y su eficacia terapéutica.

Inhibición enzimática: un fármaco puede inhibir el metabolismo de otro prolongando su vida media y su nivel estable, lo que aumenta la intensidad de su efecto y la probabilidad de que se produzca toxicidad. La inhibición del metabolismo de los fármacos suele tener un curso temporal más corto que la inducción, suele establecerse de forma rápida, por ello, aparece antes y se detecta más fácilmente. (16)

d) Interacciones relacionadas con la excreción.

La excreción de fármacos tiene lugar fundamentalmente a dos niveles, biliar y renal.

– En cuanto a la eliminación biliar, los medicamentos pueden interferir en la excreción biliar misma o alterar la circulación enterohepática que sufren numerosos fármacos. Así el probenecid reduce la excreción biliar de la rifampicina.

– En relación a la eliminación renal, existen tres posibles fuentes productoras de interacciones farmacocinéticas:

i) Competición por la secreción tubular activa:

El sistema tubular puede secretar activamente y reabsorber pasivamente un número de sustancias. En el túbulo renal hay dos sistemas de transporte activo, uno de fármacos ácidos y otro de fármacos básicos; el uso conjunto de medicamentos del mismo grupo da lugar a una eliminación lenta. Por ejemplo los fármacos ácidos como la fenilbutazona, fenobarbital, penicilinas, probenecid, salicilatos o tiazidas, compiten por el sistema de secreción activo, y esta es la base de la utilización del probenecid para prolongar la acción terapéutica de las penicilinas. Pero también pueden originarse efectos adversos como es el caso del incremento de la toxicidad del metotrexato tras la administración de salicilatos.

ii) Otras interacciones pueden deberse a cambios en el pH urinario:

Al igual que ocurría en el tubo digestivo los cambios del pH urinario alteran el grado de ionización de fármacos ácidos o bases débiles y por tanto la posibilidad de reabsorción tubular. De esta forma los fármacos que alcalinizan la orina como el bicarbonato sódico, producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos ya que están más ionizados y se reabsorben con mayor dificultad. Igualmente los fármacos que acidifican la orina, como el cloruro amónico, incrementan la eliminación de las sustancias básicas

iii) También los cambios de volumen de la diuresis podrían producir interacciones:

Por ejemplo, el incremento de la diuresis produce un aumento de la eliminación de fármacos que se reabsorben pasivamente en tramos distales de la nefrona. (25)

III. Interacciones de carácter farmacodinámico.

Cuando un fármaco o sus metabolitos activos llegan a un receptor biológico o al sitio donde ejerce su efecto, puede ocurrir que un segundo medicamento altere el efecto farmacológico del primero. Las interacciones farmacodinámicas pueden originar fenómenos de sinergismo y antagonismo.

Sinergismo: se habla de sinergismo, cuando se incrementa la respuesta farmacológica tras la administración simultánea de dos o más fármacos. El sinergismo puede ser de dos tipos, de tipo aditivo y de potenciación.

- Sinergismo aditivo: Se observa cuando el efecto global es igual a la suma de los efectos.
- Sinergismo de potenciación: Se produce cuando el efecto total de una asociación es superior a la suma de los efectos parciales, tiene lugar cuando los fármacos actúan en receptores específicos diferentes, o por mecanismos diferentes, pero la interacción provoca un efecto terapéutico idéntico.

Antagonismo: Se considera antagonismo cuando un fármaco presenta la propiedad de oponerse parcial o totalmente a los efectos de otro o de un agonista fisiológico. El antagonismo puede ser de dos tipos, de tipo competitivo y no competitivo:

- **Antagonismo competitivo:** se produce cuando dos fármacos actúan sobre el mismo receptor.
- **Antagonismo no competitivo:** Se presenta cuando dos fármacos agonista y antagonista actúan en sitios diferentes. (16, 17)

IV. Interacciones entre nutrientes y medicamentos.

Los alimentos y nutrientes que ingerimos son el sustrato original de los distintos sistemas enzimáticos del organismo por lo que presentan capacidad de inhibir e inducir dichas enzimas de modo que la administración concomitante con algunos fármacos puede dar lugar a interacciones. De hecho, los niveles plasmáticos que alcanza un fármaco están sometidos a la acción de múltiples factores relacionados con los alimentos o la dieta, tanto a nivel de la absorción, como de la distribución, metabolismo y eliminación. Como es obvio subyacen un gran abanico de interacciones cuando el medicamento se administra junto con alimentos; sin embargo no todas ellas son conceptualmente indeseables y deben evitarse cuando se prevea su aparición. Así en ocasiones, hay que indicar que el objetivo que se persigue es precisamente potenciar el efecto del fármaco o bien disminuir los efectos adversos. En este sentido han recibido especial atención en los últimos tiempos la toma de suplementos dietéticos, vitamínicos, sales minerales o bebidas a base de zumos o infusiones. En general la relevancia clínica de estas interacciones depende del grado en que el alimento es capaz de alterar de manera significativa alguno de los procesos farmacocinéticos de cada uno de los fármacos prescritos. (17)

3.3.6. FACTORES PREDISPONENTES

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Muchas veces es imposible preverlas. En otras ocasiones, puede detectarse algún factor de riesgo que pueda hacer pensar en dicha probabilidad. Entre estos factores podemos citar:

Edad: La edad de los pacientes tiene una influencia directa en la asimilación de un fármaco o medicamento y algunos pacientes son más proclives a presentar reacciones adversas al medicamento que otros. Las reacciones adversas a los medicamentos se producen más frecuentemente en pacientes pediátricos y en los pacientes geriátricos. En los neonatos, el riesgo de que se incrementen las RAM es mayor porque las enzimas que metabolizan y eliminan los medicamentos no están completamente desarrolladas. En cambio en los pacientes geriátricos, se puede producir una acumulación del fármaco debido a que la eliminación del medicamento es reducida. Los medicamentos de tiempo de vida media larga aumentan el riesgo de aparición de reacciones adversas en estos pacientes. (5, 16)

Sexo: Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de RAM, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino.

Idiosincrásicas: El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a drogas se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen. Así por ejemplo debido a alteraciones genéticas se suele observar en algunos niños y en adultos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutatión reducido en estas mismas células. Ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria.

La sensibilidad depende fundamentalmente del espectro enzimático del individuo que interviene en la metabolización y excreción de los fármacos, es condicionado fundamentalmente por factores genéticos.

La idiosincrasia a los fármacos no sólo está condicionada por factores genéticos. La dotación enzimática varía con la edad, el sexo e incluso la alimentación. El recién nacido es muy sensible a muchos fármacos al igual que la mujer, sobre todo de edad madura. La idiosincrasia adquirida, son alteraciones enzimáticas de un individuo causadas por intoxicaciones crónicas o por fenómenos patológicos.

Inmunoalérgicas: Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una posterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno-anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas.

Enfermedades: Diversas alteraciones patológicas (quemaduras, hepatitis, insuficiencia cardíaca, etc.) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de albúmina, incrementando con ello los riesgos de alteración con algunos medicamentos que se distribuyen unidos a ella. Asimismo, determinados cuadros pueden alterar la capacidad eliminadora del hígado y del riñón.

El consumo de tabaco, alcohol o sustancias de abuso puede originar la alteración de las condiciones orgánicas, en las que actúa el medicamento o interaccionar directamente con ellas.
(16, 21, 25)

4. DESARROLLO HISTORICO

4.1. HISTORIA ANTIGUA

Las reacciones adversas de los medicamentos constituyen un problema tan antiguo como la propia medicina. Ya en el código de Hammurabí (2200 A.C.) se menciona el castigo que recibiría el médico que causara la muerte de un paciente.

Homero (700 A.C.) comenta, en la Odisea, la existencia de medicinas nocivas. Más tarde, Hipócrates (570-460 A.C.) describe cuadros indeseables ocasionados por fármacos e incluso dicta normas generales para enviarlos. Sócrates (469-599 A.C.) realizó una exposición de los síntomas que aparecen tras ingerir Coniina, alcaloide que se encuentra en el jugo de la Cicuta.

Algunos autores romanos, como Ovidio (43 A.C.-15 D.C.), llaman la atención sobre la existencia de medicamentos inútiles y nocivos. Dioscórides (40-90 D.C.), cirujano de Nerón y autor de una de las primeras guías terapéuticas (de materia médica), incluye en ésta numerosos efectos nocivos de los medicamentos que en ella se tratan. En el siguiente siglo, Galeno expone el peligro que suponen las prescripciones mal escritas, y Arateus de Capadocia, realiza unos trabajos sobre los efectos de la sobredosificación de atropina.

También en la cultura islámica se refleja este problema. Avicena (980-1037 D.C) es el primer autor que describe la intoxicación, tanto aguda como crónica, por el mercurio. Por otro lado, Haly Abbas, médico persa que murió en el año 994, hace referencia a un problema aún existente: ¿cómo podemos conocer los efectos nocivos de los nuevos remedios? y sugiere que los medicamentos se ensayen inicialmente en los animales.

Más cercano a nosotros, Teofrasto Bombasto Von Hohenheim (conocido como Paracelso) (1493-1541), que introduce numerosas sustancias en el entonces escaso terapéutico disponible, expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”.

En los siglos XVI-XVII surgen los primeros intentos de regular la venta de medicamentos. Así, la Facultad de Medicina de París prohíbe el uso del antimonio, prohibición que se levanta poco después tras la evolución favorable de un cuadro de

fiebre tifoidea sufrido por Luis XIV, que fue tratado con este producto. En 1618 aparece en Inglaterra la primera edición de la “London Pharmacopoeia”, en la que se critican algunas sustancias vendidas como medicamentos sin ser eficaces, así como a las personas que lo hacen. Sin embargo, paradójicamente, se admiten como remedios útiles algunos que contienen gusanos, víboras, pulmón de zorro, etc. (11, 28)

4.1.1. SIGLOS XVIII - XIX

Durante los siglos XVIII y XIX, el desarrollo de la química (que permitió utilizar compuestos puros), junto al cambio de enfoque de los problemas fisiológicos y farmacológicos a que dieron lugar los experimentos y los trabajos de Claudio Bernard, propiciaron el desarrollo de la Farmacología tal y como hoy la conocemos. Queda al menos parcialmente desfasada la frase de Voltaire: “los médicos son personas que utilizan drogas de las que saben poco, en organismos de los que saben aún menos”.

Se produce en esta época grandes avances: Withering (1785) publica su libro Descripción de la planta digital, algunos de sus usos en medicina, Sertürner (1803) aísla la morfina, Pelletier (1820) extrae la emetina de la raíz de la ipecacuana, Pelletier y Caventou (1820) consiguen la quinina y Köhler (1884) introduce en medicina la cocaína. Algunos años más tarde comienzan a desarrollarse los primeros anestésicos; de esta manera Crawford Long en 1842 usa el éter, siendo emulado por el dentista de Boston, William T. G. Morton en 1846, quien consiguió un gran éxito en lo que fue la primera demostración pública de anestesia quirúrgica. En el curso del año siguiente el escocés Simpson administra por primera vez a un paciente cloroformo, que por su carácter no inflamable alcanzó una gran difusión. Desafortunadamente, comenzaron a ocurrir muertes por este anestésico. Debido a las preocupaciones del público por la seguridad de la anestesia, la revista Lancet instaló una comisión, que invitó a doctores de Gran Bretaña y sus colonias a que divulgaran muertes relacionadas con la anestesia. Estos resultados fueron publicados posteriormente en el diario en 1893, así, el precursor de un sistema de divulgación espontáneo de reacciones adversas de medicamentos fueron establecidos.

Junto a las ventajas que facilitaron estos descubrimientos, comenzaron a detectarse problemas. El ministro Withering en su libro sobre la digital indica “La digital cuando se administra en dosis altas y repetidas frecuencias ocasiona malestar, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, visión borrosa y de objetos que parecen verdes o amarillos, mayor secreción de orina con movimientos frecuentes para expulsarla, pulso lento, incluso tanto como 35 latidos al minuto, sudores fríos, convulsiones, síncope y muerte”. Este problema todavía hoy afecta, según las fuentes, del 20 al 25% de los pacientes hospitalizados que reciben este fármaco. Igualmente poco después de comenzarse a usar los anestésicos se describieron los primeros casos de muerte súbita ocasionados por ellos. (11, 29)

4.1.2. SIGLO XX

En el siglo pasado, el incremento de fármacos disponibles propició la aparición de nuevas e incluso más frecuentes reacciones adversas. Tanta trascendencia tuvo la epidemia de focomelia causada por la Talidomida, que señala una división histórica en esta materia.

4.1.3. ANTES DE LA TALIDOMIDA

Los compuestos arsenobenzólicos (Salvarsan) fueron usados para el tratamiento de la lúes en los primeros años del siglo XX, y ya en 1922 el Medical Research Council señaló la aparición de numerosos casos de ictericia y necrosis hepática fulminante entre los paciente que lo recibían.

El Cincofén fue introducido en la práctica médica en 1908 como analgésico. Quince años más tarde describió un caso de colestasis ocasionada por él; sin embargo, su relación casual no fue aceptada hasta muchos años después. Esto constituye un claro ejemplo del largo intervalo de tiempo existente entre el reconocimiento inicial y la aceptación de un efecto adverso por la profesión médica.

Otra grave manifestación de la toxicidad de los medicamentos tuvo lugar en 1937, cuando al menos 76 personas fallecieron en Estados Unidos como consecuencia de haber tomado un elixir de sulfanilamida cuyo disolvente contenía dietilenglicol. Aunque el

efecto nocivo de dietilenglicol era conocido por aquel entonces, la compañía farmacéutica comercializó el producto sin realizar estudios previos en animales, ni revisar la bibliografía hasta entonces existente. No obstante, la única responsabilidad legal en la que incurrió fue “publicidad engañosa”, ya que un elixir debe realizarse en solución alcohólica. La legislación existente entonces en Estados Unidos no permitió inculpar por otros motivos a la empresa. (30, 31)

En 1957 un farmacéutico francés fue condenado a dos años de prisión por no haber analizado correctamente la toxicidad de un compuesto de estaño (Stalion®), que se comercializó para el tratamiento de los forúnculos. Murieron unas cien personas, debido a que las cápsulas utilizadas durante la evaluación del producto contenían diez veces menos principio activo que las vendidas al público en general.

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En 1952, la Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no sólo al cloranfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento. (28)

La fenacetina es utilizada desde 1887, pero pasaron casi 70 años hasta que comenzó a sospecharse que podía ocasionar alteraciones de la función renal. Esta sospecha fue definitivamente confirmada por Grimlund, en 1963, al encontrar una gran diferencia entre las incidencias de insuficiencia renal crónica en dos pequeñas ciudades suecas: Huskvarna y Fagersta; el único carácter diferencial entre ambas era la gran disparidad de consumo de estas sustancias. Asimismo, pudo demostrar que las personas que presentaban la enfermedad eran grandes consumidores de este fármaco. (11)

4.2. LA TALIDOMIDA Y SUS ANTECEDENTES

La talidomida se sintetizó por primera vez en el año de 1954 por los laboratorios Chemie Grünenthal, en Alemania, con el nombre molecular de alfa-phtalyglutamic-acid-imida. La talidomida fue considerada como un sedante sustituto de los barbitúricos y, en 1956, comercializada en algunos países de Europa y África bajo los nombres de Contergan y Talargan. Las indicaciones del fármaco fueron múltiples, por lo que se popularizó con rapidez, principalmente por no originar alteraciones en la coordinación motora ni en la función respiratoria. Conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos y utilizada en el tratamiento del vómito asociado al primer trimestre del embarazo, a mediados de los 50 era la tercera droga más vendida, sin toxicidad entonces reconocida. Poco después fueron publicados los primeros casos de focomelia en revistas alemanas. (32, 33)

A finales de los 50 y principios de los 60 nacieron más de 12,000 niños con graves deformaciones congénitas de madres que habían ingerido el fármaco, la sospecha de que este defecto congénito era ocasionado por la Talidomida fue señalada en primer lugar por McBride, un ginecólogo australiano. La amenaza en los recién nacidos era caracterizada por desarrollos defectuosos de las piernas y los brazos, afección que resulta en una condición conocida comúnmente como "aletas de foca." Algunos de los bebés afectados por talidomida nacieron con poco más que su cabeza y torso, pies diminutos, con 7 ó 8 dedos que crecían directamente de su cintura. Este cuadro clínico era conocido con el nombre de focomelia y su frecuencia era muy baja, por lo que la aparición de varios niños con esta afección comenzó a llamar la atención. El impacto era terriblemente devastador en Alemania con aproximadamente 4000 individuos afectados. (29, 32, 34, 35)

En 1961, en la Reunión Pediátrica de Rhein Westphalia, Lenz informó del grave potencial teratogénico de la talidomida, por lo que se retiró del mercado y se restringió su uso. Se calculó que el número de casos de malformaciones congénitas ocasionadas en ese entonces por la talidomida fue de 12,000. Así mismo, ya se habían reportado algunos casos aislados de neuropatía periférica por talidomida; sin embargo, fue tal el impacto

originado por los efectos teratogénicos, que esta otra reacción adversa fue poco reconocida y mencionada.

Las fotos de los niños focomélicos (fig. 4.1) dieron la vuelta al mundo y una opinión publica preocupada por los peligros de los medicamentos empezó a pedir lo imposible: medicamentos muy eficaces sin ningún riesgo. (32, 36)

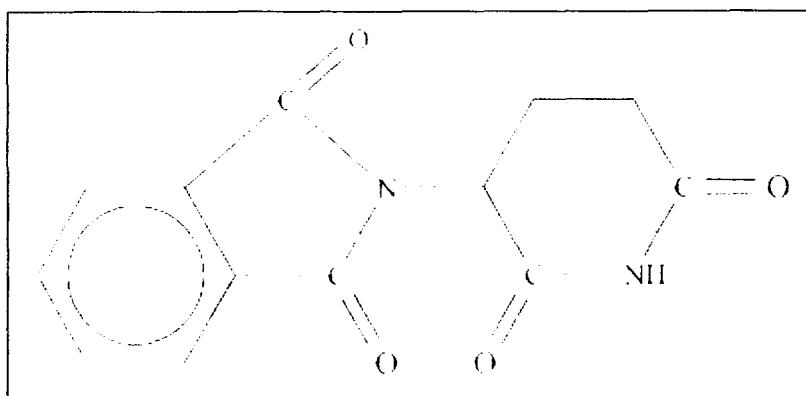
Fig. 4.1 El diario EL MUNDO recogió el caso de la talidomida como noticia de portada en el número dedicado al año 1962 de su Historia del Siglo XX.



4.2.1. FARMACOLOGÍA DE LA TALIDOMIDA

La talidomida o α -phtalimidoglutaramida es un derivado del ácido glutámico, que a su vez deriva de la bemegrída (α -etil- α -metil-glutarimida) y glutetimida (β -etil- β -fenil-glutarimida). Tiene dos anillos, del lado izquierdo es una talimida y del lado derecho es un glutarimido con un átomo de carbón asimétrico. Tiene dos isómeros, una forma L activa y una forma R inactiva (Figura 4.2).

Fig. 4.2 Estructura química de la Talidomida. (34)



4.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN

A más de tres décadas de haber sido retirada del mercado, resurge el interés de la talidomida por la terapéutica. Las propiedades sedantes de la talidomida están mediadas por el anillo de glutarimida. Actúa por un mecanismo diferente a los barbitúricos, posiblemente por la activación del centro del sueño. Aun en grandes dosis, no causa incoordinación o depresión respiratoria. Asimismo presenta un efecto antihistamínico, antipirético y antiserotonino-colinérgico. Por otro lado, ha mostrado tener múltiples efectos en el sistema inmunológico. Estudios *in vitro* e *in vivo* han documentado los siguientes efectos:

- a) Sobre citocinas y moléculas: Inhibición de IL-12 e interferón gama, aumento de la degradación del ARN mensajero, del factor de necrosis tumoral α (FNT- α), inhibición de la expresión de integrinas $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$ y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM).
- b) Sobre células: Inversión de la relación CD4/CD8, cambio en la respuesta de linfocitos T cooperadores del tipo 1 a 2, inhibición en la proliferación de linfocitos en respuesta a estímulos alogénicos y mitogénicos, inhibición de la fagocitosis y quimiotaxis por polimorfonucleares y monocitos, supresión de la proliferación de las células tumorales.

c) Sobre inmunoglobulinas: Disminución en los niveles circulantes, así como de la cantidad de complejos inmunes.

d) Otros: Inhibición potente de la angiogénesis. Bloqueo del factor de transcripción conocido como kappa B, evitando la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana. Mecanismos tales como la inhibición del FNT- α justifica su uso en enfermedades en las cuales la elevación de esta citocina es importante para su patogénesis, como lo son la misma reacción leprosa y los estados caquéticos por neoplasias, tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), etcétera. Sus efectos sobre la respuesta celular y la producción de anticuerpos son relevantes en cuanto a su uso en el campo de los trasplantes de órganos y en aquellos pacientes en quienes la inmunidad celular está comprometida. Por otro lado, al ser un potente inhibidor de la angiogénesis su uso se ha extendido a enfermedades en las que la proliferación vascular pudiera ser nociva, tales como la neuropatía diabética y la degeneración macular, así como tumores sólidos, hemangiomas, gliomas y sarcoma de Kaposi. (32, 34)

4.2.3. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos principales son:

a) Teratogenicidad. A partir de la gran contribución de Lenz en relación con la talidomida, se han abierto nuevas áreas de investigación en la teratología. Ahora se conoce que el mecanismo de producción es a través de la angiogénesis, específicamente bloqueando la transcripción de genes de factores de crecimiento. El factor predisponente más importante es el tiempo de exposición durante el embarazo, siendo el período de mayor sensibilidad de la tercera a la quinta semanas de gestación.

Las principales manifestaciones de este efecto son: malformación o aplasia de extremidades superiores y/o inferiores (focomelia), mielomeningocele, parálisis facial, microftalmia, deformidad o ausencia del conducto auditivo externo y paladar hendido.

Otras malformaciones menos frecuentes son las cardíacas, renales, esofágicas y urogenitales. (34)

b) Neuropatía periférica (daños nerviosos graves). Su incidencia varía del 21 al 50%, este rango tan amplio se explica por la heterogenicidad de los criterios clínicos y electrofisiológicos considerados para su detección. En cuanto a los mecanismos patogénicos, algunos autores postulan que podría ser dosis-dependiente (dosis acumulativas de 3-6 g) o debido a una reacción idiosincrática o de susceptibilidad genética. Los factores de riesgo para presentarla son pacientes HIV positivos, mujeres, pacientes de edad avanzada y antecedente de enfermedad neurológica previa. También se ha observado una alta incidencia en los pacientes con prúrigo nodular de Hyde. Las principales manifestaciones son parestesias dolorosas en manos, debilidad muscular, síndrome del túnel del carpo y neuropatía sensorial motora.

Los hallazgos histológicos observados a nivel periférico son principalmente una degeneración axonal y ocasionalmente una desmielinización segmentaria, así como una marcada degeneración axonal de las astas posteriores de la médula espinal. Por lo anterior, se recomienda realizar pruebas electrofisiológicas basales y cada seis meses, aunque en realidad no existe en la literatura un consenso al respecto.

c) Otros. Los más frecuentes son somnolencia (presente casi en el 100%), cefalea, irritabilidad, síndrome de sicca, náusea y constipación.

Los efectos a nivel cutáneo reportados son reacciones de “hipersensibilidad”, erupción vesiculopustulosa, eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, edema de cara y extremidades, palmas rojas y alteraciones ungueales.

Otras reacciones adversas menos frecuentes son púrpura trombocitopénica, vasculitis “alérgica”, alteraciones endocrinológicas (amenorrea, galactorrea, disminución de la libido, etcétera) y neutropenia. Al parecer la frecuencia de presentación y tipo de efecto adverso por la talidomida varía según la enfermedad y las dosis utilizadas. En el lupus eritematoso es del 25 % y en la enfermedad injerto contra huésped del 36 %.

4.2.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LA TALIDOMIDA

Incrementa la actividad de los barbitúricos, el alcohol, la clorpromazina y la reserpina. Antagoniza la acción de la histamina, la serotonina, la acetilcolina, las prostaglandinas E2 y F2, así como la hidrotriptamina. (32, 34)

4.2.5. LA TALIDOMIDA HOY

Después de su prohibición en 1962, la talidomida fue relegada al mercado especializado. Se descubrió su eficacia contra la lepra en 1964, cuando un dermatólogo israelita que recetaba talidomida a sus pacientes leprosos por sus efectos hipnóticos observó que las lesiones asociadas con la lepra se resolvían en aquellos que tomaron el fármaco. A partir de 1975, la talidomida se estableció como tratamiento eficaz para la lepra. Incluso en los EE.UU., donde el número de personas con lepra es muy pequeño, el gobierno federal permitió la importación condicional del fármaco como remedio anti-lepra. Un número menor de personas también recibió el fármaco bajo estrictos controles gubernamentales. Hoy en día, la Organización de Salud Mundial admite que la talidomida es uno de los medicamentos más eficaces para tratar el eritema leproso nudoso (ELN), una complicación común de la lepra. Otros fármacos empleados contra este mal incluyen dapsona y clofazimina.

En 1991, Gilla Kaplan, una experta en lepra de la Universidad Rockefeller en la ciudad de Nueva York, hizo un descubrimiento de enorme e inesperada trascendencia. Sus investigaciones revelaron que la talidomida inhibe una citoquina llamada factor alfa de necrosis tumoral (FNT- α), la cual ha sido asociada con la progresión de varias enfermedades, incluyendo la enfermedad VIH. FNT- α es una citoquina o mensajero químico que lleva información entre las células para que éstas implementen una reacción inmunitaria. Al ser activados, los linfocitos blancos inmunitarios llamados monocitos y macrófagos producen FNT- α para combatir la formación de tumores malignos. La producción incrementada del FNT- α pone en alerta al sistema inmunológico, pero elevaciones crónicas de la citoquina pueden ocasionar fiebre, hipermetabolismo y anorexia (pérdida de apetito).

Se ha observado en los últimos años que las personas VIH positivas, especialmente quienes padecen la enfermedad avanzada, tienen niveles crónicamente elevados del FNT- α . Ciertas complicaciones devastadoras de la enfermedad VIH, como el desgaste, han sido relacionadas en parte con la elevación crónica del FNT- α . Por estas razones, varios investigadores importantes en el campo del VIH/SIDA han estado buscando fármacos que logren inhibir la sobreproducción del FNT- α . En cuanto a la formación tumoral, la talidomida inhibe un proceso llamado angiogénesis, responsable del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Aunque esta capacidad anti-angiogénica es beneficiosa en cuanto a la suspensión del desarrollo de lesiones leprosas y de tumores, también fue la causa de las deformaciones congénitas de los años 50 y 60. El descubrimiento de Kaplan tiene muchas implicaciones para el tratamiento de varias afecciones auto-inmunitarias, incluyendo el lupus, la enfermedad de transplante y el SIDA. Siempre que no se tome durante el embarazo, la talidomida parece ser segura y eficaz.

Finalmente la administración de alimentos y drogas (FDA) en EUA aprobó la comercialización del fármaco el año de 1998, después de abrirse nuevamente campo en la terapéutica, con su indicación en la reacción leprosa, la talidomida ha ido cobrando nuevas áreas de aplicación a la par de un mejor conocimiento, tanto de sus diversos mecanismos de acción como de sus efectos indeseables. Algunas indicaciones ya han pasado la prueba del tiempo y de demostración de su eficacia a través de ensayos clínicos. Otras, desafortunadamente aún requieren de mayor documentación.

A causa del grave peligro que la talidomida presenta para un bebé en desarrollo, la FDA exige tomar medidas de seguridad especiales nunca antes impuestas con ninguna otra droga. Para impedir la exposición fetal a la talidomida, el fabricante de la droga ha desarrollado el programa de Sistema para la Educación Sobre la Talidomida y la Seguridad en su Receta (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety S.T.E.P.S.). La talidomida sólo puede ser recetada por médicos matriculados, y los pacientes, tanto varones como mujeres, deben someterse a medidas anticonceptivas obligatorias y a la matriculación y encuesta de pacientes.

La talidomida sólo puede ser distribuida por farmacéuticos con licencia, que se hayan matriculado en el programa S.T.E.P.S. y que hayan sido educados para comprender el riesgo de provocar graves defectos de nacimiento que conlleva la utilización de la talidomida durante el embarazo. Además, no se administrará talidomida, aun cuando haya sido recetada por un médico debidamente matriculado, a ninguna mujer sin que la prescripción se encuentre acompañada de un informe escrito del médico indicando que se ha realizado una prueba de embarazo menos de 24 horas antes de comenzar la terapia con talidomida y que dicha prueba resultó negativa. Todos los pacientes deben inscribirse en un registro obligatorio que servirá para realizar el seguimiento y la detección de efectos adversos del uso de la talidomida que podrá, quizás, identificar áreas en las que es necesario mejorar las medidas de seguridad si se presentan problemas. (35, 37)

A continuación se resumen las principales evidencias reportadas sobre los usos benéficos de la talidomida.

Tabla 4.1 Usos benéficos de la talidomida. (34)

Enfermedad	Número de pacientes	Eficacia %
Eritema nudoso leproso	4,522	99.0
Aftosis mayor recurrente	175	94.2
Prúrigo actínico	124	93.5
Lupus eritematoso discoide	112	83.9
Enfermedad injerto vs huésped	58	60.0

Miles de niños de todo el mundo sufrieron graves malformaciones esqueléticas, la sociedad y los medios de comunicación quedaron horrorizados ante la falta de protección que existía frente a estos problemas y las compañías farmacéuticas y las administraciones sanitarias asumieron plenamente la necesidad de desarrollar sistemas que permitiesen garantizar la seguridad de los medicamentos. (11)

La preocupación por las consecuencias del uso de los fármacos se ha ido generando durante un periodo dilatado en el tiempo en el que se han acumulado experiencias pequeñas y grandes tragedias asociadas a ese uso (Tabla 4.2). (6, 31)

Tabla 4.2 Epidemias de reacciones adversas producidas por fármacos con graves consecuencias. (6, 31)

Año	Fármaco	Reacción
1880	Cloroformo	Depresión cardíaca
1922	Arsenicales	Necrosis hepática
1923	Cincofeno	Ictericia y toxicidad hepática
1933	Amidopirina	Agranulocitosis
1937	Elixir de Sulfanilamida	Muerte
1953	Fenacetina	Daño renal y uremia
1954	Stalinon	Elevación de la presión intracraneal
1961	Talidomida	Malformaciones congénitas: amelia y focomelia
1967	Isoproterenol en aerosol	Muertes en asmáticos jóvenes
1970	Clioquinol	Neuropatía mielo-óptica subaguda
1970	Dietilestilbestrol	Adenocarcinoma de vagina en mujeres jóvenes.
1977	Practolol	Síndrome oculo-mucocutáneo
1982	Benoxaprofeno	Reacciones hepáticas mortales
1983	Zomepirac	Reacciones anafilactoides mortales
1983	Índometacina	Perforación intestinal
1986	Fenilbutazona	Discracias hematológicas
1986	Ácido acetilsalicílico	Síndrome de Reye
1986	Tocainida	Neutropenia
1989	Flecainida	Arritmias cardíacas
1990	Xamoterol	Empeoramiento de la insuf. cardíaca
1991	Terodilina	Arritmias Cardíacas
1993	Gangliósidos	Polirradiculoneuropatías
1995	Droxicam	Hepatotoxicidad
1998	Ebrotidina	Hepatotoxicidad
1999	Sertindol	Arritmias cardíacas
1999	Amineptina	Farmacodependencia y hepatotoxicidad
2001	Cerivastatina	Rabdomiólisis

4.3. EL INICIO DE LA FARMACOVIGILANCIA

La epidemia de la Talidomida puso de manifiesto la ineficacia de los estudios clínicos para identificar todos los efectos indeseables de los medicamentos, producto del número reducido de sujetos participantes en ellos; entre los que destacan la ausencia de mujeres, niños y ancianos como sujetos de la investigación; su realización bajo condiciones controladas y la duración de los mismos; situaciones todas muy diferentes a las presentadas una vez que el medicamento es comercializado. (9, 38)

El desastre del Talidomida estimuló el desarrollo de los sistemas y de la legislación de divulgación espontáneos de Reacciones Adversas a Medicamentos (R.A.M), tal como el sistema "de la tarjeta amarilla" y legislación para regular medicinas en el Reino Unido y Europa.

Ante esta desafortunada situación, en 1962 la Organización Mundial de la Salud elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se constituyó en 1963, en el Reino Unido, el Committee on Safety of Drugs. En 1964, la Organización Mundial de la Salud solicitó a sus Estados miembros, establecieran sus propios sistemas de registro sobre los efectos indeseables de los medicamentos. Además, consideró establecer un centro internacional con su respectivo programa, encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales. Lo anterior, en virtud de que la única forma de alertar lo más pronto posible acerca de las consecuencias indeseables de los nuevos medicamentos, consiste en sistematizar las observaciones de un gran número de personas que los reciben. (28, 29, 39)

Después de varias asambleas de la Organización Mundial de la Salud, llevadas a cabo entre 1966 y 1967, finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos cuyo financiamiento corrió a cargo del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica, mientras que la selección del personal fue realizada por la misma Organización Mundial de la Salud; en el proyecto inicial participaron diez países. La sede se ubicó por vez primera en Alexandria, Estados Unidos

de Norteamérica. El Director General de la Organización Mundial de la Salud, dentro del marco de la Vigésima Segunda Reunión Mundial de Salud, estableció:

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

Como resultado de la evaluación del programa piloto, la Organización Mundial de la Salud decidió poner en marcha la primera fase operativa del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos y cambiar el centro a Ginebra, Suiza. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se diseñó el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas y, finalmente, se definió qué es una reacción adversa. (28, 38)

Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente, en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia. Ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos. (28)

El análisis razonado del programa internacional de la OMS para la supervisión de reacciones adversas, se ha realizado desde hace ya 37 años, mediante la identificación de reacciones adversas de fármacos, que no podían ser encontrados con programas de ensayo clínico.

Llegó a ser evidente que mantener una base de datos internacional de informes de casos de Reacciones Adversas a Medicamentos y de una red de las instituciones y de los científicos referidos a las ediciones de seguridad de los medicamentos proporciona grandes avances marcados en comparación con el funcionamiento de un programa aislado en un país. La red de la OMS representa la amplia capacidad y la experiencia que está a disposición de los países que desean ensamblar a la comunidad internacional de farmacovigilancia (39)

La detección de las reacciones adversas en la fase de poscomercialización es un reto metodológico importante, por este motivo el método de elección resultó ser la notificación espontánea de los profesionales de la salud a centros previamente designados, denominados como centros nacionales, los que a su vez remiten la información recolectada al centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud, también denominado The Uppsala Monitoring Centre (UMC), constituyéndose así el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, es decir, un sistema integrado por una red conformada por los estados miembros, bajo la dirección de la Organización Mundial de la Salud, cuyas acciones son coordinadas y realizadas por el centro colaborador.

Actualmente la administración del programa es compartida, con base en el acuerdo entre la OMS y el gobierno de Suecia, la OMS en Ginebra es la responsable de las políticas, mientras que la operación se lleva a cabo en el Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de la OMS, en Uppsala Suecia. (40)

La actividad de base de The Uppsala Monitoring Centre (UMC), es recoger, investigar, determinar y evaluar la información sobre los efectos nocivos de medicinas, productos biológicos, hierbas y medicinas tradicionales con objeto de identificar la nueva información sobre peligros y de prevenir daño a los pacientes. La autoridad del UMC se basa en más de treinta años de investigación y de logros científicos en la colaboración con los países de miembro del programa del OMS. (38)

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

En 1994, se definió el término señal como:

“La información reportada acerca de una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo dicha relación desconocida o anteriormente documentada de manera incompleta”.

La ventaja consiste en que bastan de tres a nueve reportes para tener una señal. Al inicio la detección de señales era llevada a cabo por un grupo de expertos, quienes revisaban una gran cantidad de información clasificada y adecuadamente tabulada. En la actualidad se realiza de manera automatizada, sustentada en la teoría bayesiana, procedimiento que ha recibido el nombre de Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN), que permite comparar estadísticamente la frecuencia de los reportes que ingresan a la base de datos con los ya existentes. Aquellos reportes que hayan resultado estadísticamente significativos a través de este filtro, se envían a un grupo de expertos de diversos países para su revisión y opinión. (10, 12, 41, 42)

Utilidad de la información derivada del programa

A nivel internacional, la información, se emplea para la detección de señales y así también puede emplearse a nivel nacional.

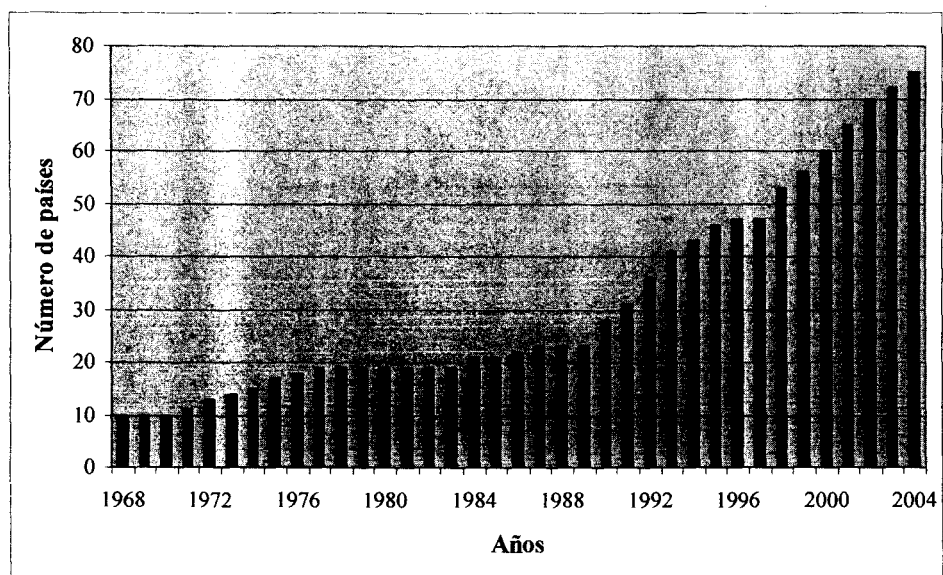
A nivel nacional resulta de suma importancia caracterizar el desarrollo de las reacciones adversas en la población, puesto que cabe la posibilidad de que las diferencias étnicas influyan en el mismo, ya sea determinando la ausencia o la presencia de estos efectos indeseables. Y desde el punto de vista regulatorio, la información derivada del programa fundamenta las decisiones que protegen a la población pues determinan las políticas a seguir, ya sea restringiendo el uso de los medicamentos potencialmente peligrosos a ciertas indicaciones terapéuticas y bajo ciertas condiciones perfectamente delincadas, o bien, en los casos de reacciones adversas de naturaleza grave, suspender temporalmente su venta o excluirlos del mercado, siempre y cuando se disponga de alternativas terapéuticas y evitando satanizarlos injustificadamente.

A nivel institucional permite disponer de la información relacionada con la seguridad de los medicamentos que reciben los pacientes, lo que constituye uno de los criterios empleados para la inclusión o la exclusión de los medicamentos en el cuadro básico de los medicamentos en hospitales del país, además de disminuir su riesgo y costos por concepto de la atención médica de las mismas, lo que contribuye a mejorar la calidad de la atención a la salud brindada.

Considerando que la meta última de la farmacovigilancia es el uso racional de los medicamentos, la utilidad de la información derivada del programa podrá fundamentar la selección del tratamiento basada en la relación riesgo-beneficio, siempre y cuando el análisis de los datos se realice a partir del conocimiento profundo de la metodología empleada en la farmacovigilancia, ya que, como antes se mencionó, ésta solamente puede ser por observación, lo que a su vez pone de manifiesto la importancia de las aportaciones de los profesionales de la salud, reportando las sospechas de las reacciones adversas a los medicamentos. (10, 38)

El número de países participantes en el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos se incrementa rápidamente, hasta el momento, son 75 países miembros (aquellos que cuentan con un Centro de Farmacovigilancia reconocido a nivel nacional) y 12 países asociados (aquellos que tienen un fuerte capacidad para llevar a cabo las actividades de Farmacovigilancia pero no han tenido un reconocimiento nacional) (Figura 4.3). México ingresó en 1999, según se señala en la página web del Uppsala Monitoring Centre, previo establecimiento del Centro Nacional (1989) con su programa de farmacovigilancia. (42, 43)

Fig. 4.3 Número de países miembros oficiales de la OMS acumulados hasta el año 2004, sumando hasta el momento 75 países. (42)



Países miembros oficiales:

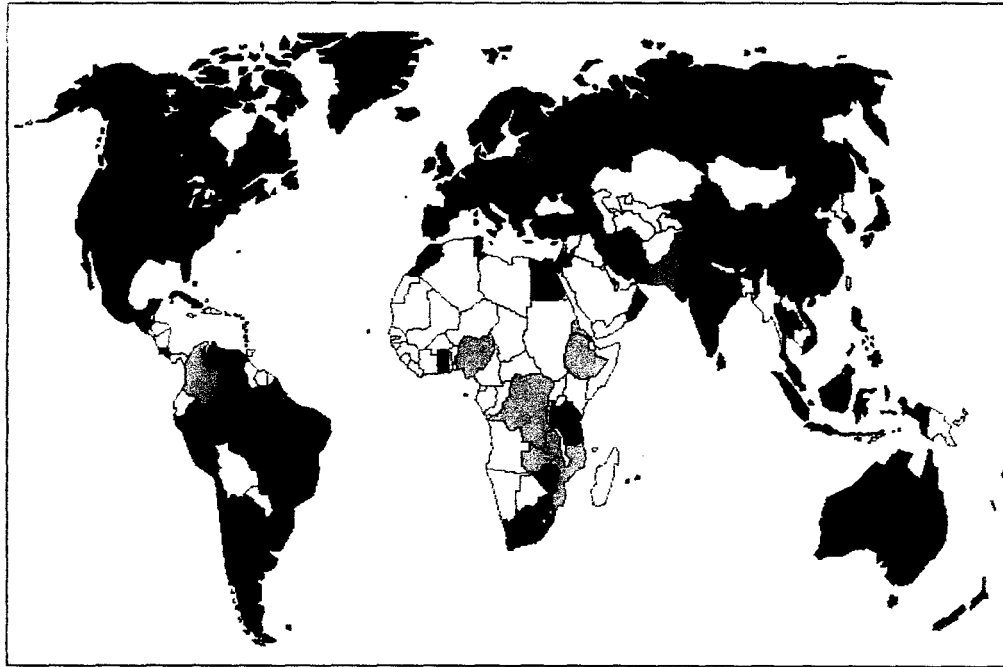
- Argentina (1994)
- Armenia (2001)
- Australia (1968)
- Austria (1991)
- Bélgica (1977)
- Brasil (2001)
- Bulgaria (1975)
- Canadá (1968)
- Chile (1996)
- China (1998)
- Colombia (2004)
- Costa rica (1991)
- Croacia (1992)
- Cuba (1994)
- Chipre (2000)
- Czech republic (1992)
- Dinamarca (1968)
- Egipto (2001)
- Kyrgyzstan (2003)
- Latvia (2002)
- Macedonia (2000)
- Malasia (1990)
- Malta (2004)
- México (1999)
- Moldova (2003)
- Marruecos (1992)
- Netherlands (1968)
- Nueva Zelanda (1968)
- Nigeria (2004)
- Noruega (1971)
- Omán (1995)
- Perú (2002)
- Filipinas (1995)
- Polonia (1972)
- Portugal (1993)
- Rumania (1976)

- Estonia (1998)
- Fidji (1999)
- Finlandia (1974)
- Francia (1986)
- Alemania (1968)
- Ghana (2001)
- Grecia (1990)
- Guatemala (2002)
- Hungría (1990)
- Islandia (1990)
- India (1998)
- Indonesia (1990)
- Irán (1998)
- Irlanda (1968)
- Israel (1973)
- Italia (1975)
- Japón (1972)
- Jordania (2002)
- Rep. de Corea (1992)
- Rusia (1998)
- Serbia y Montenegro (2000)
- Singapur (1993)
- Eslovaquia (1993)
- Sudáfrica (1992)
- España (1984)
- Sri Lanka (2000)
- Suecia (1968)
- Suiza (1991)
- Tanzania (1993)
- Tailandia (1984)
- Túnez (1993)
- Turquía (1987)
- Ucrania (2002)
- United Kingdom (1968)
- Uruguay (2001)
- U.S.A. (1968)
- Venezuela (1995)
- Vietnam (1999)
- Zimbawe (1998)

Países miembros asociados:

- Bahrayn
- Belarus
- República democrática del Congo
- Eritrea
- Etiopía
- Georgia
- Lituania
- Mozambique
- Nepal
- Antillas Holandesas
- Pakistán
- Zambia

Fig. 4.4 Países participantes en la OMS del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. (42)



- Países miembros oficiales del Programa OMS
- ▨ Países miembros asociados del Programa OMS
- Países no integrados en el Programa OMS

4.4. LA FARMACOVIGILANCIA INTERNACIONAL

Estados Unidos de Norteamérica encabeza la lista de los diez países con el mayor número de reportes hasta marzo del 2002 (90 %), ocupando el segundo lugar Inglaterra y el tercer lugar Alemania, de acuerdo a la base de datos de la OMS (Tabla 4.3 y Figura 4.5).

Tabla 4.3 Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos (Organización Mundial de la Salud) con mayor número de reportes hasta marzo del 2002. Estados Unidos encabeza la lista de los diez países con el mayor número de reportes. (46)

País	Número de reportes	Año en que inician su participación	Miembro de la comunidad europea
Estados Unidos	1 314 525	1968	
Inglaterra	391 868	1968	Sí
Alemania	160 648	1968	Sí
Australia	146 116	1968	
Canadá	136 192	1968	
Francia	113 713	1986	Sí
Suecia	77 058	1968	Sí
España	71 993	1984	Sí
Holanda	48 472	1968	Sí
Dinamarca	44 196	1968	Sí

Sin embargo, cuando se toma en consideración el número de reportes por millón de habitantes/año, la situación cambia ya que Nueva Zelanda resultó ser el país con un desarrollo óptimo del programa, seguido por Australia, en tanto que Estados Unidos de Norteamérica e Inglaterra pasaron a ocupar el tercero y quinto lugar, respectivamente, y Alemania dejó de figurar dentro de los países que mayores aportaciones hicieron al programa (en promedio 1996-2000) (Tabla 4.4 y figura 4.6).

Fig. 4.5. Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos (OMS) con mayor número de reportes hasta marzo del 2002. Estados Unidos encabeza la lista de los diez países con el mayor número de reportes. (46)

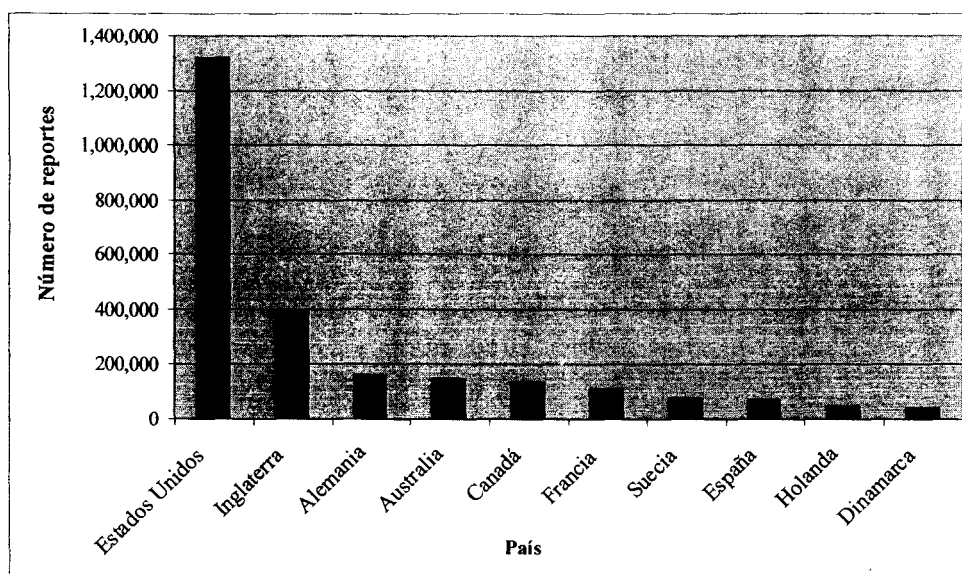
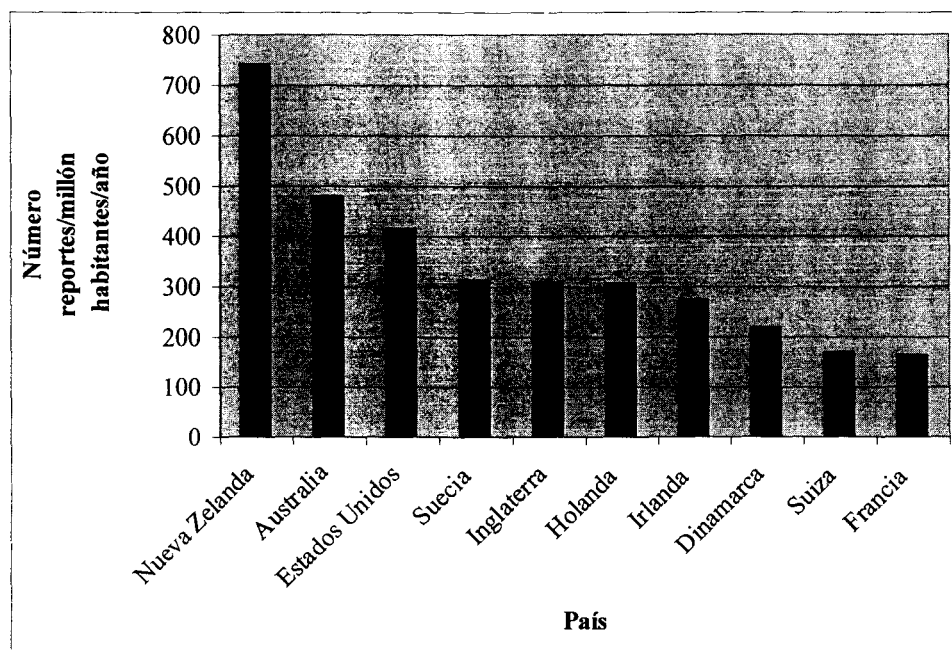


Tabla 4.4 Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos con mayor número de reportes/millón de habitantes/año (en promedio, 1996-2000). Nueva Zelanda ocupa el primer lugar de reportes/millón de habitantes/año. (46)

País	Número reportes/millón habitantes/año	Año de incorporación al programa
Nueva Zelanda	740.7	1968
Australia	479.7	1968
Estados Unidos de Norteamérica	416.1	1968
Suecia	312.0	1968
Inglaterra	310.8	1968
Holanda	305.7	1968
Irlanda	274.1	1968
Dinamarca	220.8	1968
Suiza	170.4	1991
Francia	163.8	1986

Cabe destacar el hecho de que ocho de los diez países que iniciaron su participación al comienzo del programa aún se encuentran dentro de los diez primeros. (44)

Fig. 4.6. Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos con mayor número de reportes/millón de habitantes/año (en promedio, 1996-2000). Nueva Zelanda ocupa el primer lugar de reportes/millón de habitantes/año. (46)



El primer lugar de las reacciones adversas por clases de medicamentos puede observarse en la Tabla 4.5 y Figura 4.7, lo ocupan los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos. Esas reacciones adversas se manifiestan como dispepsias, úlceras y sangrado. Las ulceraciones y el sangrado son dependientes de la dosis. La dispepsia durante el tratamiento se estima que se presenta en 10 a 20 % de los casos y se calcula que es la causa de alrededor de 50 mil a 100 mil hospitalizaciones en exceso cada año relacionadas con su uso. Por otra parte, se calcula que se presentan cerca de 16 mil muertes cada año

asociadas con su utilización, de tal forma que ocupan al menos en Estados Unidos de Norteamérica, el decimoquinto lugar como causa de muerte.

Los factores que contribuyen a la elevada incidencia guardan relación con la facilidad de su adquisición, en virtud de que no se requiere la receta médica para su venta. Otra causa es el mayor consumo por los ancianos por problemas de osteoartritis y artritis reumatoide, en quienes la edad avanzada, aún sin patología de fondo, muestra alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo, como es el caso del hígado y del riñón, sitios donde básicamente se lleva a cabo la eliminación de los medicamentos. Como consecuencia de lo anterior, el efecto inhibitorio de la biosíntesis de la prostaglandina E₁ se incrementa.

Otros medicamentos incluidos en la lista mencionada en la Tabla 4.5 son los antidepresivos (segundo lugar) y los antipsicóticos (quinto lugar), ambos caracterizados por un amplio espectro de actividad, lo que implícitamente conlleva la posibilidad de desarrollar efectos colaterales tales como la sedación, convulsiones y efectos autonómicos, además de que en el caso de los antipsicóticos se adicionan los efectos extrapiramidales (incidencia 38.9 %).

Las posibles causas que pueden explicar por qué los antidepresivos ocupan el segundo lugar en el número de reportes, se atribuyen a un incremento progresivo en las tasas de incidencia y prevalencia de problemas de depresión en la población general, situación acentuada a partir de la Segunda Guerra Mundial. Por otra parte, también puede atribuirse por un desplazamiento cada vez mayor de la aparición de la depresión en individuos de menor edad, que en Estados Unidos de Norteamérica se señala con una prevalencia de 17 % en el transcurso de la vida.

Como se observa en la Tabla 4.5, las vacunas virales y bacterianas ocupan el tercer y cuarto lugar respectivamente, lo que obedece al hecho de que se asocian con el desarrollo frecuente de reacciones adversas, la mayoría leves a moderadas, entre éstas: fiebre, reacciones en el sitio de aplicación y enrojecimiento de la piel (vasodilatación). Sin embargo, al considerar su amplia utilización, se hace evidente que la frecuencia de los reportes es baja.

La utilización de los fármacos antitrombóticos (Tabla 4.5) para la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular presenta una elevada frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas, por ejemplo, la ticlopidina se ha asociado con desarrollo de hepatotoxicidad (21.1 %) y neutropenia (2.4 %); y el clopidogrel con púrpura (5.3 %), epistaxis (2.9 %), edema (4.1 %), hipertensión (4.3 %), cefalea (7.6 %), mareo (6.2 %), depresión (3.6 %) y fatiga (3.3 %). Cabe destacar que ambos medicamentos han mostrado incrementos en la frecuencia de púrpura trombótica-trombocitopénica. En la combinación dipiridamol-aspirina, el principal efecto adverso es la cefalea, así como el sangrado del tracto gastrointestinal, epistaxis y hematuria, aunque su frecuencia es semejante a la exhibida con la administración de aspirina a dosis bajas.

Los antibióticos betalactámicos que ocupan el séptimo lugar, presentan una frecuencia de reacciones adversas cuando se utilizan por 10 o más días, de 51 % para la penicilina G cristalina, 25 % para la piperacilina, 39 % para la ampicilina, y 11 % para la cloxacilina. Cabe señalar que estas reacciones incluyen cualquier evento clínico o identificado por el laboratorio, que motivó la suspensión del tratamiento con el antibiótico implicado. Por la presencia del grupo peniciloil en la molécula de los betalactámicos se condicionan reacciones de hipersensibilidad que pueden expresarse en la piel o como choque anafiláctico, razón por la cual son fácilmente identificados y reportados. Otros betalactámicos (excluyendo a las penicilinas) raramente se asocian con reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, presentan efectos indeseables como la diarrea.

En Estados Unidos de Norteamérica, el control de la hiperlipidemia durante los últimos diez años ha permitido disminuir la tasa de mortalidad por enfermedades de las arterias coronarias en 35 a 45 %, lo que se logró mediante la aplicación de medidas dietéticas y el empleo de medicamentos tales como la colestiramina, colestipol, niacina, gemfibrozil y las estatinas, los cuales en ocasiones se asocian con la finalidad de minimizar los efectos adversos y maximizar la respuesta.

Todos estos medicamentos pueden inducir reacciones adversas que involucran al tracto gastrointestinal: constipación, diarrea, flatulencia. Adicionalmente, la niacina produce enrojecimiento de la cara, prurito y hepatitis que se asocia a la presentación farmacéutica de liberación sostenida. Actualmente se prefiere el empleo del gemfibrozil con relación al clofibrato, ya que este último mostró efectos adversos graves (arritmias, cálculos y cáncer gástrico), además de carecer de eficacia para disminuir la mortalidad cardiovascular.

Las estatinas pueden producir cefalea, miopatía y elevar los niveles séricos de las transaminasas hepáticas e incluso cuando se administran concomitantemente con ciclosporina, gemfibrozil, eritromicina, antimicóticos de tipo azol y niacina, el riesgo de rabiomolisis y miopatía se incrementa.

Debido a la diversidad e incidencia de las reacciones adversas que producen, los antiepilépticos se ubican en el noveno lugar (Tabla 4.5), ya que se estima que un tercio de los pacientes expuestos a los mismos desarrollan efectos indeseables, entre los cuales se cuentan a las erupciones cutáneas, trastornos neurológicos, oculares, gastrointestinales, hematológicos, endocrinos y multisistémicos, algunos dependientes de la dosis. Cabe señalar que la incidencia entre los niños y los adultos es diferente y se atribuye a un incremento en los primeros en el metabolismo a nivel microsomal, con la consiguiente formación de especies reactivas, lo que a su vez también guarda relación con la capacidad que poseen de interactuar adversamente con fármacos que utilicen este mismo sistema.

Los fármacos empleados en el tratamiento de la úlcera péptica, ubicados en el décimo lugar (Tabla 4.5), incluyen a los antiácidos, cuya utilización para esta finalidad ha disminuido ante la aparición de agentes más efectivos y con un sabor más agradable. Su empleo a dosis bajas y durante periodos cortos da lugar a efectos adversos leves, sin embargo, el uso de dosis elevadas durante tiempo prolongado, puede generar reacciones adversas más severas, especialmente cuando existen padecimientos subyacentes como insuficiencia renal crónica. Además, todos los antiácidos al incrementar el pH gástrico

pueden alterar la disolución de algunas formas farmacéuticas o la hidrólisis de algunos fármacos e incluso alterar su excreción por cambiar el pH urinario.

Tabla 4.5 Clases de fármacos más reportados en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud hasta abril del 2004. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ocupan el mayor número de reportes. (43)

Grupos de fármacos	# Reportes
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	236 793
Antidepresivos	205 891
Vacunas virales	153 609
Vacunas bacterianas	150 523
Antipsicóticos	115 110
Agentes antitrombóticos	103 073
Penicilinas (antibacterianos betalactámicos)	102 373
Fármacos para el tratamiento hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia	88 617
Antiepilépticos	88 233
Fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica	80 978
Inhibidores de la ECA	76 923
Otros antibacterianos betalactámicos (excluyendo penicilinas)	76 137
Anticonceptivos hormonales de uso sistémico	75 073
Analgésicos y antipiréticos	72 841
Opioides	62 606
Medios de contraste radiológico iodados	61 225
Otros productos ginecológicos	59 422
Preparados antiobesidad (excluyendo productos dietéticos)	58 747
Preparados antiacné de uso tópico	58 442
Agentes bloqueadores betaadrenérgicos	55 791

Otros medicamentos incluidos en esta categoría son los antagonistas de los receptores H₂, ampliamente utilizados por su efectividad y por su seguridad, ya que muestran un patrón de efectos adversos leves (cefalea, mareo y constipación), lo que determinó que en países como Estados Unidos de Norteamérica y Japón recientemente se hayan reclasificado como OTC, es decir, medicamentos que no requieren para su venta de la presentación de la receta médica, situación que se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas, especialmente en los individuos de la tercera edad, muy

susceptibles a desarrollar efectos neurológicos indeseables. Así mismo, las características antes mencionadas propician en el paciente hospitalizado la sobreutilización de los mismos. Desde la perspectiva de la farmacovigilancia, su amplia utilización ha permitido la detección de reacciones adversas raras como la nefritis intersticial aguda y la hepatotoxicidad.

También dentro de este grupo de medicamentos se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, los cuales son fármacos seguros y efectivos. Sus efectos indeseables a corto y largo plazo incluyen la cefalea, diarrea, constipación, náusea y prurito. Las interacciones farmacológicas de importancia en la clínica, consecuentes al incremento del pH o debido a alteraciones en los procesos metabólicos, son escasas. Sin embargo, es importante destacar que el efecto inhibitor de la bomba de protones dura 24 horas, lo que implica que la única forma de evitar las interacciones relacionadas con la modificación del pH consiste en no administrar de manera concomitante a estos agentes con fármacos cuya actividad sea susceptible de alterarse por este factor.

Uno de los avances de la medicina en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica así como de la insuficiencia cardíaca crónica, es el empleo de los agentes que inhiben a la enzima que convierte a la angiotensina I en angiotensina II, cuya incidencia de reacciones adversas se ha estimado aproximadamente en el orden de 28 % y la mitad de éstas se presentan en la piel. Entre los efectos indeseables extracutáneos más frecuentes se encuentra la tos, cuyo tiempo de reacción (latencia) oscila entre las 24 horas y los 10 meses, la hipotensión de primera dosis (1 % o mayor), la hipercalcemia (1 %) y la falla renal aguda (0.1 a 1 %), cuyo tiempo de reacción oscila entre 24 horas y dos años.

Los anticonceptivos de uso sistémico, desde su introducción al mercado hace ya más de cuarenta años y hasta la fecha, siguen siendo uno de los métodos más utilizados para controlar la natalidad, ya sean administrados oral o parenteralmente y es la decimotercera clase de los medicamentos más reportados (Tabla 4.5). (45, 46)

Los anticonceptivos orales se asocian con reacciones adversas de naturaleza:

1. Estrogénica: náusea, vómito, aumento de peso corporal, edema, cefalea, irregularidades menstruales, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares, cloasma y telangiectasias.
2. Progestacional: cefalea, hipertensión y dolor de las mamas.
3. Androgénica: piel grasosa, acné, incremento del apetito y del peso corporal, depresión y fatiga, prurito y erupciones cutáneas. Incremento en las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad y disminución de las lipoproteínas de alta densidad.

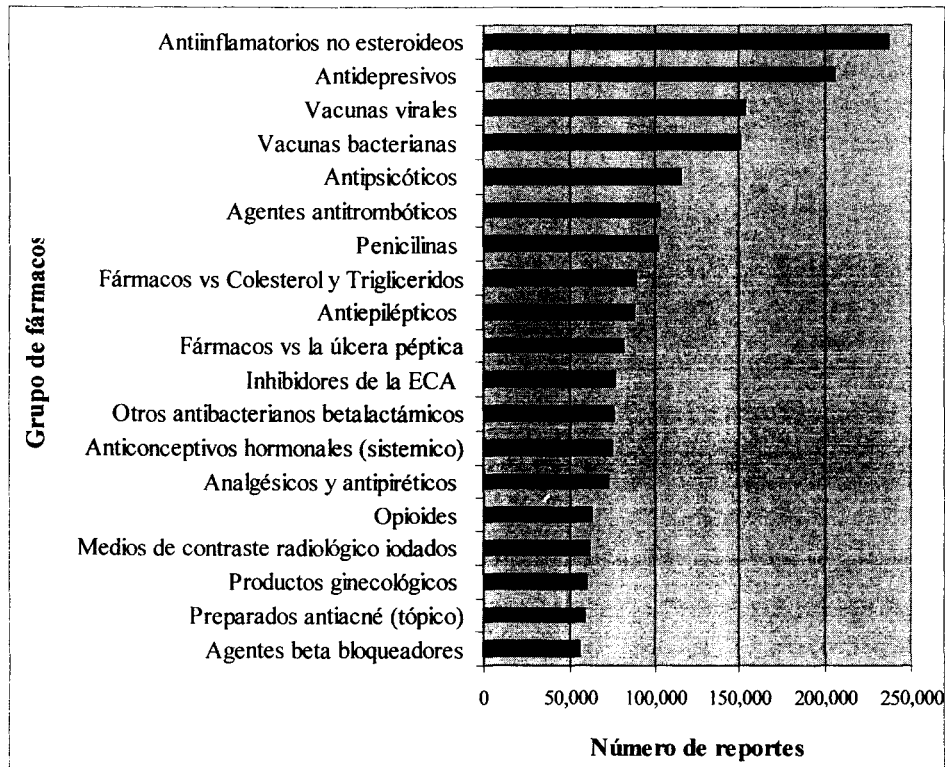
Además, se han asociado con el desarrollo de cáncer cervicouterino que al parecer guarda relación con la duración de su empleo y de cáncer de mama, cuya incidencia ha disminuido durante los últimos años, lo que se atribuye al reconocimiento de los factores de predisposición y a la disminución de la dosis empleada de estrógenos.

La combinación de medroxiprogesterona y cipionato de estradiol también cuenta entre las reacciones adversas más frecuentemente reportadas a la cefalea, el acné, y el incremento del peso corporal, además de mostrar diferencias entre las usuarias en lo referente al tiempo que dura la anovulación en forma posterior a la supresión de su administración.

En vista de que el estudio realizado por el Writing Group for the Women's Health Initiative demostró que el uso de los estrógenos conjugados combinados con el acetato de medroxiprogesterona incrementan el riesgo de cáncer invasivo de mama, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y ante la imposibilidad de contar con este tipo de datos para todas las combinaciones de estrógenos y progestinas, se ha recomendado de manera general evitar el empleo de dicha combinación.

Actualmente se han desarrollado nuevas formas farmacéuticas, como los sistemas de liberación transdérmica (parches) y el anillo vaginal, que han logrado evitar algunos de los efectos adversos (alteraciones en las lipoproteínas de baja y alta densidad), si bien han agregado otras como son las reacciones en el sitio de aplicación, vaginitis, disminución de la libido y leucorrea.

Fig. 4.7 Clases de fármacos más reportados en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud hasta abril del 2004. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ocupan el mayor número de reportes. (43)



Los opioides, ubicados en el décimo quinto lugar (Tabla 4.5), por su acción depresora del sistema nervioso central se han asociado con cefalea, náusea, vómito, depresión respiratoria, sedación, mareo, vértigo. A nivel periférico pueden producir miosis y constipación. Exceptuando al difenoxilato, la mayoría posee un gran potencial de abuso que propicia la dependencia, tolerancia y la aparición del síndrome de supresión. En lo referente al desarrollo diferencial de efectos adversos, la meperidina y el fentanilo poseen actividad antimuscarínica, efecto inotrópico negativo y las dosis elevadas de la primera o su administración a pacientes con función renal comprometida, pueden dar lugar al desarrollo de convulsiones, debido a la acumulación del metabolito neurotóxico

normeperidina, lo que ha determinado que en algunos hospitales de Estados Unidos de Norteamérica se haya excluido de sus formularios, puesto que prolonga la estancia hospitalaria e incrementa significativamente los costos. La oxiconona puede producir depresión circulatoria, hipotensión, estado de choque y paro cardíaco, además de tromboflebitis profunda, hemorragia, taquicardia y prurito; la pentazocina y la nalbufina se asocian con el desarrollo de psicosis.

Los medios de contraste radiológico, décimo sexto lugar de la lista (Tabla 4.5), generalmente son derivados iodados del ácido benzoico, cuya toxicidad está relacionada con la:

a) Estructura química: da lugar a la liberación de sustancias vasoactivas, activación de la cascada del complemento y del sistema fibrinolítico, bloqueo de la agregación plaquetaria, neurotoxicidad directa, disminución de la contractibilidad del miocardio y de la conducción.

b) Presencia de iones: se debe a los efectos directos de los medios de contraste aniónicos o a su catión conjugado, sobre las membranas celulares o la función celular.

c) Osmolaridad: dolor en el sitio de aplicación, alteración de la barrera hematoencefálica, estimulación de los centros vagal y del vómito, disminución de la contractilidad miocárdica, reducción del umbral de fibrilación del miocardio, vasoconstricción renal, rigidez de la pared del eritrocito, incremento de la presión arterial pulmonar, disminución de la resistencia vascular periférica con la consiguiente vasodilatación.

Las manifestaciones clínicas correlacionadas con los efectos antes mencionados son reacciones anafilactoides que se presentan de manera inmediata, tales como enrojecimiento de la cara, sensación de calor, prurito, rinorrea, diaforesis, urticaria, vómito persistente, cefalea, edema facial, broncoespasmo o disnea, palpitaciones, arritmias, hipotensión, edema laríngeo, edema pulmonar, convulsiones y muerte. También cabe la posibilidad de que los efectos indeseables aparezcan después de una hora o varios días después de haber administrado el medio de contraste (frecuencia 2.1- 3.1 %), entre ellas están la cefalea, comezón, erupciones cutáneas y un síndrome semejante a la influenza. Es importante mencionar que una de las opciones de que se dispone para

reducir el riesgo de las reacciones adversas consiste en el empleo de los medios de contraste de baja osmolaridad, aunque el costo por estudio prácticamente se duplica.

El tratamiento de la obesidad por requerir de la participación activa del paciente para disminuir la ingesta de alimentos, ha propiciado que los individuos afectados empleen como anoréxicos no solamente a los medicamentos aprobados, sino también un sinnúmero de productos inefectivos o incluso dotados de gran potencial tóxico, cuyas reacciones adversas han sido registradas en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud. Considerando que el mecanismo de acción de la mayoría de los mismos es la estimulación del sistema nervioso central, a través de incrementar las concentraciones de norepinefrina, serotonina y dopamina, se explica que las reacciones adversas se presenten en el tracto gastrointestinal y en los sistemas nervioso y cardiovascular, siendo estas: hipertensión, taquicardia, constipación, palpitaciones, insomnio y cefalea.

La fenilpropanolamina, la fenfluramina y la dexfenfluramina fueron retiradas de algunos mercados por haber incrementado de manera importante el riesgo de desarrollar en el primer caso hemorragia subaracnoidea y en el segundo y tercero hipertensión pulmonar primaria y anomalías de las válvulas cardíacas.

A diferencia de los fármacos antes mencionados para la obesidad, los efectos adversos del orlistat se asocian con su capacidad de inhibir a las lipasas gastrointestinales. De aquí que entre estos últimos se cuenten al dolor abdominal, la defecación incrementada, la urgencia fecal e incontinencia fecal, heces grasosas, flatulencia, náusea, vómito y disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles, particularmente la vitamina E.

Los productos empleados en el tratamiento del acné que son de aplicación tópica incluyen antibióticos (eritromicina y clindamicina), los retinoides tópicos (tretinoína, adapaleno, tazaroteno), el peróxido de benzoilo, el ácido azelaico, y preparados diversos conteniendo resorcinol, azufre y ácido salicílico. Todos estos compuestos cuentan entre sus reacciones adversas la sequedad de la piel, eritema, ardor, prurito, descamación y escozor, solamente varían en su incidencia, la cual excede en prácticamente todos los casos a 1 %. El tratamiento sistémico del acné incluye los anticonceptivos orales y la

isotretinoína, la cual se asocia con efectos teratogénicos, cefalea (13.3 %) que dura de 6 a 8 días, aumento de la concentración de glucosa sanguínea (10 %), hipertrigliceridemia, boca y nariz seca que se acompañan de epistaxis (80 %), hepatitis y cataratas, entre otras. Así mismo, se emplean antibióticos como las tetraciclinas (minociclina y doxiciclina), las cuales pueden producir fotosensibilidad y esofagitis, disfunción vestibular y decoloración de los dientes. Otros antibióticos empleados son la eritromicina, el trimetoprim con sulfametoxazol, amoxicilina, clindamicina y la dapsona. (46)

Los efectos adversos de los bloqueadores β -adrenérgicos no selectivos son consecuencia del bloqueo de los receptores tanto β_1 como β_2 , lo que condiciona trastornos que comprometen la función de los órganos en los que están presentes. Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas con estos compuestos son broncoespasmo (especialmente en sujetos asmáticos), insuficiencia arterial periférica, hipotensión, insuficiencia cardíaca, anomalías en la conducción cardíaca, bradicardia, acompañada de vértigo y síncope en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva compensada o infarto del miocardio; hipoglucemia, en diabéticos insulín-dependientes al bloquear la glucogenólisis inducida por catecolaminas; hipertiroidismo posterior a la disminución o supresión de su administración; incrementos en las concentraciones de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad; diarrea, náusea, vómito y anorexia, que se hacen más importantes en sujetos con síndrome de intestino irritable.

El propranolol, por su alta liposolubilidad, posee la capacidad de inducir efectos neurológicos como parestesias, neuritis periféricas y depresión. La supresión abrupta de este medicamento puede dar lugar a fenómenos de rebote cuando se ha empleado en el tratamiento de la hipertensión o la angina, e incluso puede presentarse la hipertensión como una consecuencia de la supresión de su administración.

Con relación a los bloqueadores selectivos β_1 , las reacciones adversas más frecuentes son insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, edema periférico, hipotensión, extremidades frías en 1 % de los pacientes y bradicardia en 3 %. Dentro de este grupo se incluye a los agonistas parciales β -adrenérgicos, los cuales muestran las reacciones

adversas antes descritas para los bloqueadores β_1 aunque no producen alteraciones en los lípidos y suman prurito y rash en 1 % de los pacientes. Es importante destacar que el metoprolol exhibe diferencias dependientes del sexo en lo referente a su acción, es decir, las mujeres y los hombres muestran perfiles farmacocinéticos diferentes, lo que determina que la mujer tenga una mayor exposición al medicamento, una concentración máxima más elevada y también el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo es más grande, lo que resulta en mayor reducción de la presión sistólica y frecuencia cardíaca durante el ejercicio.

Las manifestaciones clínicas denominadas generales son aquellas que tienen más predominio en las reacciones adversas (Tabla 4.6), por involucrar más de un órgano, tales como dolor, fiebre y fatiga. Por otro lado, la piel representa otro órgano más frecuentemente involucrado en los reportes recibidos en la Organización Mundial de la Salud, lo que de manera general guarda relación con dos tipos de mecanismos: inmunoalérgico (reacciones de hipersensibilidad) y farmacológico (pseudalergia, rash por inhibidores de la ECA), reacciones que muestran una incidencia elevada pero que también son frecuentemente reportadas por considerar a las erupciones cutáneas como un signo patognómico de la hipersensibilidad inducida por los medicamentos. (43)

El tracto gastrointestinal también es afectado por las reacciones adversas, ya que la mayoría de los medicamentos se administra por vía oral, lo que expone este territorio a las acciones irritantes de los mismos, a los cambios en el pH e incluso, en el caso de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos su mecanismo de acción explica la elevada incidencia de reacciones adversas. Sin embargo, es importante no perder de vista que el lugar preponderante que ocupa el tracto gastrointestinal entre los órganos involucrados en las reacciones adversas puede obedecer a su amplia utilización, lo que propicia mayor frecuencia de reportes.

Las reacciones adversas neurológicas (SNC) están determinadas tanto por la farmacocinética como por la toxicodinámica del medicamento, procesos que a su vez dependen de polimorfismos genéticos que resultan en enzimas específicamente

implicadas en los mecanismos tóxicos. Una característica importante del desarrollo de las reacciones adversas en el sistema nervioso es su manifestación tardía, pues se necesita que la disminución natural del número de neuronas y su correspondiente función alcancen un umbral crítico, lo que permite explicar la aparición temprana de padecimientos neurodegenerativos en algunos pacientes.

Tabla 4.6 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas encontradas con mayor frecuencia en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud,* codificadas con la terminología de las reacciones adversas de la OMS (WHO-ART). (43)

Término de la reacción adversa	Clasificación sistema-órgano	Número de reportes
Erupciones cutáneas	Piel	186 220
Fiebre	General	144 519
Prurito	Piel	133 871
Náusea	Gastrointestinal	131 386
Urticaria	Piel	125 296
Cefalea	Sistema nervioso central	115 503
Vómito	Gastrointestinal	104 898
Mareo	Sistema nervioso central	101 513
Disnea	Respiratorio	85 611
Diarrea	Gastrointestinal	81 902
Erupción eritematosa	Piel	81 669
Dolor abdominal	Gastrointestinal	80 608
Muerte	General	76 733
Reacción en el sitio de inyección	Sitio de aplicación	64 227
Erupción máculo-papular	Piel	63 311
Dolor	General	63 125
Somnolencia	Psiquiátrica	50 517
Hipotensión	Cardiovascular	50 067
Fatiga	General	49 833
Respuesta terapéutica disminuida	General	49 093

*Hasta Abril de 2004.

Las reacciones psiquiátricas representan 30% de las reacciones adversas en la práctica general de la medicina y se presentan asociadas con la administración de fármacos psicotrópicos y no psicotrópicos. Entre los factores predisponentes se encuentran el estado metabólico dependiente del polimorfismo genético, las interacciones

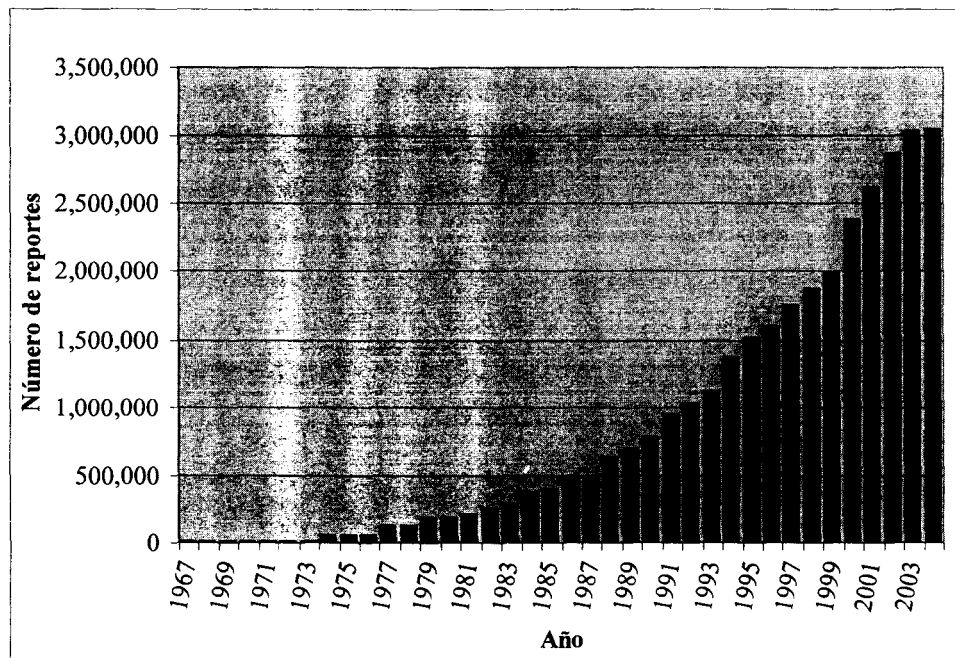
farmacológicas, la edad, la personalidad, la presencia de padecimientos somáticos y psiquiátricos y el medio ambiente circundante, de aquí que se consideren multifactoriales e impredecibles ya que pueden presentarse en una ocasión y al readministrarse el medicamento no recurrentes.

Las reacciones en el sitio de aplicación generalmente obedecen a la naturaleza química de los medicamentos o del vehículo, ya que las soluciones que se administran por la vía intravenosa que no son isotónicas pueden producir dolor y tromboflebitis. En la administración por las vías intramuscular y subcutánea se ha reportado eritema, urticaria y necrosis. Los fármacos que más frecuentemente las producen son aquellos que tienen acción vasoconstrictora o irritante.

Los demás órganos o sistemas se encuentran menos frecuentemente implicados en las reacciones adversas porque sus funciones se alteran de manera específica por medicamentos que actúen de manera más selectiva sobre los mismos. Así mismo, existe concordancia entre los órganos involucrados y las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas a la Organización Mundial de la Salud (Figura 4.8 y Tabla 4.6) y también con las categorías terapéuticas (Tabla 4.5). Es de desear que el panorama presentado en esta Tesis, a partir de los resultados del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, constituya un mensaje de alerta en cuanto al riesgo del desarrollo de reacciones adversas de los medicamentos, además de una motivación para participar activamente, pues la única forma que se dispone para poder conocerlas es a través de los reportes de los profesionales de la salud.

Es importante destacar el hecho del gran desconocimiento que se tiene acerca de la patogénesis de las reacciones adversas a los medicamentos, que constituye el reto para investigar tales mecanismos, lo que en el futuro permitirá muy probablemente prevenir los efectos indeseables de ellos. Según la base de datos de la Organización Mundial de la Salud, el número acumulado de informes recibidos hasta abril de 2004, rebasan los 3 millones de reportes de casos (Figura 4.8). (43, 46)

Fig. 4.8 Número acumulado de informes recibidos por la OMS hasta abril de 2004. (52)



4.5. LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente recibe 200 mil reportes por año, lo que representa más de 200 por millón de habitantes, sin embargo, se considera como un buen nivel de reportes, 100 por millón de habitantes. Utilizando esta última cifra y aplicada a México, se estimaría que deberíamos tener anualmente 10 mil sospechas de reacciones adversas. En lo referente a los reportes por los médicos, existe consenso en que deben ser 150 por cada 1000 médicos. Con base en lo anteriormente expuesto y considerando que en la base de datos de la Secretaría de Salud, se tiene un total acumulado durante el periodo de 1997 a 2003, de 9670 reportes puede inferirse que en nuestro país aún no se alcanzan las metas establecidas por la Organización Mundial de la Salud, lo que obedece principalmente al reciente establecimiento del programa.

En México, hasta hace pocos años la vigilancia sanitaria de los medicamentos no incluía a la farmacovigilancia. Ahora es considerada una responsabilidad gubernamental, hecho plasmado en el programa de reformas al Sector salud 1995 a 2000, con las modificaciones del artículo 58, fracción V bis, de la Ley General de Salud, el cual refiere la obligación de informar a las autoridades sanitarias acerca de los efectos secundarios por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud; y al reglamento de Insumos para la Salud, sección quinta, artículo 38, donde se hace referencia a que las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las informadas por organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o por los comercializadores de los fármacos.

Operativamente, la instancia en la que recae la responsabilidad de dar seguimiento a los anteriores comunicados es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) dependiente de la Secretaría de Salud. (2, 9, 46, 47)

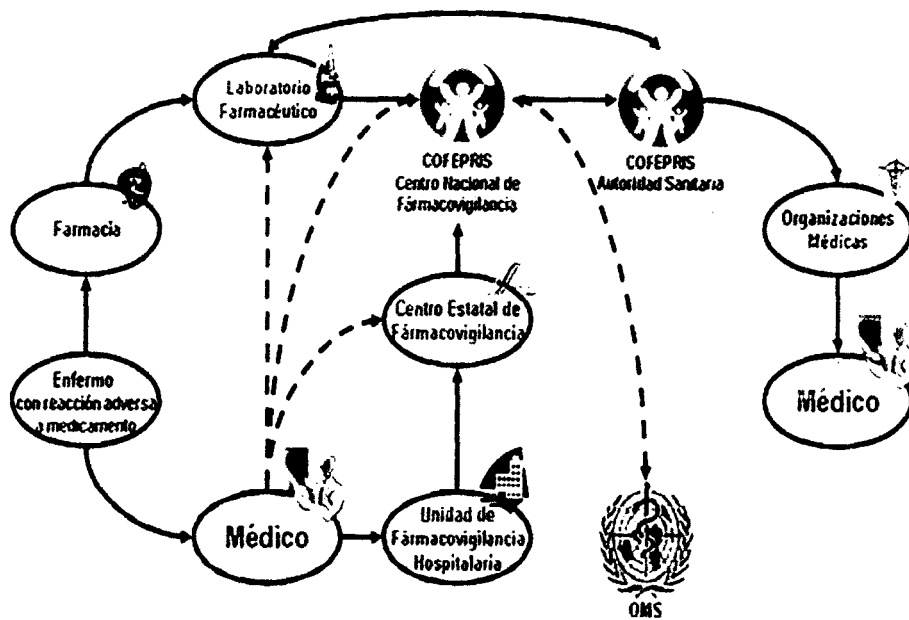
A partir del 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuya

finalidad es, desde luego, recibir informes sobre la detección de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene como misión proteger a la población contra riesgos sanitarios, para lo cual integra el ejercicio de la regulación, control y fomento sanitario bajo un solo mando, dando unidad y homogeneidad a las políticas que se definan.

Por todo lo anterior y a pesar de las dificultades mencionadas, se estableció en nuestro país un Programa Permanente de Farmacovigilancia para evaluar el producto una vez que ha salido al mercado, compensar las limitaciones mencionadas y proporcionar un mecanismo activo para confirmar, en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos. (48)

Fig. 4.9 Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia. (48)



4.5.1. PROGRAMA PERMANENTE DE FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

El programa permanente de farmacovigilancia en México esta integrado por:

1. Centro Nacional
2. Centros Estatales
3. Centros Institucionales
4. Comité Técnico Científico

En México las funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia son las siguientes:

1. Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el programa permanente de farmacovigilancia.
2. Actuar como Centro Nacional de referencia en materia de Farmacovigilancia.
3. Recibir, valorar, procesar y emitir la información sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.
4. Emitir la información sobre reacciones adversas al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la vigilancia de los medicamentos.
5. Crear estadísticas nacionales.
6. Analizar y evaluar la información nacional e internacional acerca de reacciones adversas, y proporcionarla a las autoridades regulatorias para toma de decisiones.
7. Coordinar estudios de farmacoepidemiológicos destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos.

Los Centros Estatales e Instituciones de Farmacovigilancia en México tienen las siguientes funciones básicas:

1. Enviar las notificaciones recibidas en su Entidad Federativa o Centros Institucionales, al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
2. Distribuir los formatos a los profesionales de la salud de su estado o institución.
3. Fomentar la notificación en la entidad federativa y en las instituciones pertenecientes a ella.
4. Promover la participación de las instituciones de salud, públicas y privadas.

El Programa permanente de Farmacovigilancia cuenta actualmente con los siguientes Centros Estatales:

Entidad federativa	Inicio de Actividades
Aguascalientes	2003
Baja California	2003
Campeche	1999
Chiapas	2003
Chihuahua	2003
Colima	2000
Durango	2000
Distrito Federal	2001
Estado de México	2003
Guanajuato	1999
Guerrero	1999
Hidalgo	1999
Jalisco	1998
Michoacán	1999
Morelos	1999
Nayarit	2000
Puebla	1999
Querétaro	1998
Quintana Roo	2002
San Luis Potosí	1999
Tabasco	1998
Tamaulipas	2003
Tlaxcala	2000
Veracruz	2000
Zacatecas	2000

Los estados de Coahuila, Sinaloa y Yucatán están realizando actividades de farmacovigilancia desde hace algún tiempo, aún cuando no tienen un Centro Estatal oficialmente instalado.

Los Centros Institucionales de Farmacovigilancia son:

- El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
- El Hospital Juárez de México
- La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
- El Hospital General de México
- El Centro de Información de reacciones Adversas a los medicamentos (CIRAM)
- Instituto Jalisciense de Alivio para el Dolor y Cuidados Paliativos (PALIA)

El Comité Técnico Científico de Farmacovigilancia está formado por expertos en farmacología clínica de diferentes instituciones del sector salud, público y privado y tiene como función: Analizar y emitir su recomendación acerca de los informes enviados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en referencia a la evaluación sobre las señales de reacciones adversas graves.

Otras áreas que participan en el programa permanente de Farmacovigilancia:

Otras áreas que se integran a la farmacovigilancia son los laboratorios de la industria química-farmacéutica, los cuales están obligados a contar con una unidad de farmacovigilancia y a participar activamente mediante la notificación de sospechas de reacciones adversas.

Durante el 2003 se recibieron 3,472 notificaciones de las cuales el 54% (1,885) correspondieron a informes de los laboratorios productores de los medicamentos. (40)

4.5.2. EL IMSS COMO CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

El Instituto Mexicano del Seguro Social se incorporó al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos en el año de 1999, para lo cual se estableció el Centro Institucional de Farmacovigilancia, dependiente del Centro Nacional de Farmacovigilancia coordinado por la Secretaría de Salud. El marco jurídico que le da sustento es la NOM-220-SSA1-2002, para la instalación y operación de la farmacovigilancia. De ella se deriva la normatividad plasmada en la norma que establece las disposiciones para la operación del Sistema Institucional de Farmacovigilancia y la Vigilancia de Insumos para la Salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social y en la Guía de servicio para llevar a cabo la notificación de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas e insumos para la salud. (49)

El Centro Institucional de Farmacovigilancia está integrado por los Centros Delegacionales de Farmacovigilancia, ubicados en por lo menos una unidad hospitalaria de segundo o tercer nivel de atención, conforme a la decisión de cada delegación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Éstos a su vez están integrados por los Comités de Farmacia y Terapéutica Médica, instalados en cada unidad de los tres niveles de atención e integrados por los profesionales que trabajan en esas unidades médicas. A continuación se analizarán los resultados del periodo comprendido de enero a diciembre de 2003, lo anterior en virtud de que a partir de ese año la información se encuentra completamente sistematizada y la correspondiente al año 2004 aún está en proceso.

El método empleado es la notificación espontánea de los profesionales de la salud adscritos a diversas unidades de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social en los tres niveles de atención.

La información aquí descrita se sustentó en una base de datos desarrollada por el IMSS, misma que en grandes apartados está conformada por el formato SSA-01-2002, así como por los de notificación inmediata de los eventos temporalmente asociados a vacunación (ETAV-1 y ETAV-2), ambos señalados en la NOM-220-SSA1-

2002. Se utilizaron frecuencias simples. La información descrita en los resultados tiene una relación directa con la evaluación efectuada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Las clasificaciones por grupos terapéuticos, sistemas-órganos, así como por la gravedad, causalidad y calidad de la información, fueron las utilizadas por la Organización Mundial de la Salud; la relacionada con las consecuencias del evento se sustenta en la evaluación efectuada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Las categorías probabilísticas empleadas en la valoración de la causalidad y los conceptos relacionados con la severidad de las reacciones adversas, así como con la calidad de la información, son las establecidas en la norma oficial mexicana de farmacovigilancia.

En este estudio fueron incluidos los reportes recibidos en el Centro Institucional de Farmacovigilancia entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2003, a través de los Comités de Farmacia y Terapéutica Médica de las unidades operativas, utilizando los formatos existentes para este fin.

El IMSS recibió 890 reportes de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas e insumos para la salud, lo que equivale a 32.6 % del total de los cinco años de operación del Centro Institucional de Farmacovigilancia; incluyeron 220 principios activos. En la tabla 4.7 y Figura 4.10 se observa que del total de las reacciones adversas ($n = 890$), el primer lugar correspondió a los medicamentos empleados para tratar enfermedades infecciosas y parasitarias (38.2 % de los casos), seguidos de los antineoplásicos (17.7%) y los analgésicos (16.6 %). En menor proporción se ubicaron los grupos terapéuticos de cardiología, gastroenterología, neumología-otorrinolaringología, así como las vacunas, toxoides e inmunoglobulinas, seguidos de otros más.

De 890 reacciones adversas reportadas, en la Tabla 4.8 y Figura 4.11 se puede observar que 20 ocuparon 56.4 %, de las que la trimetoprima con sulfametoxazol dio cuenta de 12 %, seguida de la penicilina con 4.3 % y la ciclofosfamida con 3.8 %; en porcentajes menores estuvieron la ciprofloxacina, el metamizol, la ampicilina, el fluorouracilo y el metronidazol, sólo por señalar algunos. En el apartado Otros, de la misma Tabla 4.8, se incluyen 200 principios activos que provocaron 388 reacciones adversas adicionales (43.6 %). (50)

Tabla 4.7 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, por grupos de fármacos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las enfermedades infecciosas y parasitarias ocupan el mayor número de reportes. (50)

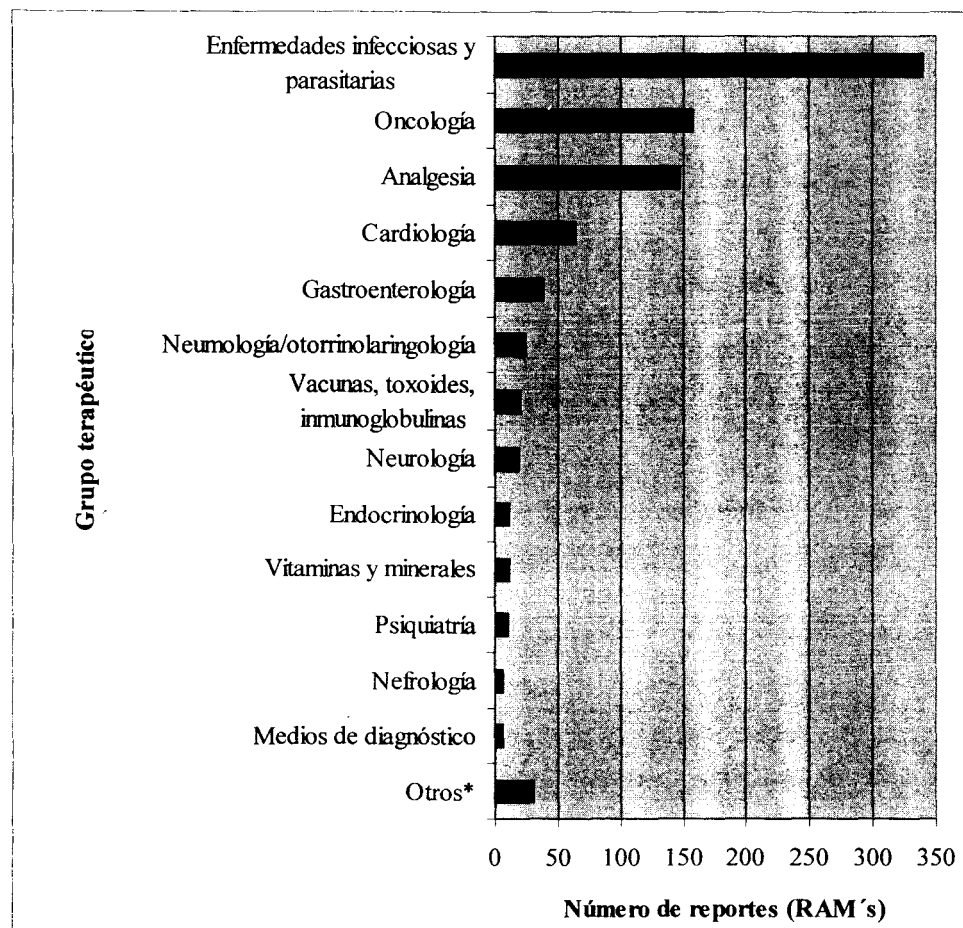
Grupo terapéutico	RAM's	
	n	%
Enfermedades infecciosas y parasitarias	340	38.2
Oncología	158	17.7
Analgesia	148	16.6
Cardiología	64	7.1
Gastroenterología	39	4.3
Neumología/otorrinolaringología	24	2.6
Vacunas, toxoides, inmunoglobulinas	21	2.3
Neurología	19	2.1
Endocrinología	12	1.3
Vitaminas y minerales	12	1.3
Psiquiatría	10	1.1
Nefrología	6	0.6
Medios de diagnóstico	6	0.6
Otros*	31	3.4
TOTAL DE REPORTE	890	100.0

RAM's = reacciones adversas

*Reumatología, hematología, dermatología, ginecoobstetricia

En la tabla 4.9 se presentan los medicamentos empleados para tratar enfermedades infecciosas y parasitarias, que como se mencionó en la Tabla 4.7, ocasionaron 340 reacciones adversas en las que están incluidos 31 principios activos. En orden de frecuencia, las reacciones adversas fueron por trimetoprima-sulfametoxazol (31.4 %), penicilina procaínica (11.4 %) y ciprofloxacina (9.4 %) y en porcentajes menores por ampicilina, metronidazol, eritromicina, amikacina, ketoconazol, cefotaxima, y dicloxacilina. En el rubro Otros se incluyeron 54 reacciones adversas (15.8 %).

Figura 4.10 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, por grupos de fármacos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las enfermedades infecciosas y parasitarias ocupan el mayor número de reportes.



RAM's = reacciones adversas

*Reumatología, hematología, dermatología, ginecoobstetricia

Tabla 4.8 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, en función del principio activo. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Trimetoprima y Sulfametoxazol ocupan el mayor número de reportes. (50)

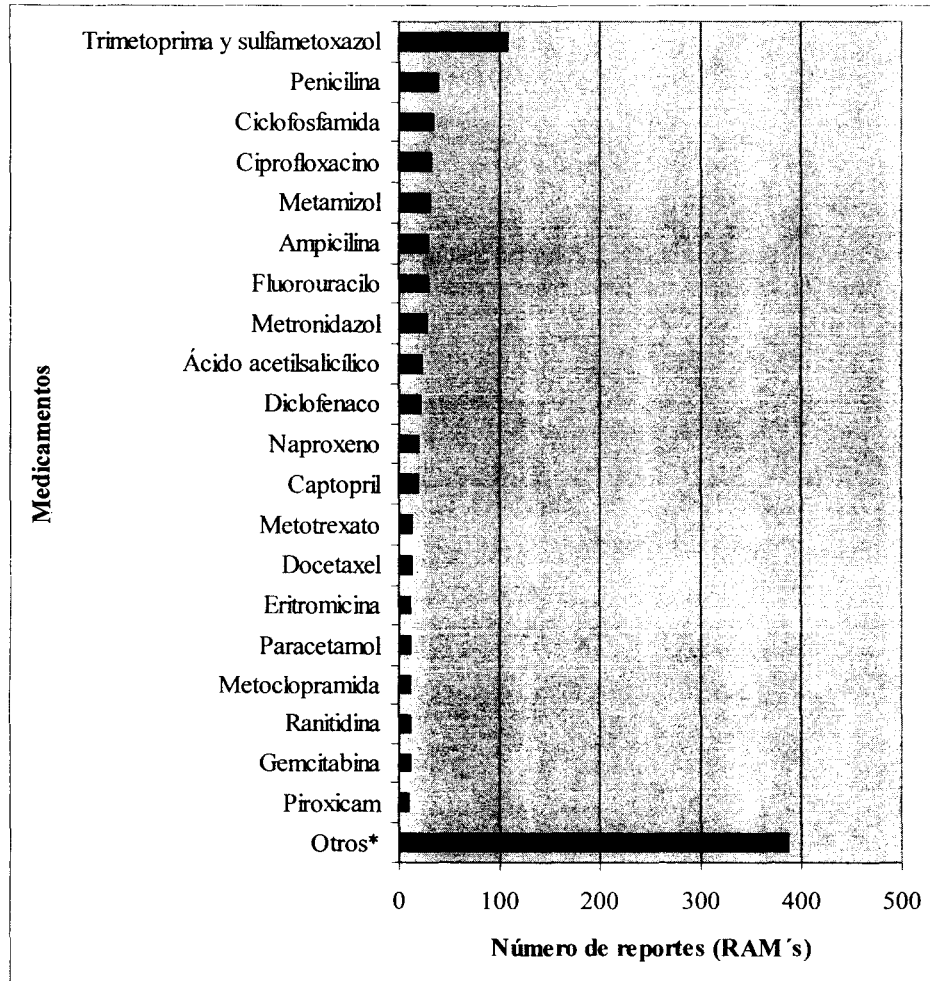
Medicamentos	RAM's	
	n	%
Trimetoprima y sulfametoxazol	107	12.0
Penicilina	39	4.3
Ciclofosfamida	34	3.8
Ciprofloxacino	32	3.5
Metamizol	31	3.4
Ampicilina	29	3.2
Fluorouracilo	29	3.2
Metronidazol	28	3.1
Ácido acetilsalicílico	22	2.4
Diclofenaco	21	2.3
Naproxeno	19	2.1
Captopril	19	2.1
Metotrexato	13	1.4
Docetaxel	13	1.4
Eritromicina	12	1.3
Paracetamol	11	1.2
Metoclopramida	11	1.2
Ranitidina	11	1.2
Gemcitabina	11	1.2
Piroxicam	10	1.1
Subtotal	502	56.4
Otros*	388	43.6
TOTAL	890	100.0

RAM's = reacciones adversas

*No se detallan toda vez que la lista es muy amplia

Dentro del grupo terapéutico de oncología (Tabla 4.10) se reportaron 158 reacciones adversas, de un total de 19 principios activos. Puede observarse que el primer lugar de las reacciones adversas lo ocupa la ciclofosfamida (21.5 %), seguida del fluorouracilo (18.3%), el docetaxel (8.2 %) y el metotrexato (8.2 %). Frecuencias menores fueron ocupadas por gemcitabina, epirubicina, cisplatino, etoposido, vincristina e idarubicina, que en conjunto sumaron 88.6 %. Otros medicamentos no señalados en el cuadro representaron 11.4 %.

Fig. 4.11 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos, en función del principio activo. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Trimetoprima y Sulfametoxazol ocupan el mayor número de reportes.



RAM's = reacciones adversas
 *No se detallan toda vez que la lista es muy amplia

Tabla 4.9 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos en el grupo de enfermedades infecciosas y parasitarias. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Trimetoprima y sulfametoxazol	107	31.4
Penicilina procaínica	39	11.4
Ciprofloxacino	32	9.4
Ampicilina	29	8.5
Metronidazol	28	8.2
Eritromicina	12	3.5
Amikacina	10	2.9
Ketoconazol	10	2.9
Cefotaxima	10	2.9
Dicloxacilina	9	2.6
Subtotal	286	84.2
Otros*	54	15.8
TOTAL	340	100.0

RAM's = reacciones adversas

*No se detallan toda vez que la lista es muy amplia

En la Tabla 4.11 se muestra que entre los analgésicos la frecuencia en orden descendente fue el metamizol (20.9 %), el ácido acetilsalicílico (14.8 %) y el diclofenaco (14.1 %). En porcentajes menores estuvieron el naproxeno, paracetamol, piroxicam, hidrocortisona, ketorolaco, indometacina y la metilprednisolona.

Respecto a los fármacos utilizados en cardiología, en la Tabla 4.12 se puede apreciar que el captopril fue el causante de 29.6 % de las reacciones adversas, seguido por enalapril, nifedipino y pentoxifilina, con 9.3 % cada uno de ellos y la digoxina con 6.2 %. En porcentajes menores se ubicaron la amlodipina, furosemida, isosorbida, metoprolol y la clortalidona.

En el Tabla 4.13 se muestra que entre los medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico de gastroenterología, los dos primeros fueron la metoclopramida y la ranitidina, ambas con una frecuencia de 28.2 %, seguidas de la butilhioscina (17.9 %), el omeprazol (10.2 %) y el triacetato de celulosa (7.6 %).

Tabla 4.10 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades oncológicas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Ciclofosfamida ocupa el mayor número de reportes. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Ciclofosfamida	34	21.5
Fluorouracilo	29	18.3
Docetaxel	13	8.2
Metotrexato	13	8.2
Gemcitabina	11	6.9
Epirubicina	10	6.3
Cisplatino	9	5.6
Etoposido	8	5.0
Vincristina	8	5.0
Idarubicina	5	3.1
Subtotal	140	88.6
Otros**	18	11.4
Total	158	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Carboplatino, ondansetron, bleomicina, paclitaxel, interferón alfa 2 b, ifosfamida, rituximab, vinblastina y mesna

Tabla 4.11 Frecuencia de reacciones adversas a los analgésicos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre 2003. Metamizol ocupa el mayor número de reportes. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Metamizol	31	20.9
Ácido acetilsalicílico	22	14.8
Diclofenaco	21	14.1
Naproxeno	19	12.8
Paracetamol	11	7.4
Piroxicam	10	6.7
Hidrokortisona	10	6.7
Ketorolaco	6	4.0
Indometacina	4	2.7
Metilprednisolona	3	2.0
Subtotal	137	92.5
Otros*	11	7.5
TOTAL	148	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Ibuprofén, infliximab, dextropropoxifeno, celecoxib, clorhidrato de tramadol, prednisona y fluciclonolona

Los medicamentos de los grupos terapéuticos de neumología y otorrinolaringología (Tabla 4.14) fueron causantes de 24 reacciones adversas; ocupó el primer lugar el salbutamol (29.1 %), seguido del ambroxol (25 %) y el dextrometorfano (12.5 %). En menor porcentaje se encontraron la difenhidramina y la beclometasona.

De los medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico de neurología (Tabla 4.15), ocupó el primer lugar la carbamazepina (31.5 %), seguida de la fenitoína (26.3 %), la lamotrigina (10.5 %), el diazepam (10.5 %) y el ácido valproico (5.2 %).

Tabla 4.12. Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades cardíacas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Captopril ocupa el mayor número de reportes. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Captopril	19	29.6
Enalapril	6	9.3
Nifedipino	6	9.3
Pentoxifilina	6	9.3
Digoxina	4	6.2
Amlodipino	3	4.6
Furosemida	3	4.6
Isosorbida	3	4.6
Metoprolol	3	4.6
Clortalidona	2	3.1
Subtotal	55	85.9
Otros*	9	14.1
TOTAL	64	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Prazosina, dobutamina, estreptocinasa, sales de potasio, trinitrato de glicerilo, hidralazina, norepinefrina y losartán

Las reacciones adversas correspondientes al grupo terapéutico de vitaminas y minerales pueden observarse en la Tabla 4.16; ocuparon el primer lugar el hierro dextrán y el complejo B, con 25 % cada uno, seguidos por el fumarato ferroso (16.7 %), el ácido fólico (16.7 %) y el sulfato ferroso (8.3 %). Respecto al grupo terapéutico de psiquiatría,

en orden descendente estuvieron la olanzapina con tres casos (30 %) y la fluoxetina con dos (20 %), seguidas por la sertralina, la risperidona y la imipramina, con un caso (10 %) para cada una; en el rubro otros quedaron incluidos dos casos (20 %).

Tabla 4.13 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades gastroenterológicas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Metoclopramida y Ranitidina ocupan el mayor número de reportes. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Metoclopramida	11	28.2
Ranitidina	11	28.2
Butilhioscina	7	17.9
Omeprazol	4	10.2
Triacetato de celulosa	3	7.6
Subtotal	36	92.3
Otros*	3	7.7
TOTAL	39	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Loperamida y albendazol

Tabla 4.14 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades neurológicas y otorrinolaringológicas. Recibidas IMSS, de enero a diciembre de 2003. Salbutamol ocupa el mayor número de reportes seguido del Ambroxol. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Salbutamol	7	29.1
Ambroxol	6	25.0
Dextrometorfano	3	12.5
Difenhidramina	2	8.3
Beclometasona	2	8.3
Subtotal	20	83.3
Otros*	4	16.7
Total	24	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Etambutol, aminofilina, difenidol y clorfeniramina

En la Tabla 4.17 se puede observar que respecto al grupo de medios de contraste radiológico, el primer lugar de las reacciones adversas lo ocupó el iopamidol (50 %), seguido del iodotalamato de meglumina (33.4 %) y el ioversol (16.6 %).

En cuanto al grupo terapéutico de vacunas, toxoides, inmunoglobulinas y antitoxinas (Tabla 4.18) causantes de eventos temporales, en orden descendente estuvieron la triple viral (19 %), la antiinfluenza (14.2 %), la DPT (14.2 %), la pentavalente (9.5 %) y la doble viral (9.5 %). En porcentajes menores se encontró el suero antialacrán, toxoide diftérico, antirrubéola y la BCG.

Tabla 4.15 Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos para enfermedades neurológicas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Carbamazepina ocupa el mayor número de reportes seguido de la Fenitoína. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Carbamazepina	6	31.5
Fenitoína	5	26.3
Lamotrigina	2	10.5
Diazepam	2	10.5
Ácido valproico	1	5.2
Subtotal	16	84.2
Otros*	3	15.8
Total	19	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Cinarizina, fenobarbital, y levodopa

Tabla 4.16 Frecuencia de reacciones adversas a vitaminas y minerales. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Hierro dextrán y Complejo B ocupan el mayor número de reportes. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Hierro dextrán	3	25.0
Complejo B	3	25.0
Fumarato ferroso	2	16.7
Ácido fólico	2	16.7
Sulfato ferroso	1	8.3
Subtotal	11	91.7
Otros*	1	8.3
Total	12	100.0

RAMs = reacciones adversas

*Selenio

Tabla 4.17 Frecuencia de reacciones adversas a medios de diagnóstico y contraste. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. (50)

Medios de contraste	RAM's	
	n	%
Iopamidol	3	50.0
Iodotalamato de meglumina	2	33.4
Ioversol	1	16.6
TOTAL	6	100.0

RAMs = reacciones adversas

Tabla 4.18 Frecuencia de reacciones adversas a vacunas y toxoides. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre 2003. (50)

Medicamentos	RAM's	
	n	%
Triple viral (sarampión-parotiditis-rubéola)	4	19.0
Antiinfluenza	3	14.2
DPT	3	14.2
Pentavalente	2	9.5
Doble viral (sarampión-rubéola)	2	9.5
Suero antialacrán	1	4.8
Toxoide diftérico	1	4.8
Rubéola	1	4.8
BCG	1	4.8
Subtotal	18	85.7
Otros*	3	14.2
Total	21	100.0

Una vez señaladas las frecuencias de las reacciones adversas en función de las clases de fármacos o grupos terapéuticos, en la Tabla 4.19 se muestran las 20 principales manifestaciones clínicas de las reacciones adversas reportadas por sistema-órgano: entre los primeros tres lugares estuvo el prurito con 243, la erupción eritematosa con 194 y la erupción maculopapular con 154, seguidos de otras manifestaciones dérmicas menos frecuentes. Cabe señalar que en su conjunto las manifestaciones dérmicas fueron las más frecuentes en función del órgano afectado. En el mismo cuadro se puede apreciar que la náusea, el vómito y el dolor abdominal, como manifestaciones del sistema gastrointestinal, se presentaron en 152, 99 y 40 reportes, respectivamente, mientras que las correspondientes al sistema nervioso fueron cefalea con 68, parestesias con 51 y mareo con 34.

Tabla 4.19 Número de reportes de las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las reacciones adversas provocadas en piel son las que ocupan el mayor número de reportes. (50)

Término de la reacción adversa*	Clasificación sistema-órgano*	Número de reportes
Prurito	Piel	243
Erupción eritematosa	Piel	194
Erupción maculopapular	Piel	154
Náuseas	Gastrointestinal	152
Edema	Piel	115
Vómito	Gastrointestinal	99
Cefalea	Sistema nervioso central	68
Lesiones dérmicas no especificadas	Piel	54
Parestesias	Sistema nervioso central	51
Alopecia	Piel	44
Dolor abdominal	Gastrointestinal	40
Mareo	Sistema nervioso central	34
Reacción en el sitio de inyección	Sitio de aplicación	32
Reacción anafiláctica	General	25
Malestar general	General	22
Disnea	Sistema respiratorio	21
Tos	Sistema respiratorio	21
Taquicardia	Sistema cardiovascular	20
Hipotensión	Sistema cardiovascular	15
Rubefacción	Piel	15

*Codificadas con la terminología de la Organización Mundial de la Salud

En la Tabla 4.20 y Figura 4.12 se puede apreciar que por el número de reportes por sistema-órgano, el primer lugar lo ocupó la piel con 874, seguida por el sistema gastrointestinal con 327, el sistema nervioso con 190, las manifestaciones clínicas agrupadas en el concepto de generales (por involucrar más de un órgano) con 103 reportes, las del sistema respiratorio con 66 y las cardiovasculares con 49.

Las reacciones en el sitio de aplicación (35 casos) generalmente obedecen a la naturaleza química del medicamento y se manifiestan principalmente por dolor; ocuparon el séptimo lugar. Otros órganos o sistemas menos afectados fueron el musculoesquelético, psiquiátrico, visión, endocrino y hematológico, entre otros.

Los porcentajes de intensidad de la manifestación clínica (severidad) de las reacciones adversas en el periodo señalado, evaluadas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, fueron los siguientes: leves, 68.7 %; moderadas, 26.4 %; graves, 3.9 %; letales, 0.8 %. En la mayoría, la valoración de causalidad se reportó como probable (46 %), seguida de las consideradas como posibles (38.3 %), dudosas (7.8 %), inclasificables (4.9 %) y ciertas (2.7 %). Respecto a la calidad de la información, el mismo Centro Nacional de Farmacovigilancia emitió los siguientes resultados: grado 2 (67.8 %), grado 1 (24.4 %), grado 3 (3.8) y grado 0 (3.8 %).

Tabla 4.20 Número de reportes de las reacciones adversas, por sistemas-órganos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las reacciones adversas provocadas en piel son las que ocupan el mayor número de reportes. (50)

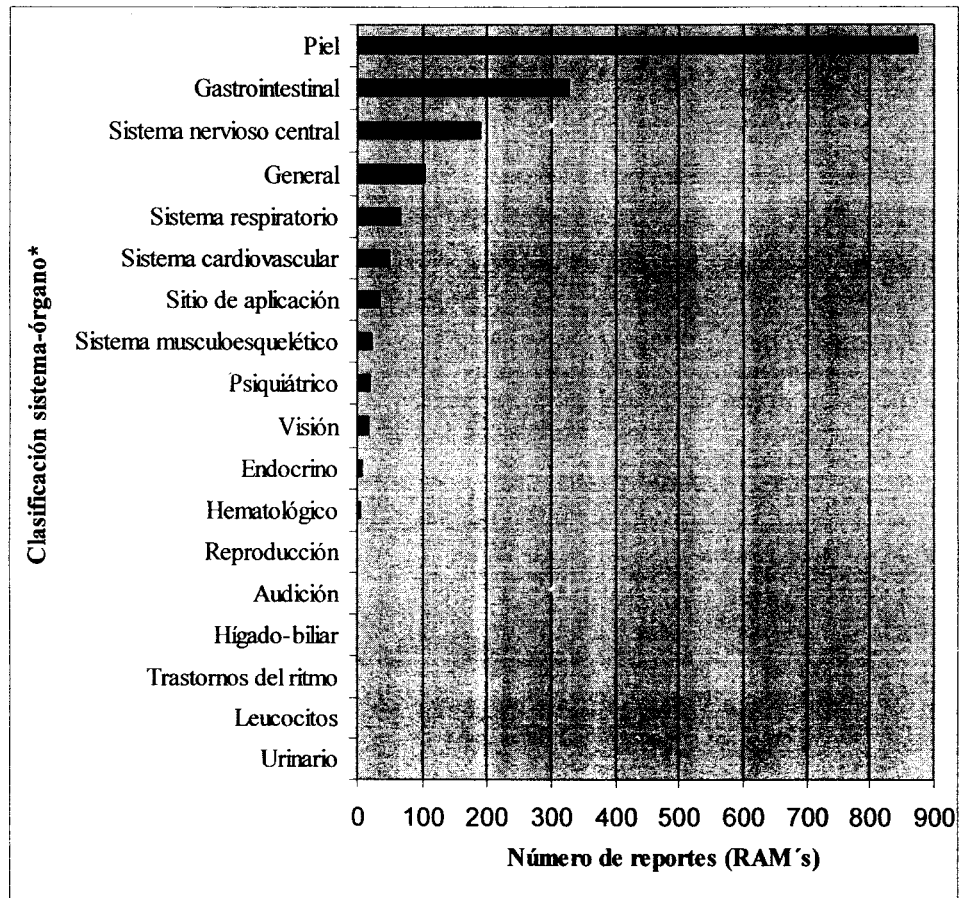
Clasificación sistema-órgano*	Número de reportes
Piel	874
Gastrointestinal	327
Sistema nervioso central	190
General	103
Sistema respiratorio	66
Sistema cardiovascular	49
Sitio de aplicación	35
Sistema musculoesquelético	22
Psiquiátrico	20
Visión	16
Endocrino	7
Hematológico	6
Reproducción	3
Audición	3
Hígado-biliar	3
Trastornos del ritmo	3
Leucocitos	2
Urinario	1

*Codificadas con la terminología de la Organización Mundial de la Salud

Entre las consecuencias del evento adverso durante el periodo enero a diciembre, destaca que 554 pacientes (62.2 %) se recuperaron sin secuela, 51 (5.7 %) se recuperaron y tuvieron alguna secuela y 54 (6 %) no se recuperaron. Hubo cuatro muertes (0.4 %), una

debido a la reacción adversa y en tres pudo haber contribuido el fármaco. No cumplieron con el llenado adecuado de los datos referentes a las consecuencias del eventos, 210 reportes (23.5 %). (46, 50)

Fig. 4.12 Número de reportes de las reacciones adversas, por sistemas-órganos. Recibidas por el IMSS, de enero a diciembre de 2003. Las reacciones adversas provocadas en piel son las que ocupan el mayor número de reportes.



*Codificadas con la terminología de la Organización Mundial de la Salud

4.5.3. REPORTES DE R.A.M. RECIBIDOS POR LA COFEPRIS

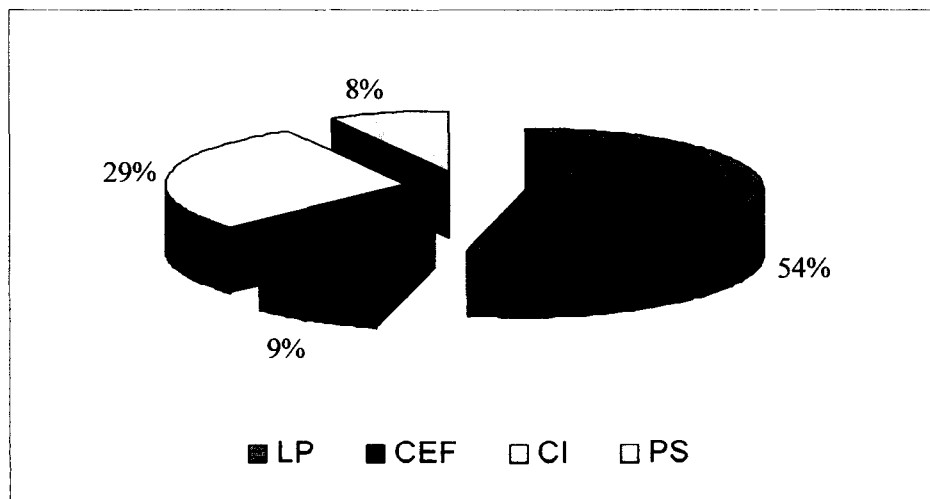
4.5.3.1. REPORTES DE R.A.M. EN EL AÑO 2003

En el año 2003, se recibieron en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, un total de 3,472 notificaciones, las que se han clasificado de acuerdo a su origen:

- 1,885 provenientes de los laboratorios productores (LP)
- 316 de Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEF)
- 1,001 de los Centros institucionales (CI) entre los que destacan el Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 270 de profesionales de la Salud y empresas de Investigación por Contrato (PS).

En la siguiente figura puede apreciarse el porcentaje y la distribución de notificaciones que se recibieron en la COFEPRIS durante el 2003.

Fig. 4.13 Porcentaje y distribución de notificaciones recibidas en la COFEPRIS durante el 2003. El mayor número de notificaciones recibidas en la COFEPRIS son de laboratorios productores, ocupando en un 54 % en la figura.



Considerando que el formato de notificación puede contener información sobre una o más sospechas de reacciones adversas, en el 2003 se obtuvieron un total de 5,442 sospechas de reacciones adversas, de éstos, 4,373 fueron reacciones adversas de los medicamentos (RAM's). (40)

Tabla 4.21 Las 4373 reacciones adversas fueron clasificadas de acuerdo a su gravedad.

Gravedad	No. de RAM's	%
Leve	1,853	42
Moderada	1,918	44
Grave	512	11
Letal	83	2
Inclasificable	7	1
TOTAL	4,373	100

Fig. 4.14 En esta figura podemos observar la clasificación de las R.A.M. de acuerdo a su gravedad durante el 2003. Las RAM's de tipo Moderada ocupan el mayor número de reportes.

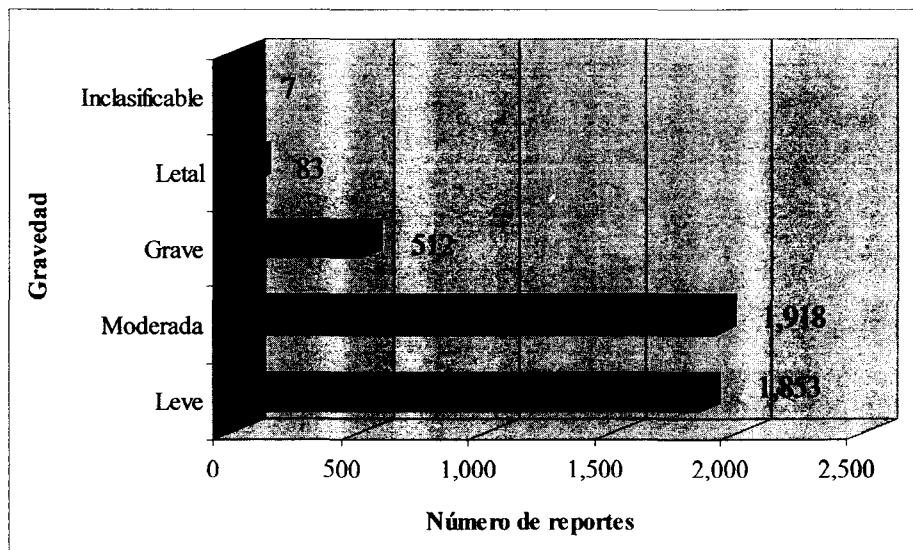
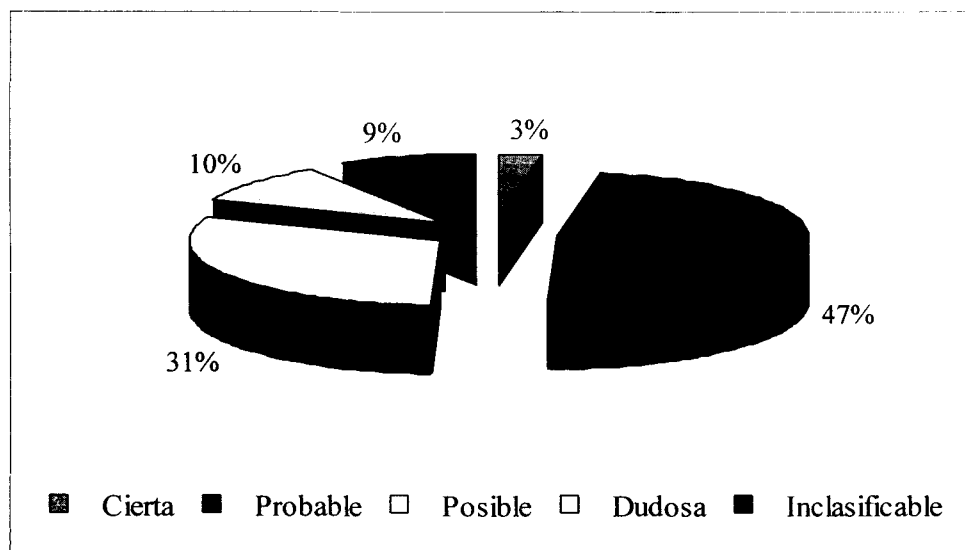


Tabla 4.22 Reacciones adversas clasificadas de acuerdo a su probabilidad.

Probabilidad	No. de RAM's	%
Cierta	125	3
Probable	2,086	47
Posible	1,341	31
Dudosa	437	10
Inclasificable	384	9
TOTAL	4,373	100

En la siguiente figura puede apreciarse el porcentaje de probabilidad de las R.A.M. durante el 2003.

Fig. 4.15 Porcentaje de probabilidad de las RAM's. durante el 2003. Las RAM's de tipo probable ocupan el mayor número de reportes. Las RAM's de tipo Probable ocupan el mayor número de reportes con un 47% en la figura.



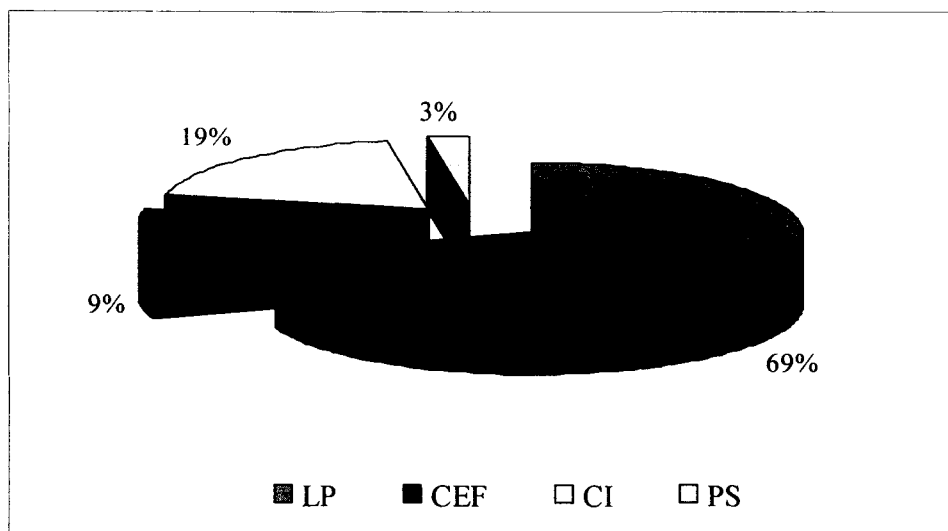
4.5.3.2. REPORTE DE R.A.M. EN EL AÑO 2004

Hasta septiembre de 2004 se han recibido en el Centro Nacional de Farmacovigilancia un total de 4,027 notificaciones de sospechas de reacciones adversas, las cuales se han clasificado de acuerdo a su origen como: (51)

- 2,807 provenientes de los Laboratorios Productores (LP)
- 343 de Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEF)
- 772 de los Centros institucionales (CI) entre los que destacan el Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 105 de profesionales de la Salud y empresas de Investigación por Contrato (PS).

En la siguiente figura puede apreciarse el porcentaje y la distribución de notificación que se recibieron en la COFEPRIS durante el 2004.

Fig. 4.16 Porcentaje y distribución de notificación recibidas en la COFEPRIS durante el 2004. El mayor número de notificaciones recibidas en la COFEPRIS son de laboratorios productores, ocupando en un 69 % en la figura.



Considerando que el formato de notificación puede contener información sobre uno o más sospechas de reacciones adversas, hasta septiembre del 2004 se han obtenido un total de 4,910 sospechas de reacción adversa, de las cuales 4,356 son reacciones adversas de medicamentos. (51)

Tabla 4.23 Las 4,356 reacciones adversas fueron clasificadas de acuerdo a su gravedad.

Gravedad	No. de RAM's	%
Leve	1,479	33
Moderada	1,961	45
Grave	776	18
Letal	138	3
Inclasificable	2	1
TOTAL	4,356	100

Fig. 4.17 En esta figura podemos observar la clasificación de las R.A.M. de acuerdo a su gravedad durante el 2004. Las RAM's de tipo Moderada ocupan el mayor número de reportes en la figura.

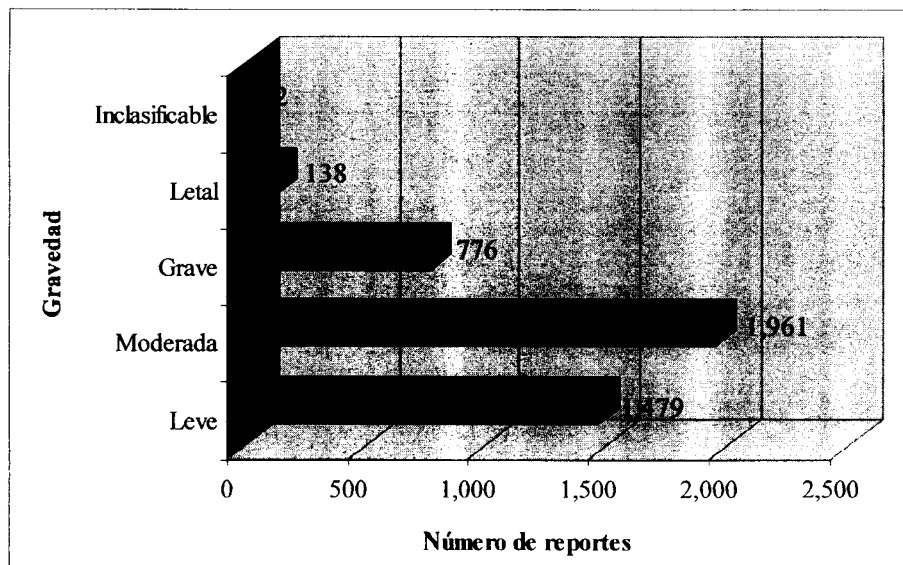
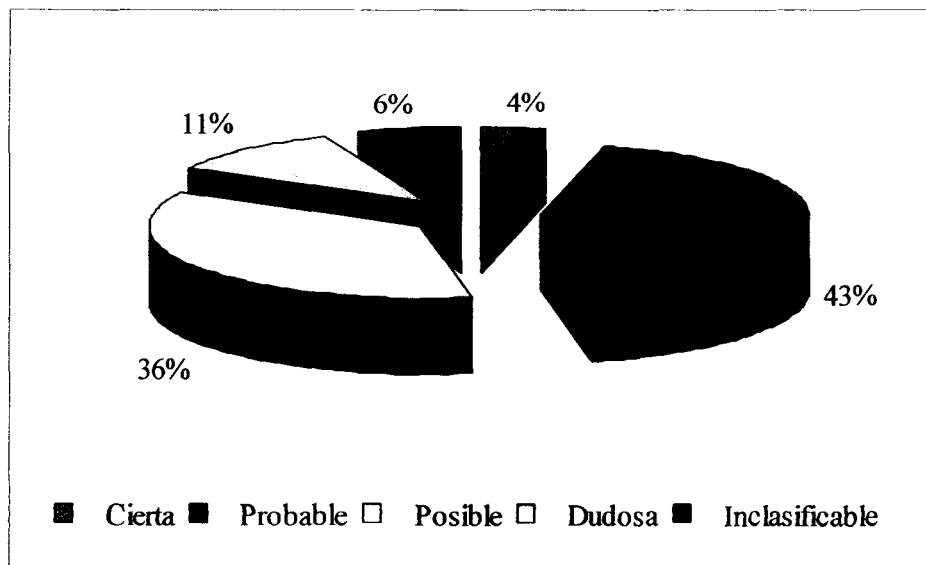


Tabla 4.24 Reacciones adversas clasificadas de acuerdo a su probabilidad.

Probabilidad	No. de RAM's	%
Cierta	172	4
Probable	1877	43
Posible	1562	36
Dudosa	483	11
Inclasificable	262	6
TOTAL	4,356	100

En la figura siguiente puede apreciarse el porcentaje de probabilidad de las R.A.M. durante el 2004.

Fig. 4.18 Porcentaje de probabilidad de las R.A.M. durante el 2004. Las RAM's de tipo Probable ocupan el mayor número de reportes con un 43% en la figura.



En México ¿como notificar?

Utilizar el formato de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos (Anexo I) y enviar a las siguientes direcciones o por correo electrónico.

Monterrey No. 33 9º Piso,

Col. Roma, Delegación Cuauhtémoc,

C.P. 06700 México D.F.

Dirigido a: Q. Ma. del Carmen Becerril Martínez.

Subdirectora Ejecutiva del Centro de Farmacovigilancia

TEL. 5 080-5200 ext. 1451, 1452, 1466 ó 5514-8575

FAX: 5 514-8581

Correo electrónico

farmacovigilancia@salud.gob.mx

mcbecerril@salud.gob.mx

medecigo@salud.gob.mx

4.6. PERSPECTIVAS DE LA FARMACOVIGILANCIA

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización del o de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del facultativo que los prescribe.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia. La farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos) es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias que trabajan sobre el tema. El éxito en este campo, al igual que el desarrollo y auge futuros de la disciplina, dependerán ante todo de que exista una voluntad permanente de colaboración. Los responsables en este terreno deben trabajar concertadamente para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas, que no dejan de acrecentarse, del gran público y de los administradores sanitarios, planificadores, políticos y profesionales de la salud. Sin

embargo, hay pocas posibilidades de que ello ocurra a falta de mecanismos sólidos e integrados que hagan posible semejante colaboración. El principal obstáculo suele radicar en la falta de formación, recursos, apoyo político y sobre todo infraestructura científica. Entender y afrontar esos problemas es un requisito previo indispensable para el desarrollo científico y práctico de la farmacovigilancia en el futuro. (3, 52)

4.6.1. LA FARMACOVIGILANCIA EN LA POLÍTICA FARMACÉUTICA NACIONAL

Velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y por su correcta utilización es competencia de los gobiernos nacionales, que para cumplir adecuadamente esas funciones deben crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica y designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas. La colaboración pluridisciplinar reviste gran importancia y en este sentido es especialmente necesario crear vínculos entre los diversos departamentos del ministerio de salud y también con otros sectores interesados, por ejemplo la industria farmacéutica, las universidades, las organizaciones no gubernamentales (ONG) o los colegios profesionales que intervengan en labores de formación sobre el uso racional de los medicamentos y el control de las farmacoterapias.

4.6.2. ELEMENTOS ESENCIALES DE FARMACOVIGILANCIA EN LA POLÍTICA FARMACÉUTICA NACIONAL

- Creación de sistemas nacionales de farmacovigilancia encargados de notificar los episodios de reacción adversa, que comprendan centros de farmacovigilancia de ámbito nacional y cuando convenga, regional.
- Elaboración de legislación y/o reglamentación sobre el control de los medicamentos.
- Formulación de una política nacional (que contemple costos y presupuestos, así como mecanismos de financiación).
- Formación continua del personal de salud sobre seguridad y eficacia de las farmacoterapias.

- Suministro de información actualizada a los profesionales y consumidores acerca de las reacciones adversas.
- Seguimiento de la incidencia de la farmacovigilancia mediante indicadores de funcionamiento y de resultados.

4.6.3. LA FARMACOVIGILANCIA EN LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

El uso de medicamentos ineficaces, nocivos o de mala calidad puede acarrear fracasos terapéuticos, agravamiento de las enfermedades, farmacoresistencias y, en ocasiones, la muerte de los pacientes. Además, merma la confianza en los sistemas sanitarios, los profesionales de la salud y los fabricantes y distribuidores de productos farmacéuticos. El dinero gastado en medicamentos ineficaces o de mala calidad es dinero desperdiciado, ya sea por los consumidores o por las administraciones públicas. Éstas deben crear unos sólidos organismos nacionales que reglamenten eficazmente la fabricación, el comercio y el uso de los medicamentos a fin de proteger y promover la salud pública.

Principales razones para regular los medicamentos

- Existe una asimetría de información» entre los que fabrican y venden medicamentos y los pacientes y consumidores, que no disponen de los medios para efectuar evaluaciones independientes de la calidad, la seguridad o la eficacia de aquéllos.
- Los pacientes desesperados pueden comprar medicamentos ineficaces e incluso tóxicos.
- El uso incorrecto de medicamentos, por ejemplo, de los antibióticos, puede tener graves consecuencias para la salud individual y pública.
- Una vez que se recetan los medicamentos a los pacientes, intervienen en el proceso otros agentes como los dispensadores y los vendedores de productos farmacéuticos. Se necesita una reglamentación para garantizar que estas interacciones no perjudiquen a los resultados de los tratamientos.

La existencia de un sólido entramado reglamentario sienta las bases de una filosofía nacional en materia de seguridad farmacéutica y de la confianza que el público deposita en los medicamentos. Para ser eficaces, los organismos de reglamentación farmacéutica deben tener competencias que trasciendan la aprobación de nuevos medicamentos para englobar un conjunto más amplio de temas vinculados a la seguridad farmacéutica.

Para alcanzar sus fines respectivos, los programas de farmacovigilancia y los organismos de reglamentación farmacéutica deben apoyarse mutuamente. Por un lado, los primeros tienen que mantener estrechos vínculos con los segundos para asegurarse de que estén bien informados sobre cuestiones relativas a la seguridad farmacéutica en la práctica clínica cotidiana, bien porque sean importantes para futuras medidas reglamentarias o porque respondan a las preocupaciones que puedan surgir en la opinión pública. Por otro lado, los organismos de reglamentación deben entender la función capital y especializada que corresponde a la farmacovigilancia para garantizar en todo momento la seguridad de los productos medicinales.

Los estados miembros necesitan compartir conocimientos y experiencias en nuevas áreas de la investigación clínica, como la biotecnología, en las que los datos sobre la seguridad, eficacia y calidad pueden ser escasos.

Los estados miembros pueden contribuir a la consecución del objetivo de mejorar los sistemas de reglamentación aliándose con la OMS para las siguientes acciones:

- actualización de sus reglamentaciones nacionales para que se ajusten a las normas internacionales y colaboración en actividades que aprovechen los recursos y se centren en estrategias óptimas;
- búsqueda activa de formas de aumentar la colaboración con la OMS y con otros organismos de reglamentación o redes regionales de los países desarrollados y en desarrollo y junto con ellos, poner en práctica los planes de desarrollo institucional de los organismos de reglamentación;
- colaboración para generar capacidad de reglamentación asegurando la aplicación de los requisitos, normas y criterios aceptados internacionalmente; apoyando y fortaleciendo la educación y la formación en todos los ámbitos de la actividad de la reglamentación

farmacéutica, e identificando cauces para incrementar la creación de capacidades más allá de las propias fronteras y

- utilización de los principios de las Conferencias Internacionales de Organismos de Reglamentación Farmacéutica como catalizadores de la acción y como marco para el fortalecimiento de los sistemas de reglamentación. (13, 19, 52)

4.6.4. LA FARMACOVIGILANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El control de la seguridad de los medicamentos de uso corriente debería ser parte integrante de la práctica clínica. La medida en que el personal clínico está informado de los principios de la farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria. La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; el intercambio de información entre centros nacionales de farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios y la existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno y la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en una mejor atención al paciente. En este sentido, la circulación y el intercambio sistemáticos de información colocan a los programas nacionales de farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir fisuras en nuestro conocimiento de las enfermedades inducidas por medicamentos. (38)

4.6.5. LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS PROGRAMAS DE SALUD PÚBLICA DE CONTROL DE ENFERMEDADES

Uno de los temas que preocupan es el control de la seguridad farmacéutica en países carentes de un sistema reglamentario o de vigilancia en la materia o en zonas aisladas donde la inspección y las infraestructuras sanitarias sean deficientes o simplemente no existan. Los problemas saltan a la vista especialmente en situaciones que entrañan el uso de medicamentos en determinadas comunidades, por ejemplo el tratamiento de enfermedades tropicales (como el paludismo, la leishmaniasis o la esquistosomiasis), del VIH/SIDA o de la tuberculosis. En algunos lugares se aplican simultáneamente varias

iniciativas de control de enfermedades que suponen administrar fármacos a grandes colectivos dentro de una misma población, sin conocer o tener muy en cuenta las eventuales interacciones que puedan darse entre esos diversos medicamentos. La farmacovigilancia debería ser una prioridad para todos los países que tengan en marcha un programa de salud pública de control de enfermedades.

4.6.6. COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

Desde el punto de vista de los expertos no basta con disponer de pruebas satisfactorias del nivel de seguridad que ofrece un fármaco determinado. Igual de importante resulta la idea que el público se informe de los peligros derivados de los medicamentos. ¿Cuál es el nivel suficiente de seguridad? ¿Qué riesgos son aceptables? Se trata de dos interrogantes fundamentales que todo proveedor de medicamentos debe plantearse en sus relaciones con los pacientes y con el gran público. La industria farmacéutica, los gobiernos y el personal que dispensa atención de salud tienen el deber de cimentar la confianza pública dando a conocer con eficacia los riesgos existentes, para lo cual es preciso haber estudiado y entendido perfectamente la mentalidad del público. A continuación en la tabla 4.25 se muestran métodos existentes para difundir mensajes sobre la seguridad de los medicamentos. Las revistas médicas y los sitios web dependientes de organismos nacionales ofrecen también otros canales de comunicación. El hecho de optar por uno u otro método tiende a depender de la urgencia y gravedad del tema de que se trate. (52)

Tabla 4.25 Difusión de mensajes sobre la seguridad de un medicamento. (52)

Canal	Procedencia
Cartas circulares a los médicos	Fabricantes farmacéuticos
Mensajes de alerta	Autoridades sanitarias nacionales
Declaraciones a los medios	Autoridades sanitarias/centros de farmacovigilancia nacionales
Prospectos informativos para los pacientes	Autoridades sanitarias/centros de farmacovigilancia nacionales
Boletines	Centros nacionales de farmacovigilancia y OMS
Comunicación personal a periodistas	Centros nacionales de farmacovigilancia

4.6.7. APLICACIONES DE INTERNET EN FARMACOVIGILANCIA.

Internet ha venido a dinamizar la práctica totalidad de las ciencias sanitarias, incluida la farmacovigilancia. En efecto, el estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se ha visto notablemente impulsado por las nuevas tecnologías. Así, en nuestro país varios Centros Regionales de Farmacovigilancia ya han desarrollado su “web” en Internet, desde donde dan a conocer su estructura y sus funciones, al tiempo que permiten la realización de consultas terapéuticas y la notificación de sospechas de RAM mediante formularios electrónicos. Por supuesto, el Centro Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (The Uppsala Monitoring Centre) también es accesible a través de Internet, en México la notificación de RAM se puede realizar a través de la página electrónica de la COFEPRIS (Tabla 4.26).

De un modo general, las páginas web de los Centros de Farmacovigilancia ofrecen ya valiosos servicios, como los que se enumeran y describen a continuación:

- Notificación de sospecha de RAM mediante una tarjeta amarilla electrónica. En ciertos casos el sistema ofrece menús de ayuda que explican y contribuyen al adecuado cumplimiento de la tarjeta amarilla, aumentando así la calidad de la notificación. Este sistema facilita además el registro, almacenamiento y la explotación de las notificaciones.

A su vez permite que el Centro de Farmacovigilancia confirme automáticamente al notificador la recepción de la tarjeta amarilla, y pueda contactar con él a través del correo electrónico para completar o aclarar aspectos puntuales de la notificación si ello es necesario.

- Además, en algunos casos también se ha dispuesto en la web una tarjeta amarilla que puede ser impresa y utilizada para notificar la sospecha de RAM de forma tradicional, es decir, enviándola por correo postal una vez cumplimentada. Esto evita depender de la disponibilidad de tarjetas amarillas, y de solicitarlas periódicamente al Centro Regional de Farmacovigilancia. Por otra parte, supone un notable ahorro económico al evitar el mal uso y el desuso de tarjetas amarillas, así como las pérdidas derivadas de cambios en su formato o en su contenido. Es decir, el notificador imprime la tarjeta amarilla sólo cuando ha de cumplimentarla, y además, en el formato válido en curso. En México mediante la pagina electrónica de la COFEPRIS se puede tener acceso a los formatos de RAM's y poder ser enviados a la misma página.

- Realización de consultas terapéuticas mediante formularios electrónicos. Esta es una nueva actividad que han comenzado a ofrecer algunos Centros de Farmacovigilancia, los cuales argumentan que se han convertido en un punto de referencia científico e independiente para proporcionar información contrastada sobre seguridad, eficacia y utilidad de los medicamentos. Este servicio es utilizado tanto por profesionales sanitarios para resolver situaciones clínicas concretas de sus pacientes o centros asistenciales, como por la administración sanitaria para recabar información técnica sobre la que sustentar decisiones reguladoras. Probablemente, en un futuro próximo estas consultas se realizarán mediante videoconferencia.

- Boletines informativos de farmacovigilancia. Hasta ahora y en la mayoría de los casos, los boletines se han elaborado con una vocación localista, ya que su difusión era relativamente limitada. Pero Internet ha multiplicado la difusión de estos documentos, potenciando su valía y utilidad. Esto mismo obliga a reconsiderar sus objetivos y contenidos. Por otra parte, aparece de nuevo la posibilidad de un importante ahorro económico. ¿Porqué enviar un ejemplar del boletín a todos y cada uno de los

profesionales sanitarios de una Comunidad Autónoma, si algunos de ellos ni tan siquiera lo leen o archivan?. ¿Acaso no es mejor, más rápido y económico, publicarlo en Internet, de modo que quienes estén interesados accedan a él, lo descarguen y lo impriman?. Además, es suficiente enviar un mensaje de correo electrónico a los profesionales sanitarios informando de que se ha publicado un nuevo número del boletín de farmacovigilancia en Internet, junto con un breve resumen de su contenido y una dirección URL para el acceso directo al boletín desde el propio mensaje.

- Directorio de centros regionales de farmacovigilancia, junto con sus datos de contacto, incluyendo sus direcciones de correo electrónico y un enlace directo a su página web si disponen de ella.

Internet ofrece rapidez y flexibilidad, independencia geográfica (una sospecha de RAM puede notificarse desde cualquier ordenador conectado a Internet) y temporal (las 24 horas al día, todos los días del año). Por ello, con la progresiva incorporación de un mayor número de Centros Regionales de Farmacovigilancia a Internet y la creación de una red virtual de farmacovigilancia, se potenciará la notificación de sospechas de RAM y la realización de consultas terapéuticas en nuestro país. (48, 53)

Tabla 4.26 Centros de Farmacovigilancia en Internet. (53)	
Nombre	Dirección URL
▪ Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	http://www.cofepris.gob.mx
▪ Centro de Farmacovigilancia de Aragón	http://wzar.unizar.es/cfva
▪ Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias	http://www.fitec.ull.es/
▪ Centro de Farmacovigilancia de Navarra	http://www.cfnavarra.es/bif/DEFAULT.HTML
▪ Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana	http://www.san.gva.es/amarillaprev.htm
▪ Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid	http://www.ife.med.uva.es/
▪ MedWatch (FDA)	http://www.fda.gov/medwatch/
▪ The Uppsala Monitoring Centre (OMS)	http://www.who-umc.org/index2.html

4.6.8. ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia depende fundamentalmente de los profesionistas encargados de la salud, tales como médicos, enfermeras, farmacéuticos, dentistas e incluso pacientes, pero principalmente se requiere de la participación del médico, ya que es el profesional que interactúa de forma directa con el paciente, por lo cual es importante que tenga un conocimiento íntegro acerca del programa de farmacovigilancia. Dentro del programa de farmacovigilancia el farmacéutico es un elemento esencial en el manejo de datos de R.A.M. así como también es de gran importancia su colaboración en Atención Farmacéutica, por lo que en la actualidad es indispensable contar con profesionistas farmacéuticos capacitados dentro de estas nuevas áreas que han surgiendo.

La utilización masiva de medicamentos es una de las causas del aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados, pero conlleva riesgos colaterales. La mayoría de los fallos de la farmacoterapia se pueden atribuir a una mala utilización de los medicamentos por parte de los pacientes. La solución para este importante problema es la implementación de la Atención Farmacéutica, con objeto de asegurar una farmacoterapia efectiva y segura para todos los pacientes. La Atención Farmacéutica es la respuesta sanitaria a la necesidad social de ayudar a los pacientes para obtener el máximo beneficio de sus medicamentos. (54)

El medicamento y el farmacéutico juegan un papel en la eficacia de los servicios sanitarios para resolver problemas de salud; la Atención Farmacéutica entendida como un método sistemático para la detección, prevención y resolución de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) se configura con enorme trascendencia para obtener respuestas sobre los elementos que condicionan la aparición de los diversos PRM y la afectación de su eficacia terapéutica, aportando indicaciones que harán posible conseguir minimizar sus consecuencias.

Pero la importante disponibilidad de numerosas técnicas diagnósticas, preventivas y terapéuticas, (muchas de ellas de una alta eficacia probada), sitúa a los servicios de salud ante un reto de enorme importancia como es el de evaluar la eficacia de sus actuaciones en la mejora de la salud de las personas y de las poblaciones y eventualmente, elaborar

estrategias que la mejoren de manera continua y paulatina. El desarrollo de la medicina basada en la evidencia es por tanto una estrategia válida en este contexto y es un planteamiento que a finales de los años noventa, ha sido impulsada y ha tomado una relevancia digna de ser reseñada.

En los avances contra la enfermedad, es una evidencia contrastada que el medicamento ha jugado un papel esencial y con el medicamento, el farmacéutico como profesional cualificado en este terreno. Y el futuro no va a ser menos trascendente en lo que se refiere al papel del medicamento y del farmacéutico pues los retos de disponer pronto de medicamentos eficaces contra enfermedades tan prevalentes como el SIDA, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y otras muchas, están presentes en las numerosas investigaciones farmacéuticas en curso actualmente.

La Atención Farmacéutica, al disponer de una metodología sistemática para el seguimiento del tratamiento farmacológico de los pacientes y obtener así respuestas sobre los elementos que condicionan la aparición de los diversos problemas relacionados con los medicamentos y la afectación de su eficacia terapéutica, puede proponer respuestas que permitan conseguir obtener el mejor y mayor beneficio de la terapéutica en cada paciente concreto.

Finalmente hay que destacar que la Atención Farmacéutica es algo radicalmente distinto de la práctica farmacéutica corriente y que debe de ser la misión profesional del farmacéutico asistencial del futuro. En Atención Farmacéutica la misión del farmacéutico asistencial, se desplaza desde el proceso de dispensar medicamentos al de la atención al paciente. Esto significa que en primer lugar el farmacéutico debe de cambiar de mentalidad, para a continuación esforzarse en adquirir conocimientos específicos que le permitan ejercer esta labor. Es importante señalar a modo de resumen, que este concepto de Atención Farmacéutica es el que se viene desarrollando durante los últimos 10 años en la mayoría de los países avanzados y está siendo percibido como la respuesta sanitaria a una necesidad social, tal como es la de ayudar a los pacientes a obtener el máximo beneficio de su farmacoterapia. (55, 56)

5. DISCUSIÓN

A más de 40 años de historia, la farmacovigilancia sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica y resultando imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal medicamentoso que no deja de crecer en variedad y potencia, pues todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino. Por ello es tan necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad (sobre todo si aún no están descritos), se notifique y analice el episodio y se comunique adecuadamente su importancia a un público que conozca cómo interpretar la información.

La detección de las reacciones adversas en la fase de postcomercialización es un reto metodológico importante, tanto porque éticamente no es factible aplicar el método experimental, para lo cual se requieren grandes tamaños muestrales de pacientes expuestos a las acciones de un mismo fármaco. Por este motivo el método de elección de la farmacovigilancia resulta ser la notificación espontánea de los pacientes y profesionales de la salud a centros previamente designados, denominados como centros nacionales, los que a su vez remiten la información recolectada al centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud, también denominado The Uppsala Monitoring Centre (UMC), constituyéndose así el Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos, es decir, un sistema integrado por una red conformada por los estados miembros, bajo la dirección de la Organización Mundial de la Salud.

El informe espontáneo de un caso por parte del médico tratante es la parte esencial de la Farmacovigilancia, sin embargo, el seguimiento y la documentación que se generan sobre éste son los elementos que garantizan el éxito de este sistema.

Es deseable que todos los informes de sospechas de reacciones adversas contengan el mayor número de datos posible, es decir, tengan una buena calidad de la información para ello es necesario contar con un formato de llenado que cubra con estas expectativas.

En las fases iniciales de todo sistema de farmacovigilancia, deben considerarse como útiles y ser bienvenidas las notificaciones de todas las sospechas de reacciones adversas (conocidas o no, graves o no), ya que es necesario crear una cultura de la notificación, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla.

Es de gran utilidad la notificación de casos de falta de eficacia y de sospechas de defectos en los productos farmacéuticos, especialmente cuando existe la posibilidad de problemas de fabricación, adulteración de productos comerciales o desarrollo de resistencias (por ejemplo, antibióticos). La farmacovigilancia y el control toxicológico son actividades relacionadas muy estrechamente, ya que los problemas causados por una sobredosis accidental o intencionada pueden proyectar dudas sobre la seguridad de un medicamento.

En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos perniciosos. Es posible minimizar éstos velando por un uso racional de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y procurando que a la hora de tomar decisiones terapéuticas se tengan en cuenta las expectativas y preocupaciones del paciente. Cumplir esos objetivos equivale a:

- Servir a la salud pública y promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando, confianza que puede hacerse extensiva a los servicios de salud en general.
- Lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos.
- Proporcionar a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos.
- Mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y el público.

Si se analiza brevemente el tiempo perdido, el costo, el desapego a los esquemas de tratamiento, el daño biológico y la calidad de vida afectada por las reacciones adversas a los medicamentos, se observa que realmente impactan sobre la salud y la actividad

médica. Es por ello que el reporte de las reacciones adversas deben hacerlo los médicos y el personal del equipo de salud en cuanto las observen, lo que implica un reto que efectivamente requerirá un poco más de tiempo como trabajo, pero que reeditará en la seguridad para los enfermos.

Es una necesidad el conocer y reportar las RAM's, pues así se podrán establecer mejores medidas regulatorias y consecuentemente productos farmacéuticos de mayor calidad y seguridad; y finalmente es un cambio de actitud en el médico y en el equipo de salud, pues ello implica dar a conocer al enfermo su derecho y obligación de recibir un trato profesional y que requiere de un apego al tratamiento indicado por un médico y no irse hacia el camino fácil de la autoprescripción por consejos no profesionales.

6. CONCLUSIONES

- ◆ La farmacovigilancia es una disciplina científica y clínica muy dinámica y resultando imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal medicamentoso.
- ◆ La farmacovigilancia es un sistema en donde el paciente o el equipo de salud notifican las sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas.
- ◆ Es necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad, se notifique y analice el episodio y se comunique a la instancia adecuada.
- ◆ En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos perniciosos. Es posible minimizar éstos velando por un uso racional de medicamentos seguros, eficaces y de calidad.
- ◆ Considerando que la meta última de la farmacovigilancia es el uso racional de los medicamentos, la utilidad de la información derivada del programa podrá fomentar la selección del tratamiento basada en la relación riesgo-beneficio.
- ◆ El papel del Químico Farmacéutico Biólogo en la farmacovigilancia, como parte del equipo de salud, es muy importante ya que puede ser monitor y evaluador de los efectos adversos reportados por los pacientes.
- ◆ En la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un programa de farmacovigilancia, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos.

ANEXO I



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENÉSE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	--------

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)			Peso (kg)		
	Año	Mes	Día	Años	Meses	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M						

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento	
Día	Mes	Año		<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento. <input type="checkbox"/> No se sabe	

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Fechas de la Administración	
	Inicio	Término
	DÍA MES AÑO	DÍA MES
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto? <input type="checkbox"/> No		¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO	TERMINO	
			DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.

EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugla previa, datos de laboratorio.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional
TELEFONO:		TELEFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿ Informado en el periodo estipulado? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	¿ Informó esta reacción al laboratorio productor? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria

NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpteum @ mpsnet.com.mx

1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a) **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b) **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c) **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d) **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e) **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f) **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- a) **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento
- b) **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- c) **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a) Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.
- b) **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a) Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a) Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

- a) Para laboratorios productores

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

b) Notificador Inicial

Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.

Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- **ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999**
- **ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999**
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

8. GLOSARIO

Acontecimiento o Experiencia adversa. Se define como "cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento".

Efecto colateral. (Side Effect) Es cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento.

Estudios de cohortes. La característica que define a los estudios de cohorte es que los sujetos de estudio se eligen de acuerdo con la exposición de interés; en su concepción más simple se selecciona a un grupo expuesto y a un grupo no-expuesto y ambos se siguen en el tiempo para comparar la ocurrencia de algún evento de interés.

Medicamento. Es un producto farmacéutico, utilizado en o sobre el cuerpo humano para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas.

Farmacoepidemiología. Es el estudio del uso y de los efectos de los fármacos en gran número de personas. Un estudio de esa clase utiliza los métodos de la epidemiología y se ocupa de todos los aspectos de la relación riesgo-beneficio de los fármacos.

Farmacovigilancia. Ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes.

Focomelia. Amenaza en los recién nacidos caracterizada por desarrollos defectuosos de las piernas y los brazos, afección que resulta en una condición conocida comúnmente como "aletas de foca."

Interacción Farmacológica. Cuando la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco, se modifica dentro o en la superficie del organismo, por acción de una segunda sustancia, que a su vez puede ser medicamento, alimento e incluso, en un sentido amplio, agentes físicos como las radiaciones

Reacción adversa Medicamentosa. (R.A.M.) Reacción adversa a los medicamentos es cualquier respuesta involuntaria a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

Record Linkage. Cada uno de nosotros genera durante la vida una serie de registros médicos (toma de medicamentos, altas hospitalarias, etc.) que son almacenados en sistemas informáticos con fines administrativos. La relación de estos registros en sí es lo que se conoce por Record Linkage.

Señal. (Signal) Es la información reportada acerca de una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo dicha relación desconocida o anteriormente documentada de manera incompleta.

9. REFERENCIAS

1. Foppiano M. Farmacovigilancia, una herramienta para la toma de decisiones. Boletín para profesionales. 2001:IX(1); 2-10
2. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2002. Págs. 10-13.
3. OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre (UMC). 2001. Págs. 4-21.
4. Debesa García Francisco, Llovet Alcalde Susana. La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después., RESUMED 2000;13(5):216-24
5. Becerril MM, Díaz MA, Bondani GA. Introducción a la farmacovigilancia. México, SSA; 2003. Págs. 2, 5, 15, 17.
6. Carvajal García A., Prieto JR., García Ortiz A., fármacoepidemiología, Edit. Secretariado de Publicaciones, universidad de Valladolid, 1993, Págs. 49-56.
7. Florez Jesús. Farmacología humana. 3ª edición, barcelona, 2000. Pág. 187-189
8. P. Page Clive, J. Curtis Michael. Farmacología integrada. Edit. Harcourt, Madrid Barcelona, 1998. Págs. 88-90
9. García-Rosas R., Haro-García L. Consideraciones generales sobre la farmacovigilancia. Rev Med IMSS 2002;40(2): 173-179.

10. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas de los medicamentos y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med IMSS* 2004;42(5):419-423.
11. Velasco Martín Alfonso., Velazquez Farmacología, 16ª edición, Edit. Mc Graw-Hill, México, D.F., 1993, Págs. 92-105.
12. Andrew M. Wilson, Lehana Thabane, Anne Holbrook. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 57(2): 127–134
13. OMS. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Ginebra, 2003. Págs. 1, 2, 4, 5.
14. Boletín Informativo. Centro de Farmacovigilancia de Aragon. Número 11, Junio de 1999. Págs. 4-5.
15. Talbot J. C. C. & Nilsson B. S.. Pharmacovigilance in the pharmaceutical Industry. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45(5): 427-431.
16. Arrazola S. M. Farmacología aplicada. Edit. Formación Continuada Logoss, S. L., México, 2001. Págs. 11-15.
17. Herrera C. Joaquín, Marhuenda R. Elisa. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Edit. Elsevier, Madrid España, 2003. Págs. 273-278, 287-293.
18. Evans JM, MacDonald TM. Record-linkage for pharmacovigilance in Scotland. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Jan; 47(1):105-10.

19. 57ª Asamblea Mundial de la Salud (OMS). Calidad y seguridad de los medicamentos: sistemas de reglamentación, 2004. Págs. 2-3.
20. J. R. Laporte, G. Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª edición, Masson-Salvat Medicina, Barcelona 1993. Pág. 6.
21. <http://www.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema19-20-21/ec.htm>. El Médico interactivo. Diario Electrónico de la Sanidad.
22. www.elcomprimido.com/FARHSD/DOCEN03ApuntesLibroHStPAU.doc. Bases para la evaluación y selección de medicamentos. Seminario. Curso de Farmacia Clínica. Hospital Santa Creu i Sant Pau Barcelona.
23. Peña Machado MA. Farmacología en la literatura cubana. Rev Cubana Farm 1997; 30:20-30.
24. Edwards IR, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. Drug Safety 1994; 10(2): 93-102.
25. De Blas Matas B. Laredo Velasco LM. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 28–Nº 1-2004. Págs. 1-5, 7.
26. A. Bevan John, H. Thompson Jeremy. Fundamentos de farmacología. 2ª edición. Edit. Harla. México, 1982. Págs. 34-35, 37-38.
27. Pérez G. Ma. Gabriela, Camacho V. Guadalupe Angélica, Guillé P. Adrián de Jesús. Los medicamentos y sus interacciones. Acta Pediátrica de Méx. 2000; 21(5): 168-173.

28. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS 2004;42(4):327-329.
29. Routledge P. 150 Years of Pharmacovigilance. Lancet. 1998 Apr 18;351(9110):1200-1201.
30. <http://www.fda.gov/oc/history/elixir.html>. Página electrónica de la FDA (U.S. Food and Drug Administration).
31. Baños J. E., M. Farré. Principios de Farmacología Clínica. Edit. Masson, Barcelona, 2002. Págs. 70-73.
32. Sigala Carolina, Nelle Haiko, Halabe José. El resurgimiento de la talidomida. Rev Fac Med UNAM Vol.44 No.5 Septiembre-Octubre, 2001. Págs. 212-214.
33. George J, Elias S. Thalidomide and the Titanic: Reconstructing the technology tragedies of the Twentieth Century. Am J Public Health 1999; 89(1): 98-101
34. Fernández-Camacho Y, León-Dorantes G. Talidomida: Una nueva oportunidad. Rev Med Hosp Gen Mex 2000; 63 (3): 185-191
35. <http://www.sfaf.org/tratamiento/betaespanol/s598/s5984.html>. Talidomida: Polémica. Boletín de Tratamientos Experimentales Contra el SIDA, por la Fundación anti-SIDA de San Francisco.
36. <http://www2.uah.es/edejesus/lecturas/curiosidades/cur005.htm>. Departamento de Química. Universidad de Alcalá.

37. http://www.nacersano.org/centro/9388_9939.asp. Página electrónica del Centro de enseñanza del embarazo.
38. OMS. The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. The Uppsala Monitoring Centre (UMC). 2002. Págs. 4-7, 15-32
39. Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf.* 1998 Jul;19(1):1-10.
40. Boletín Informativo de Farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). 2004. Págs. 3-6.
41. Lawson D. H.. Pharmacovigilance in the 1990s. *Br J Pharmacol* 1997;44: 109-110
42. <http://www.who-umc.org/index2.html>. Página de la OMS, The Uppsala Monitoring Centre. 2005
43. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 2. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2004. Págs. 5, 11, 17, 27-28.
44. Lindquist M. The WHO Adverse Reaction Database. Uppsala Monitoring Centre, May 2004. Págs. 1-2.
45. Boletín informativo de farmacovigilancia No. 21, Centro de Farmacovigilancia de Navarra. 2001. Págs. 3-7.
46. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional. *Rev Med IMSS* 2005; 43(2): 131-140.

47. Higuera Ramírez Francisco J. Farmacovigilancia ¿Un reto, una necesidad, un trabajo más, una nueva actitud?. Rev Mex Cardiol 2000; 11 (4): 295-296
48. www.cofepris.gob.mx. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
49. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Secretaria de Salud. 2004. Págs. 49-57.
50. Rodríguez-Betancourt JL, Hernández-Santillán D, Hernandez-Santillan D. Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia IV. La experiencia institucional. Rev Med IMSS 2005; 43(3): 257-266.
51. Segundo Boletín Informativo de Farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). 2005. Págs. 2, 5-8.
52. OMS. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra, 2003. Págs. 1-5.
53. Noticias Farmacoterapéuticas. Boletín informativo sobre medicamentos. Nº 27. Septiembre-Diciembre. Barcelona. 2000. Págs. 2-4.
54. Faus, M.J. Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social Ars Pharmaceutica 2000; 41(1): 137-143.
55. García Cebrián F. Vacuna antigripal y Atención Farmacéutica. Vacunas 2002; 3(Supl 1): 73-5.

56. Martínez-Olmos J, Baena MI. La Atención Farmacéutica, requisito para conseguir una atención sanitaria de calidad y basada en la evidencia científica. *Ars Pharmaceutica* 2001; 42(1): 39-52.

20.0 Anexo I (Definiciones Operacionales)

20.1. Criterios de Clasificación del American Collage of Rheumatology para lupus eritematoso generalizado (1982).

1.- Eritema malar

Eritema fijo, elevado o plano, sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los surcos nasogenianos.

2.- Rash discoide

Parches elevados eritematosos con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; cicatrices atróficas pueden ocurrir en lesiones antiguas.

3.- Fotosensibilidad

Eritema cutáneo como resultado de una reacción inusual a la luz solar por historia relatada del paciente u observación del médico.

4.- Ulceras orales

Ulceraciones orales nasofaríngeas, usualmente no dolorosas observadas por el médico.

5.- Artritis

Artritis no erosiva que involucra 2 o más articulaciones periféricas, caracterizadas por inflamación y edema.

6.- Serositis

a).- Pleuritis: Historia convincente de dolor pleural o frote escuchado por el médico o derrame pleural, o

b).- Pericarditis: Documentado por EKG, frote o evidencia de derrame pericárdico.

7.- Enfermedad renal

a).- Proteinuria persistente mayor de 0.5 gr/día o mayor de 3 +++, sí no se realiza cuantificación, o

b).- Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

8.- Afectación del sistema nervioso

a).- Crisis convulsivas: en ausencia de una droga causal o desequilibrio metabólico; ejemplo: uremia, cetoacidosis o alteración electrolítica, o

b).- Psicosis: en ausencia de una droga causal o desequilibrio metabólico; ejemplo: uremia, cetoacidosis o alteración electrolítica.

9.- Afectación hematológica

a).- Anemia hemolítica con reticulocitos, o

b).- Leucopenia: menos de 4000/mm³ totales en 2 o más ocasiones, o

c).- Linfopenia: menos de 1500/mm³ en 2 o más ocasiones, o

d).- Trombocitopenia: menos de 100 000/mm³ en ausencia de drogas que la ocasionen.

10.- Alteraciones inmunológicas.

a).- Preparación positiva para células LE, o

b).- Anti-DNA, anticuerpo contra DNA nativo en títulos anormales, o

c).- Anti-Sm; presencia de anticuerpo contra el antígeno nuclear Sm, o

d).- Prueba serológica falsa positiva para sífilis, la cual se conoce positiva por menos 6 meses y confirmada por prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes anti-treponema.

11.- Anticuerpo antinucleares.

Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier punto del tiempo y en ausencia de drogas conocidas asociadas al lupus inducido por drogas.

20.2. Actualización de los Criterios de Clasificación del LEG del ACR (1997)

Se recomienda lo siguiente:

1.- Eliminar el criterio 10(a): preparación positiva de células LE. Y

2.- Cambiar el criterio 10(d) a "hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado en 1) nivel anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, 2) Un resultado positivo de anticoagulante Lúpico utilizando una metodología estándar y 3) Prueba serológica falsa positiva para sífilis que se conoce como positiva por lo menos 6 meses y confirmada por una prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* o una prueba de absorción de anticuerpos fluorescente antitreponema".

20.3. Criterios de Clasificación para Lupus Neuropsiquiátrico del American College of Rheumatology (1999)

1.- Enfermedad cerebrovascular.

Criterios diagnósticos:

Uno de los siguientes con estudios de imagen

- 1.- Infarto: Déficit neurológico focal agudo que persiste más de 24 horas (o dura menos de 24 horas con alteraciones en la IRM o TAC consistentes con los hallazgos físicos /síntomas)
- 2.- Ataque isquémico transitorio: déficit neurológico focal agudo con resolución aguda dentro de las primeras 24 horas (Sin lesiones correspondientes en TC o IRM)
- 3.- Enfermedad multifocal crónica: deterioro neurológico progresivo o recurrente atribuible a enfermedad cerebrovascular.
- 4.- Hemorragia intracraneal o subaracnoidea: sangrado documentado por hallazgos en LCR, TC o IRM.
- 5.- Trombosis de senos venosos: déficit neurológico focal agudo en la presencia de aumento en la presión intracraneal.

Exclusiones

-Infección con lesión cerebral que ocupa espacio.

- Tumor intracraneal.
- Trauma
- Malformación vascular
- Hipoglicemia.

2.- Alteraciones del movimiento (Corea)

Corea: movimientos tipo sacudidas irregulares, involuntarios, que abarcan cualquier parte del cuerpo en una secuencia aleatoria, cada movimiento es breve e impredecible.

Criterios diagnósticos: (Ambos de los siguientes)

- 1.- Movimientos anormales observados.
- 2.- Movimientos aleatorizados de secuencia impredecibles.

Exclusiones

- Enfermedad de Wilson.
- Enfermedad de Huntington (y otros trastornos hereditarios)
- Medicamentos (neurolépticos, fenitoína, anticonceptivos orales, L-dopa, calcio antagonistas).

Consumo de drogas ilícitas.

3.- Convulsiones y epilepsia

Descargas neuronales paroxísticas del cerebro que producen una función anormal. Las convulsiones aisladas se distinguen de la epilepsia, ésta última es un trastorno crónico caracterizado por una tendencia anormal para la aparición de convulsiones recurrentes, no provocadas, usualmente estereotípicas. Aproximadamente el 3% de la población tiene epilepsia. Típicamente las convulsiones provocadas resultan de condiciones tratables como privación del sueño, exposición a estimulantes tóxicos, retiro de narcóticos, barbitúricos, alcohol, fiebre, infección, trastornos metabólicos o LEG..

A.- Convulsiones primarias generalizadas (simétrica, bilateral y sin inicio parcial)

A.- Tónico-clónica (Gran Mal), tónica o clónica.

B.- Atónicas o astáticas.

C.- Crisis de ausencia (*Petit mal*)

D.- Convulsiones mioclónicas

B.- Convulsiones focales o parciales (convulsiones con inicio parcial) (también llamadas crisis

Jacksonianas, del lóbulo temporal o psicomotoras, de acuerdo al tipo)

A.- Simple, sin alteración de la conciencia.

B.- Compleja con alteración parcial de la conciencia.

C.- Simple o compleja con generalización tónica o clónica secundaria.

Criterios diagnósticos:

1.- Descripción independiente por un testigo confiable.

2.- Alteraciones del EEG

Exclusiones

- Síncope vasovagal.

- Síncope cardíaco.
- Histeria.
- Hiperventilación.
- Tics.
- Narcolepsia y cataplexia.
- Laberintitis.
- Uso de alcohol y retiro del mismo.
- Medicamentos: quinolonas, imipenem.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Trauma.
- Hipoglicemia.
- Ataques de pánico, trastornos conversivos.

4.- Estado confusional agudo.

Criterios diagnósticos:

Alteraciones de la conciencia o capacidad para despertar, con disminución en la habilidad de enfocar y mantener o cambiar la atención y 1 o más de los siguientes: (que se desarrollan en un tiempo corto -horas a días-, con tendencia a fluctuar en el transcurso del día).

1.- Cambios cognitivos agudos o subagudos que pueden incluir memoria y desorientación.

2.- Cambios de conducta, humor y afecto (vr.g. hiperactividad, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, irritabilidad, apatía, ansiedad, labilidad emocional).

Exclusiones:

- Alteraciones mentales o neurológicas primarias no relacionadas con LEG.
- Alteraciones metabólicas (Incluye glucosa, electrolitos, osmolaridad)
- Infecciones cerebrales.
- Delirium inducido por drogas o sustancias.

Nota: Déficit cognitivos preexistentes no son exclusión, pero deben diagnosticarse junto con el estado confusional agudo.

20.4. Consenso internacional en criterios preliminares para la clasificación del Síndrome Antifosfolípido.

Criterios clínicos

Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, vasos de pequeño calibre, que se presentan en cualquier tejido u órgano.

Complicaciones del embarazo

Uno o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal las 10 semanas de gestación o después.

Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal a las 34 semanas de gestación o después.

Tres o más abortos consecutivos inexplicables, antes de las 10 semanas de gestación.

Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina.

Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM presentes a niveles moderados o altos en la sangre en 2 o más ocasiones con 6 semanas de diferencia.

Anticuerpos anticoagulante lúpico.

Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en la sangre en 2 o más ocasiones con por lo menos 6 semanas de diferencia, de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

- El diagnóstico de síndrome antifosfolípido definitivo requiere de la presencia de por lo menos 1 de los criterios clínicos y por lo menos 1 de los criterios de laboratorio. No existen límites entre el evento clínico y los hallazgos positivos de laboratorio.
- Los siguientes anticuerpos antifosfolípidos no se encuentran incluidos en los criterios de laboratorio: anticardiolipina IgA, anti-B2 glicoproteína I, anticuerpos antifosfolípido dirigidos contra fosfolípidos diferentes a cardiolipina (vr.g. fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina) o

contra proteínas de unión a fosfolípidos diferente a glicoproteína β_2 (v.g. protrombina, anexina V, proteína C o proteína S)

- El umbral para distinguir entre niveles moderados o altos de anticuerpos anticardiolipina de niveles bajos, no se ha estandarizado y puede depender de la población en estudio. Muchos laboratorios utilizan 15-20 Unidades internacionales de "fosfolípido" para separar niveles bajos de moderados de anticardiolipina. Otros definen el umbral como 2.0 o 2.5 veces el nivel de la mediana o como el percentil 99 de niveles de anticardiolipina dentro de la población normal.

20.5. Criterios de actividad aguda del LEG: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Convulsión (8) Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.

Psicosis (8) Habilidad alterada para funcionar en actividades normales, debido a alteraciones severas en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido del pensamiento pobre, pensamiento marcadamente ilógico, desorganizado o conducta catatónica. Excluir uremia y drogas.

Síndrome orgánico cerebral (8) Función mental alterada con memoria, orientación y otras funciones intelectuales alteradas, de inicio rápido y características fluctuantes. Incluye alteraciones de la consciencia, con capacidad reducida para mantener la atención al medio además de por lo menos 2 de los siguientes: percepción alterada, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.

Alteraciones visuales (8) cambios retinianos del lupus. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragias coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o drogas.

Alteraciones de nervios craneales (8) neuropatía sensitiva o motora de reciente inicio, que afecta nervios craneales.

Cefalea lúpica (8) Cefalea persistente, severa; puede ser migrañosa, pero debe tener pobre respuesta a analgésicos narcóticos.

Evento vascular cerebral (EVC) (8), EVC de nuevo inicio. Excluir arterioesclerosis.

Vasculitis (8) Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en los dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla; biopsia o angiografía que demuestren vasculitis.

Artritis (4) Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (edema, dolor)

Miositis (4) Debilidad o dolor muscular proximal, asociado con elevaciones de creatinina fosfoquinasa/aldolasa o cambios electromiográficos o biopsia que muestra miositis.

Cilindros urinarios (4) Cilindros granulares-hemáticos o solo con eritrocitos.

Hematuria (4) > 5 eritrocitos en campo de alto poder. Excluir infección.

Proteinuria (4) > 0.5 gr. en 24 horas. Nuevo inicio o incremento reciente de más de 0.5 gr. en 24 horas.

Piuria (4) > 5 leucocitos en campo de alto poder. Excluir infección.

Nuevo rash (2) Nuevo inicio o recurrencia de rash tipo inflamatorio.

Alopecia (2) Nuevo inicio o recurrencia de pérdida anormal de cabello difusa o en parches.

Úlceras orales (2) Nuevo inicio o recurrencia de úlceras orales o nasales.

Pleuritis (2) Dolor torácico pleurítico con frote o derrame o engrosamiento pleural.

Pericarditis (2) dolor pericárdico con por lo menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por electrocardiograma o ecocardiograma.

Hipocomplementemia (2) decremento de CH50, C3, o C4 por debajo del límite inferior de lo normal para el laboratorio de prueba.

Incremento de la unión del DNA (2) > 25% de unión con ensayo de Farr o por arriba del límite normal del laboratorio de prueba.

Fiebre (1) >38 C. Excluir causas infecciosas.

Trombocitopenia (1) < 100.000 plaquetas/mm³

Leucopenia (1) <3.000 leucocitos/mm³. Excluir drogas.
Descriptor presente en el momento de la visita o en los 10 días precedentes.

20.6. Índice de daño crónico: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus: SLICC/ACR

Ocular (cualquier ojo por evaluación clínica).

- Cualquier catarata (1)
- Alteraciones retinianas o atrofia óptica (1)

Neuropsiquiátrico

- Alteraciones cognitivas (vr.g. déficit de memoria, alteraciones de cálculo, pobre concentración, dificultad en lenguaje hablado o escrito, o alteraciones en la ejecución) o psicosis mayor (1)
- Convulsiones que requieren tratamiento por 6 meses (1).
- Evento cerebrovascular alguna vez (2 en caso de más de 1) (1 o 2).
- Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) (1).
- Mielitis transversa (1)

Renal

- Filtración glomerular estimada o medida menor del 50% (1)
- Proteinuria 3.5 gr/24 horas (1)
- Enfermedad renal terminal (A pesar de diálisis o trasplante) (3)

Pulmonar

- Hipertensión pulmonar (1)
- Fibrosis pulmonar (1)
- Pulmón encogido (radiográfico) (1)
- Fibrosis pleural (radiográfico) (1)
- Infarto pulmonar (1)

Cardiovascular

- Angina o *bypass* arterial coronario (1)
- Infarto del miocardio alguna vez (2 en caso de >1) (1 o 2)
- Cardiomiopatía (disfunción ventricular) (1)
- Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6) (1)
- Pericarditis por 6 meses, o pericardiectomía (1)

Enfermedad vascular periférica

- Claudicación por 6 meses (1)
- Pérdida tisular leve pulpar (1)
- Pérdida tisular significativa alguna vez (vr.g. pérdida de un dedo o una pierna) (puntuación 2 si > 1 sitio) (1 o 2)
- Trombosis venosa con edema, ulceración o estasis venosa (1)