



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

"FARMACOVIGILANCIA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS"

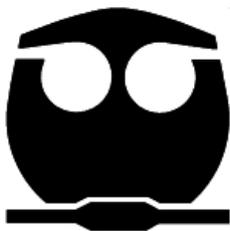
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

YAZMÍN MARIBEL GONZÁLEZ BASURTO



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profesora: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

VOCAL: Profesor: RAÚL LUGO VILLEGAS

SECRETARIO: Profesora: MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

1er. SUPLENTE: Profesor: ÁNGEL ÁVILA VILLAGRAN

2do. SUPLENTE: Profesora: ALEJANDRA ROSETE REYES

Sitio donde se desarrolló el tema: DEPARTAMENTO DE FARMACIA,
FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA: M. en F. Ma. EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

Firma

SUSTENTANTE: YAZMÍN MARIBEL GONZÁLEZ BASURTO

Firma

DEDICATORIAS

El presente trabajo está dedicado a todas esas personas que creyeron en mí, especialmente a mis padres, ya que ellos fueron los que me apoyaron en todo este trayecto para llegar a convertirme en un profesionalista.

A ti mamá por todos tus consejos, empeño, dedicación y ejemplo de vida, por ser una mujer fuerte y enseñarme tantas cosas para mi desarrollo, tanto profesional como humano. Te quiero mucho y eres mi mejor amiga.

A ti papá por toda tu ayuda y consejos para poder concluir mis estudios, para que yo lograré un mejor porvenir. Te quiero mucho.

A ti hermana porque sé que siempre estás ahí para mí, como yo para ti, este logro es de las dos y sé que tarde o temprano tú harás lo mismo en el ámbito que desees. Te quiero mucho, gracias por todos esos momentos que pasamos juntas de niñas y ahora ya de grandes.

A mis sobrinos Micky y Alexis de los cuales aprendo muchas cosas día con día, los adoro y saben que siempre pueden contar con su tía.

A ti Raúl por estar siempre conmigo, y por todo tu apoyo incondicional, por ser un gran compañero en esta experiencia de vida llamada Tesis. TE AMO.

A ti primo por enseñarme el camino de esta maravillosa profesión de QFB. Te quiero mucho.

A mis tíos Mary y Jaime y mi prima Alma y sus familias por ser parte de mi vida y quererme mucho.

A todos mis amigos del pasado y del presente, especialmente a todos los de la Facultad de Química por mostrarme el verdadero significado de la amistad.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios y a la vida misma por permitirme vivir esta gran y motivadora experiencia de hacer mi Tesis, la cual me da una gran satisfacción personal.

Gracias a la UNAM, la máxima casa de Estudios por abrirme sus puertas.

Gracias a todos y cada uno de mis maestros por todo el conocimiento que me brindaron.

Gracias a la Facultad de Química y a mis compañeros y amigos por su presencia, la mejor parte de mi vida la pase aquí, la cual se convirtió en mi segunda casa.

Quiero agradecer especialmente a mi asesora de Tesis M. en F. Ma. Ivette Gómez Sánchez por todos sus consejos, su tiempo y apoyo para la realización de esta Tesis. Gracias por permitirme aprender de usted y guiarme todo este tiempo. Fue un honor trabajar con usted.

Gracias a mi primo el Q.F.B. Jorge A. Flores Basurto por el tiempo dedicado en la revisión de esta Tesis, sus consejos y aportación de sus conocimientos en la revisión de esta Tesis.

Y por último, agradezco a la Q.F.I. Angélica Zamora Ruíz por su tiempo para la revisión de este trabajo y sus comentarios para la mejora del mismo.

¡MÈXICO, PUMAS, UNIVERSIDAD!

¡GRACIAS!

FARMACOVIGILANCIA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

INDICE GENERAL	PÁG.
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
3. Objetivo	6
4. Farmacovigilancia	7
4.1 Definición de Farmacovigilancia	7
4.2 Objetivos de la Farmacovigilancia	7
4.3 Profesionales de la Salud	8
4.4 Actividades del personal en los centros de Farmacovigilancia	9
4.5 Principales Inconvenientes para la aplicación de un Sistema de Farmacovigilancia	10
4.6 Uso de algoritmos en Farmacovigilancia	11
4.7 La Farmacovigilancia en la práctica clínica	12
4.8 Farmacovigilancia Internacional	13
4.8.1 Programa de la OMS de vigilancia farmacéutica internacional	13
4.8.2 Farmacovigilancia en cada país	13
4.8.3 Centros Nacionales de Farmacovigilancia	14
4.8.4 Centros locales de Farmacovigilancia	16
5. Estudios Clínicos	17
5.1 Definición de estudio clínico	17
5.2 Objetivo de un estudio clínico	18
5.3 ¿Por qué son necesarios los estudios clínicos?	18

5.4	¿Quiénes participan en un estudio clínico?	19
5.5	Fases de los estudios clínicos	19
5.6	Tipos de ensayos clínicos	21
5.7	Principios de la Buenas Prácticas Clínicas	22
5.8	¿Quiénes realizan ensayos clínicos?	23
5.9	Ética en los Ensayos Clínicos. Comité de Ética de Investigación/Comité de Revisión Institucional (CEI/CRI)	24
5.9.1	Comité de Ética Independiente (CEI)	24
5.9.2	Consejo de Revisión Institucional (CRI)	24
5.9.3	Importancia de la ética en los Ensayos Clínicos	24
5.9.4	La Declaración de Helsinki	26
5.10	Código de Identificación del sujeto	26
5.11	Ejemplos de estudios clínicos detenidos por riesgo al paciente	27
5.11.1	Comunicados de Seguridad de Medicamentos de la FDA	27
5.11.2	Información actualizada sobre el uso de Chantix en pacientes con enfermedad cardiovascular estable	29
5.11.3	Información sobre el uso de Chantix en pacientes con EPOC	30
5.11.4	Indicaciones alternativas para que los pacientes elijan el día en que dejaran de fumar después de haber comenzado a tomar Chantix	31
5.11.5	Revisión de seguridad de Chantix (vareniclina) y el riesgo de efectos neuropsiquiátricos adversos	32
5.11.6	Anuncio de seguridad	32
5.11.7	Qué está haciendo la FDA	35
5.11.8	Northwick Park	35
6.	Eventos adversos	37
6.1	Definición de Evento Adverso	37
6.2	Clasificación de los Eventos Adversos	37

6.2.1	Evento Adverso Grave	37
6.2.2	Eventos Esperados	38
6.2.3	Eventos Inesperados	38
7.	Reacción Adversa	38
7.1	Definición de Reacción Adversa	38
7.2	Reacción Adversa Inesperada	38
7.3	Clasificación de Eventos adversos y Reacción Adversa	38
7.4	Sospecha de Reacción Adversa	39
7.5	Clasificación de las Sospechas de Reacciones Adversas de acuerdo a la calidad de la información	39
7.6	Importancia de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)	41
7.7	Documentación para la notificación de eventos adversos	42
7.7.1	Aspectos Generales	42
7.8	Sistemas de Notificación de un Evento Adverso	44
7.8.1	Sistema de Notificación Espontánea	44
7.8.2	Sistemas de Vigilancia Intensiva	45
7.8.3	Estudios Epidemiológicos	45
7.8.4	Reportes de casos	45
7.8.5	Estudios de Cohortes	46
7.8.6	Estudios de Casos y Controles	47
7.8.7	Ensayo Clínico Controlado Aleatorio	47
8.	¿Cómo puede prevenir el Reporte Voluntario el Desarrollo de tragedias médicas?	47
8.1	Ejemplos de medicamentos retirados del mercado como resultado del reporte espontáneo	48
8.2	Ejemplos de medicamentos con modificaciones en la etiqueta (restricciones de uso)	49
8.3	Notificación de Eventos Adversos en estudios clínicos	49
8.4	Elementos mínimos para el reporte de un Evento	

Adverso	50
8.5 Reporte de sospechas de RAM	51
8.6 Lineamientos para el reporte de Eventos Adversos	51
8.6.1 En los Estudios Clínicos	51
8.6.2 En la Atención Médica	52
8.7 Fusión de registros clínicos	53
9. Marco regulatorio en México	53
9.1 Marco jurídico de la Farmacovigilancia en México. Aplicación de normas mexicanas	56
9.2 Norma Oficial Mexicana NOM 220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia	57
9.3 Anteproyecto NOM 220. PROY- NOM 220-SSA1-2011	61
10. Conclusiones	63
11. Bibliografía	64
Anexo I. Formato de notificación de reporte de evento adverso en investigación clínica	68
Anexo II. Formato de aviso de sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos	71
Anexo III. Instructivo para el llenado del formato de aviso de sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos	73
Anexo IV. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM	76

FARMACOVIGILANCIA EN LOS ESTUDIOS CLINICOS

1. INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia tuvo sus inicios en la década de los 60's siendo el evento precursor trazador de las reacciones adversas a medicamentos el desastre de la Talidomida, evento que cambió trascendentalmente el desarrollo de la investigación farmacológica, ya que se comenzaron a exigir ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar la comercialización de los mismos¹.

La aprobación de un medicamento para su comercialización implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios previos a la comercialización fueron aceptables, aunque esto no significa que la relación beneficio/riesgo sea definitiva. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y resguardado medio científico de los estudios clínicos para pasar a ser un producto de consumo público legal. Lo más frecuente es que hasta el momento de la comercialización solo se hayan comprobado la eficacia y la seguridad del medicamento en el corto plazo y en un reducido número de personas cuidadosamente seleccionadas.

La información obtenida en los estudios clínicos de las distintas fases hasta su aprobación por la autoridad sanitaria no es suficiente para predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual en cuanto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo, que son más factibles de detectar en las etapas posteriores a la comercialización. En ocasiones, son apenas 500 y rara vez superan las 5000 las personas que han recibido el medicamento antes de salir al mercado; por tal razón, es fundamental controlar la seguridad y la eficacia de tratamientos nuevos y todavía poco corroborados desde el

punto de vista médico, una vez puestos a la venta en condiciones reales².

2. ANTECEDENTES

En Junio de 1848, Hannah Greener de 15 años de edad, residente en el nordeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson. Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, The Lancet (Medical Journal) formó una comisión, en la cual invitó a médicos en Bretaña para reportar muertes relacionadas con la anestesia. Este fue por algún tiempo el predecesor de un sistema de reportes espontáneos para una supuesta reacción adversa¹.

A continuación se mencionan algunos ejemplos de Eventos Adversos trascendentes en la historia de la Farmacovigilancia:

- En 1906, la Federación Nacional de Drogas y Alimentos fue aprobada¹.
- En Estados Unidos en 1937 se comercializó un jarabe (Elixir de Sulfonamida) de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes. Este episodio marcó la pauta para que se dictaran normas legales para la supervisión de los medicamentos antes de su distribución¹.
- En 1906, se crea la Food & Drug Administration (FDA) la cual es la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo¹.
- A finales de 1950, en Alemania ocurrió una epidemia de focomelia (caracterizada por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que manos y pies nacían directamente de la cintura escapular y pelviana) entre los hijos de madres que

habían tomado Talidomida durante el embarazo, lo cual dio una nueva percepción de los riesgos de medicamentos¹.

- El 27 de noviembre de 1961 se retiró la Talidomida de Alemania y posteriormente de otros países. El evento histórico de la Talidomida estimuló el sistema de reportes espontáneo de Farmacovigilancia y la legislación en Europa. Este desastre tuvo consecuencias positivas ya que los gobiernos empezaron a exigir a las compañías pruebas de toxicidad más exhaustivas en animales, los ensayos clínicos controlados se adoptaron como herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad, se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como Farmacovigilancia¹.
- En 1962, bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se pone en marcha un sistema de notificación espontánea creando un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos. Los primeros sistemas de notificación de las "Reacciones Adversas" de los medicamentos empiezan a surgir entre los años 1962 y 1965 por parte de países como Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y la república Federal Alemana; es así, como nace la Farmacovigilancia, cuyo objetivo principal es observar, detectar, informar y prevenir las reacciones que sobre la salud pueden producir los medicamentos¹⁵.
- En el año de 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, el cual se encuentra localizado en Uppsala, Suecia, esto con el objetivo de centralizar la información sobre seguridad de los mismos¹.

De acuerdo a los registros de la OMS, a partir del 2002 más de 60 países cuentan con un sistema de Farmacovigilancia y pertenecen a esta organización, participando en el Programa de Monitoreo Internacional de Fármacos en coordinación con el Centro Internacional de Monitoreo Farmacológico conocido como Uppsala Monitoring Centre (UMC) ¹⁵.

3. OBJETIVO:

Realizar una revisión en fuentes bibliohemerográficas referente a la Farmacovigilancia y su aplicación en los ensayos clínicos.

4. FARMACOVIGILANCIA

4.1 DEFINICIÓN

La Farmacovigilancia, se define como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002)³.

Por otro lado, la Norma Oficial Mexicana NOM2-220-SSA1-2002, “Instalación y operación de la Farmacovigilancia”, define a la Farmacovigilancia intensiva, como “Una vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados³.

4.2 OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

La Farmacovigilancia tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, detectando, supervisando, evaluando y previniendo sus riesgos una vez comercializados.

Sus principales objetivos son:

- La detección temprana de las reacciones adversas y las interacciones desconocidas hasta ese momento.
- La detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- La identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.

- La estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio-riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.
- Fomentar el uso racional y seguro de los medicamentos.
- Evaluar y comunicar los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- Promover el entendimiento, educación y entrenamiento clínico a los profesionales de la salud y a los pacientes.
- Proveer de una información confiable y válida a los pacientes¹.

4.3 PROFESIONALES DE LA SALUD

De acuerdo con lo que se establece en la normativa vigente, los profesionales de salud tienen la responsabilidad de:

- Notificar cualquier sospecha de alguna Reacción Adversa Grave o Inesperada y todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización.
- Enviar dicha información lo más rápidamente posible al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, mediante el formato de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos.
- Debe conservar toda la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos esto con la finalidad de completar o realizar el seguimiento en caso de que sea necesario.
- Debe cooperar, proporcionando los documentos fuente necesarios que le soliciten para ampliar o completar la información de la notificación del caso de sospecha de reacción adversa.
- Debe mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriba, dispensen o administren.

- Debe colaborar aportando información a los Responsables de Farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos, cuando estos se lo soliciten, tras conocer la existencia de una reacción adversa en un paciente que ha utilizado alguna de sus especialidades farmacéuticas⁵.

4.4 ACTIVIDADES DEL PERSONAL EN LOS CENTROS DE FARMACOVIGILANCIA

El establecimiento y mantenimiento de un sistema satisfactorio de garantía de calidad en las actividades de Farmacovigilancia, depende de las personas que participan en él, en los diferentes niveles del mismo, cada persona debe comprender claramente las responsabilidades que le son atribuidas y estas responsabilidades, deberán figurar en instrucciones escritas, así como todas las personas que participen en el sistema, deben conocer las buenas prácticas de Farmacovigilancia y recibir formación inicial y continua, tanto en materia de Farmacovigilancia como en procedimientos de garantía de calidad.

Debe existir un organigrama, el cual debe indicar claramente su dependencia jerárquica para que todas las personas que lleven a cabo actividades de Farmacovigilancia, conozcan qué lugar ocupan en su organización.

Las unidades de Farmacovigilancia, están encargadas de definir claramente las responsabilidades y trabajos que realicen cada una de las personas que integra el equipo de Farmacovigilancia. Para esto dispone de dos tipos de documentos básicos:

1.-El Curriculum Vitae de todo el personal que integra el equipo de Farmacovigilancia.

2.-La descripción del puesto de trabajo, en la cual se detallan las actividades que cada persona puede y debe realizar, indicando también el cargo que ocupa, funciones básicas, obligaciones y responsabilidades y también a que personas puede supervisar, también describe todas las técnicas y trabajos para los que está capacitado y entrenado. Este documento, asegura a los responsables de la garantía de calidad que dicha persona, esta lo suficientemente entrenada y preparada para llevar a cabo de manera adecuada una tarea específica.

4.5 PRINCIPALES INCONVENIENTES PARA LA APLICACIÓN DE UN SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA

Uno de las principales inconvenientes que se presenta en la aplicación de un sistema de Farmacovigilancia es la dificultad para detectar reacciones adversas a los medicamentos, dado el bajo porcentaje de comunicaciones espontáneas que generalmente se consigue, esto debido en ocasiones a exceso de trabajo del profesional de la salud, o a la falta de motivación, pero en un alto porcentaje a temores del profesional en el sentido de verse involucrado en procesos civiles o penales. Pero cabe señalar que en todos los países donde se tienen sistemas de Farmacovigilancia bien establecidos, la notificación de las reacciones adversas a los medicamentos no compromete para nada al notificador y éste tiene todo el apoyo del sistema sanitario¹.

Otro inconveniente que se presenta es la dificultad de la evaluación de la relación de causalidad entre medicamentos y las reacciones adversas a los medicamentos.

Establecer la causalidad entre el uso de medicamentos con las reacciones adversas es un proceso complejo. Desde el punto de vista clínico, se deben responder preguntas relacionadas con los antecedentes clínicos, las características del cuadro clínico y evaluar si hubo re-exposición al medicamento y reaparición del evento o si es un cuadro

recurrente que coincidentemente se relaciona con la administración de un medicamento¹.

La mayoría de los métodos utilizados para evaluar la causalidad se basan en datos relacionados con la historia clínica del paciente, combinando criterios como la relación temporal entre los síntomas y el consumo del medicamento y en ocasiones con información obtenida de la literatura científica, en todos los casos se revisa si re-apareció el evento cuando se re-administra el medicamento y si el paciente mejoró cuando se suspendió el medicamento¹.

En resumen, los factores que pueden influir en no reportar la totalidad de los casos, son los siguientes:

- Falta de percepción de la importancia de la contribución individual al conocimiento de la seguridad de los medicamentos.
- Incertidumbre de una adecuada identificación del evento adverso.
- Inadecuada comunicación médico-paciente.
- Falta de tiempo.
- Falta de interés.
- Temor a implicaciones legales.

4.6 USO DE ALGORITMOS EN FARMACOVIGILANCIA

Los algoritmos consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías¹.

El algoritmo más utilizado para establecer la causalidad, es el ALGORITMO DE NARANJO el cual, es un cuestionario diseñado por Naranjo y otros para determinar la probabilidad de si un evento adverso es realmente debido a un medicamento o más bien al resultado de otros factores. La probabilidad se asigna vía una cuenta llamada definida, probable, posible o dudosa^{1, 20}. Ver Anexo II

Este, utiliza diez preguntas que pueden responderse con sí, no, se desconoce/no aplica; respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma^{1, 20}:

Posible: 1- 4.

Probable: 5 - 8.

Definitivo: 9 o más.

Puntaje máximo posible: 1

4.7 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. En 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 éste 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 sistemático de información colocan a los programas nacionales de Farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir fisuras en el conocimiento de las enfermedades inducidas por los medicamentos¹.

4.8 FARMACOVIGILANCIA INTERNACIONAL

4.8.1 PROGRAMA DE LA OMS DE VIGILANCIA FARMACÉUTICA INTERNACIONAL

En 1968, se puso en marcha el programa de la OMS de vigilancia farmacéutica internacional, con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en diez países, que disponía de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde ese entonces, la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de Farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa coordinado por la OMS y su centro colaborador de Uppsala el cual, se ocupa del mantenimiento de VIGIBASE, siendo esta la base de datos mundial sobre reacciones adversas a medicamentos en la que se encuentran más de tres millones de notificaciones¹.

El centro colaborador de la OMS analiza los informes consentidos en la base de datos con objeto de:

- Reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento.
- Evaluar los peligros.
- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

4.8.2 FARMACOVIGILANCIA EN CADA PAÍS

Existen diferentes factores en cada país, incluso entre las regiones, que influyen en los eventos adversos que pueden presentarse en los pacientes, como:

- Enfermedades endémicas y adaptación de las prácticas de Prescripción.

- Genética y alimentación.
- Uso de medicamentos (fuera de indicación/concomitantes)
- Medicinas tradicionales y remedios herbolarios.
- Procesos de manufactura (calidad, formulación, etc.)

Por medio de un comité consultivo la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica. El comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país¹.

4.8.3 CENTROS NACIONALES DE FARMACOVIGILANCIA

Los Centros Nacionales que tienen a su cargo los sistemas de Farmacovigilancia les competen las siguientes responsabilidades:

- Actuar como centro de referencia en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en el país.
- Recibir, evaluar, codificar y cargar en la base de datos de Farmacovigilancia las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y otros problemas relacionados con medicamentos que les sean remitidas por los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro de comercialización de medicamentos.
- Vigilar la seguridad y confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencia de datos.
- Coordinar las actividades de cada uno de los centros de Farmacovigilancia del país dentro de las normas establecidas.
- Ser reconocidos como interlocutores del sistema nacional de Farmacovigilancia con la industria farmacéutica o los laboratorios farmacéuticos o los titulares del registro sanitario de medicamentos de uso humano.

- Cuidar que toda notificación de sospecha de reacción adversa grave sucedida en el territorio nacional se registre y se comunique lo más pronto posible.
- Administrar la base de datos del sistema nacional de Farmacovigilancia, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización.
- Garantizar la calidad de la base de datos.
- Coordinar el seguimiento de los artículos sobre reacciones adversas registradas localmente y publicados en revistas médicas nacionales e internacionales.
- Velar por que los datos de las notificaciones recogidas se ajusten a las buenas prácticas de Farmacovigilancia, y evitar al máximo las notificaciones duplicadas.
- Actuar como centro nacional de referencia en el sistema internacional de Farmacovigilancia de la OMS, enviando periódicamente –al menos cada dos meses- las notificaciones de sospecha de reacciones adversas y participando en los encuentros sobre temas de Farmacovigilancia organizados por la OMS.
- Transmitir cualquier medida de regulación motivada por un problema de seguridad a los comités terapéuticos y a todos los organismos competentes, según lo establecido en los procedimientos sobre la comunicación de riesgos.
- Promover la información y la formación en Farmacovigilancia en todos los servicios de salud del país.
- Asumir las categorías de codificación y las terminologías adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las Conferencias Internacionales de Armonización).
- Realizar la devolución de los resultados de las notificaciones a los notificadores (profesionales sanitarios), pues ellos son los pilares del sistema de notificación².

4.8.4 CENTROS LOCALES DE FARMACOVIGILANCIA

Los centros locales o efectores periféricos pueden ser independientes u originados espontáneamente, pero deben informar a los centros nacionales. Entre sus funciones incluyen:

- Implantar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el sistema de notificación espontánea y otros programas, de conformidad con las buenas prácticas de Farmacovigilancia.
- Recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas producidas en su ámbito territorial, comunicadas por los profesionales de los sanitarios o por la industria farmacéutica, y las procedentes de bibliografía científica y de los estudios posteriores a la autorización, cuando proceda.
- Notificar las sospechas de reacciones adversas graves al centro coordinador, para que esa información se registre en la base de datos del sistema nacional de Farmacovigilancia en un plazo máximo de diez días corridos, desde su recepción.
- Editar y distribuir tarjetas de notificación de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla) y de problemas relacionados con los medicamentos a los profesionales de la salud en su demarcación geográfica.
- Documentar y validar información sobre notificaciones de sospechas de reacciones adversas hasta donde sea posible, verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales accesibles.
- Mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones de sospechas de reacciones adversas usando la terminología más similar a la empleada por el notificador.
- Resguardar la confidencialidad de los datos personales del paciente y el notificador.
- Dar respuestas o devolución en tiempo y forma a las notificaciones de los profesionales que notificaron y estimular su participación

- Archivar y custodiar en forma segura todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas.
- Desarrollar métodos para obtener señales o alertas precoces.
- Contribuir al progreso científico mejorando los métodos y el conocimiento y la comprensión de la naturaleza y mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos.
- Responder a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por profesionales de la salud en su ámbito territorial, y mantener un registro, tanto de las solicitudes como de las respuestas ofrecidas.
- Contestar las solicitudes de información de las autoridades sanitarias.
- Promover las actividades de capacitación de profesionales de la salud en Farmacovigilancia y participar en ellas.
- Participar en las reuniones del sistema nacional de Farmacovigilancia,
- Establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure cumplir con las buenas prácticas de Farmacovigilancia.

5. ESTUDIOS CLINICOS

5.1 Definición de un estudio clínico.

Un estudio clínico es un procedimiento sistemático, que sigue en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales⁶.

Una vez que los investigadores saben que un nuevo compuesto podría ser útil como tratamiento potencial, y ha pasado las pruebas de seguridad en la investigación pre-clínica, éste debe ser probado a fondo en los estudios clínicos.

Los ensayos de nuevos medicamentos son financiados en gran parte por la industria farmacéutica. Pero el financiamiento también puede provenir de las instituciones de investigación y los organismos financiados con fondos públicos.

5.2 OBJETIVO DE UN ESTUDIO CLÍNICO

Un Estudio Clínico, tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación y/o estudiar la farmacocinética de los principios activos, con el objetivo de establecer su eficacia y seguridad⁶.

La demostración previa de eficacia y seguridad de un medicamento es actualmente una exigencia tanto de las regulaciones nacionales como de las internacionales. Los resultados de los estudios clínicos son el principal determinante para la autorización y posterior comercialización del medicamento⁶.

La realización de los estudios clínicos en todos los países, debe seguir estrictos principios éticos y científicos, con el objetivo de salvaguardar la integridad física-psíquica de los sujetos involucrados, tal como lo establece la declaración de Helsinki⁶.

5.3 POR QUÉ SON NECESARIOS LOS ENSAYOS CLÍNICOS.

Los ensayos clínicos son el comienzo del proceso que termina con un medicamento que está autorizado y es utilizado para el tratamiento.

Estos tienen por objeto averiguar si:

- Funciona bien en las personas
- Tiene un nivel aceptable de efectos secundarios
- Es por lo menos tan eficaz como los tratamientos existentes

5.4 ¿QUIÉNES PARTICIPAN EN UN ESTUDIO CLÍNICO?

En los ensayos clínicos participan voluntarios sanos o pacientes (participantes en la investigación), dependiendo del tipo de tratamiento a prueba y su etapa de desarrollo. Todos los participantes deben estar de acuerdo en formar parte en el ensayo clínico y dar su consentimiento informado antes de recibir cualquier tratamiento.

Un largo número de participantes toman parte en cada fase del ensayo, para descubrir los efectos secundarios que no han salido a la luz antes, y confirmar la eficacia, o no, del compuesto.

5.5 FASES DE UN ESTUDIO CLINICO

Cuando se intenta usar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero debe mostrarse la eficacia e inocuidad del mismo, haciendo investigaciones preclínicas y clínicas¹

Los estudios clínicos se ejecutan de las fases I a IV, y un compuesto solo avanzara a la siguiente fase si este ha pasado las pruebas de seguridad y eficacia de la fase anterior.

A continuación se mencionan las fases de un estudio clínico:

Fase preclínica

En esta fase, la sustancia se administra a animales de experimentación por un periodo largo, se revisan posibles daños histopatológicos, fisiológicos, bioquímicos entre otros¹.

Fase Clínica

Esta etapa se ejecuta en humanos, comprende cuatro fases. Las tres primeras fases tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta se inicia cuando ya el medicamento ha sido aprobado¹.

Fase I

El medicamento se estudia en voluntarios sanos, el objetivo es conocer datos de farmacocinética y farmacodinámica¹.

En la Fase I los estudios involucran generalmente un pequeño número de personas sanas. Están diseñados para averiguar como funciona el tratamiento en el cuerpo y como aquellos que están siendo tratados reaccionan a este. Este tipo de ensayo también tiene como objetivo descubrir la dosis más baja a la cual el tratamiento es eficaz, conocida también como dosis terapéutica mínima, y la dosis más alta en la que se puede tomar sin causar daño.

Fase II

Se utiliza un número pequeño de sujetos y se valora la acción terapéutica, dosis óptima y efectos indeseables¹.

Los estudios de Fase II prueban el tratamiento en varios cientos de personas con un determinado padecimiento o condición. Su objetivo es averiguar que tan bien funciona el tratamiento en un mayor número de personas, identificar los efectos secundarios más comunes, y perfeccionar la dosis y duración del tratamiento.

Fase III

Esta fase es conocida también como de pos comercialización y constituyen un conjunto de métodos observacionales y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas a medicamentos y ocasionalmente efectos fármaco terapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previstas de control y evaluación del medicamento¹.

Los estudios de Fase III suelen comparar el tratamiento en varios miles de pacientes, para obtener información más detallada sobre que tan

bien funciona el tratamiento y en que grupos de pacientes, así como su seguridad. Los resultados influyen en la información de la prescripción y del paciente de un medicamento una vez que este es comercializado.

Fase IV

Los estudios de Fase IV se realizan después de que un medicamento ha sido autorizado, puesto en el mercado y prescrito a los pacientes. Parte del proceso de monitoreo, estos estudios han sido diseñados para obtener más información acerca de los daños a largo plazo así como de los beneficios de un medicamento, y para descubrir nuevos usos de este.

5.6 TIPOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS:

Hay varios tipos de estudios clínicos. Por ejemplo:

Estudio Multicéntrico: este es un estudio clínico conducido de acuerdo a un solo protocolo, pero en más de un lugar y, por lo tanto, realizado por más de un investigador¹⁸

Estudios controlados aleatorios los cuales tienen como objetivo comparar dosis o tratamientos en dos o más grupos diferentes; los participantes son asignados al azar en cada grupo, pero agrupados por factores, tales como la edad y el sexo, esto para poder comparar los resultados, en estos estudios se comparan dos tratamientos similares o un tratamiento activo y un tratamiento inactivo (placebo)

Los estudios ciegos los cuales tienen por objetivo eliminar el sesgo, los pacientes no saben que tipo de tratamiento están recibiendo, podrían estar recibiendo un tratamiento inactivo (placebo) por ejemplo.

Los estudios doble ciego en los cuales ni el médico ni los pacientes saben que tratamiento se está aplicando. Es posible que haya una

combinación de tipos de estudios clínicos, como por ejemplo un estudio controlado aleatorio doble ciego.

5.7 PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (BPC)

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), son un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento de estos estándares proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, de acuerdo a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son veraces¹⁸.

El objetivo de estos lineamientos es proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea (UE), Japón y los Estados Unidos para facilitar una aceptación mutua de los datos clínicos por parte de las autoridades regulatorias de estas jurisdicciones¹⁸.

Estos lineamientos se deben seguir cuando se generen datos clínicos de un estudio que se pretenda someter a las autoridades regulatorias¹⁸.

A continuación se mencionan los principios de las Buenas Prácticas Clínicas:

- Los estudios clínicos deberán realizarse solo si los beneficios previstos para cada sujeto del estudio y para la sociedad superan claramente a los riesgos que se corren.
- Las consideraciones fundamentales son: los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el estudio clínico.
- El estudio se realizará en base a un Protocolo claro y detallado, el cual ha sido previamente aprobado por el Comité de Revisión Institucional (CRI) y el Comité Ético Independiente (CEI).

- Los estudios clínicos deben ser sólidos desde el punto de vista científico y respaldados por la información preclínica.
- Solo médicos calificados, se encargaran de la atención médica de los sujetos del estudio y de cualquier decisión médica tomada en su beneficio.
- Se debe proteger la confidencialidad de los registros que pudieran revelar la identidad de los sujetos, respetando las reglas de privacidad y de confidencialidad.
- Los productos experimentales se fabricarán, manejarán y almacenarán conforme a las buenas prácticas de fabricación (BPF) y se utilizarán conforme al Protocolo aprobado⁶.

5.8 ¿QUIÉNES REALIZAN ENSAYOS CLÍNICOS?

Un estudio clínico puede ser conducido por la compañía farmacéutica fabricante del producto o por una Organización de Investigación por Contrato ((OICO) o CRO Por sus siglas en inglés), la cual es contratada por un patrocinador.

Quien actúa como patrocinador del estudio es responsable de la evaluación continua de la seguridad de los productos investigados. Este debe notificar de inmediato a las Instituciones e investigadores interesados y a la autoridad reguladora sobre los hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos bajo estudio, ya sea por que influyen en la realización de este o modifiquen la aprobación o la opinión favorable del Comité de Revisión Institucional (CRI) o del Comité de Ética Independiente (CEI) para continuar el estudio².

5.9 ÉTICA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN/COMITÉ DE REVISIÓN INSTITUCIONAL (CEI/CRI)

5.9.1 Comité de Ética Independiente (CEI)

El Comité de Ética Independiente es una organización independiente integrado por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección, a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y materiales que se usarán al obtener y documentar el consentimiento de informado de los sujetos del estudio¹⁸.

5.9.2 Consejo de Revisión Institucional (CRI)

El Consejo de Revisión Institucional es una organización independiente integrado por miembros médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión constante del protocolo de estudio y enmiendas y documentar el consentimiento de informado de los sujetos del estudio¹⁸.

5.9.3 IMPORTANCIA DE LA ÉTICA EN LOS ENSAYOS CLINICOS

Un ejemplo de la ética en los estudios clínicos es el "EXPERIMENTO TUSKEGEE", el cual se explica a continuación.

En 1932 la sífilis era una epidemia preponderante en las comunidades rurales del sur de Estados Unidos. Consecuentemente, las autoridades

crean un programa especial de tratamiento para esta enfermedad en el Hospital de Tuskegee, el único hospital para personas de raza negra que existía hasta entonces. Debido a esto, la sección de enfermedades venéreas del PHS (Servicio Público de Salud) de los Estados Unidos, decide llevar a cabo un estudio sobre la evolución de la sífilis (1932-1972). Esta investigación fue financiada con fondos federales y se planteó como un estudio con personas en relación al curso natural de la enfermedad. Para alcanzar este objetivo, fueron seleccionados cuatrocientos varones de raza negra infectados con Sífilis, y doscientos hombres de raza negra sanos, como grupo control. Su objetivo principal, era comparar la salud y longevidad de la población sifilítica no tratada, con el grupo control, y así observar su evolución.¹⁻² A los sujetos seleccionados para el estudio y que estaban enfermos no se les trató su enfermedad, sin embargo se les ofrecieron algunas ventajas materiales. Además no se les informó acerca de la naturaleza de su enfermedad y sólo se les dijo que tenían la sangre mala (Bad Blood)³.

Durante el estudio, ya en 1936, se comprobó que las complicaciones eran mucho más frecuentes en los infectados que en el grupo control, y diez años más tarde, resultó claro que la tasa de mortalidad era dos veces mayor en los pacientes infectados con Sífilis ⁴.

En el año 1942 se hace extensivo el uso de penicilina. Antes de su descubrimiento, la sífilis frecuentemente conducía al desarrollo de una enfermedad multisistémica, crónica, dolorosa y fatal. Luego del descubrimiento de este antibiótico, éste comienza a usarse para tratar distintas infecciones. Incluyendo el Hospital de Tuskegee, pero en otras secciones, la penicilina fue convirtiéndose en el tratamiento estándar para la sífilis en el resto del país. Los pacientes enfermos que participan en el estudio de investigación son privados del tratamiento con antibióticos. Más tarde se demostraría que sin el antibiótico la esperanza de vida de la persona infectada se reducía en un 20% ⁵.

La investigación continuó sin cambios sustanciales y se publicaron trece artículos en revistas médicas hasta que, en 1972, el periodista J. Heller publicó un artículo sobre este estudio en el New York Times, momento en el que comenzó la polémica sobre la ética de la experimentación en sujetos humanos, y producto de la controversia se vieron obligados a finiquitar la investigación. La justificación que dieron los investigadores fue que no hacían más que observar el curso natural de la enfermedad, sin ocasionar daño alguno. Los sucesos citados condujeron a la elaboración del reporte Belmont, y al establecimiento del Consejo Nacional para la Investigación Humana y los consejos Institucionales de Revisión de Protocolos de Investigación.⁶

Ninguna de estas normas éticas fue aplicada en el estudio realizado en Tuskegee a pesar de que se prolongó hasta 1972.³⁰

5.9.4 LA DECLARACIÓN DE HELSINKI

En la octava asamblea general, la asociación médica mundial, en 1954, adoptó la resolución sobre experimentación humana: principios para experimentación e investigación, que daría lugar a la declaración de Helsinki, en 1964, la cual tiene como principio básico el respeto por el individuo (Art 8), su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) (Artículos 20,21 y 22). El deber del investigador es solamente hacia el paciente voluntario, el bienestar del sujeto debe de estar siempre por encima de los intereses científicos y sociales. La declaración ha sufrido diversas modificaciones y se ha convertido en una referencia internacional en ética de la investigación.⁹

5.10 CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO

Cada sujeto involucrado en el estudio tiene un identificador único el cual es asignado por el investigador con el fin de proteger la identidad de este usándolo en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador

reporta eventos adversos y/o algún otro dato relacionado con el estudio¹⁸.

Se realiza una asignación aleatoria para la selección de los sujetos de un estudio para los grupos de tratamiento o de control con el fin de reducir el riesgo¹⁸.

5.11 EJEMPLOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS DETENIDOS POR RIESGO AL PACIENTE.

5.11.1 COMUNICADOS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE LA FDA

La FDA lanza comunicados periódicos sobre la seguridad de los medicamentos, un ejemplo de esto es:

Ejemplo 1

El medicamento MULTAQ (DRONEDARONA) en el cual, se observó un aumento en el riesgo de muerte y graves problemas cardiovasculares

Antecedentes

La Farmacéutica Sanofi Aventis, condujo un ensayo clínico grupal, aleatorizado, doble ciego, de placebo controlado y paralelo para evaluar los beneficios clínicos de la dronedarona de 400mg BID, además de la terapia estándar en pacientes con fibrilación auricular **permanente** y factores de riesgo adicionales (estudio PALLAS por sus siglas en Ingles (**Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedaronone on Top of Standard Therapy**)). Este estudio fue un ensayo de resultados a gran escala, diseñado para evaluar la efectividad de la dronedarona en los pacientes con fibrilación auricular permanente.

Los pacientes que fueron elegibles para participar en el estudio PALLAS eran de 65 años de edad o mayores, con fibrilación auricular permanente (definida por la presencia de fibrilación auricular por lo

menos 6 meses antes de la aleatorización sin planes de restaurar el ritmo sinusal), y que tenían al menos un criterio de riesgo cardiovascular (CV) adicional.²¹

El 21 de julio de 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) revisando los datos del ensayo clínico que evaluaba los efectos del medicamento antiarrítmico Multaq (dronedarona) en pacientes con fibrilación auricular **permanente**, detuvo el mismo, poco después de que el comité de supervisión de datos halló un doble aumento de riesgo de muerte así como un doble aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y hospitalización por fallo cardíaco en pacientes que usaban Multaq, en comparación con aquellos pacientes que tomaban un placebo (ver la Tabla 3 a continuación). Como consecuencia, el estudio PALLAS fue suspendido.²¹

	Multaq N=1572 n (%)	Placebo N=1577 n (%)	Índice de riesgo
Muerte cerebrovascular, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, embolia sistémica*	32 (2)	14 (0.9)	2.3
Muerte, hospitalización cardiovascular no planificada*	118 (7.5)	81 (5.1)	1.5
Muerte	16 (1)	7 (0.4)	2.3
Infarto del miocardio	3 (0.2)	3 (0.2)	1.0
Accidente cerebrovascular	17 (1.1)	7 (0.4)	2.4
Hospitalización por problemas de salud	34 (2.2)	15 (1)	2.3

Tabla 2: Eventos durante el estudio PALLAS hasta el 30 de junio de 2011. *covariantes primarias

Actualmente, Multaq está aprobada para ser usada en pacientes con fibrilación auricular no permanente, un grupo de pacientes distintos pero relacionados. La aprobación de Multaq se hizo en base a otro estudio (ATHENA) en el cual Multaq estuvo asociado con una disminución en el número de muertes en comparación con el placebo. Sin embargo, los profesionales de la salud no deben prescribir Multaq a pacientes con fibrilación auricular **permanente**.²¹

Ejemplo 2

Otro comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos fue el del medicamento Chantix (vareniclina), el cual en su etiqueta, ahora contiene información actualizada sobre su eficacia y seguridad.

El 22 de julio de 2011, la FDA aprobó la actualización de la etiqueta del medicamento para dejar de fumar Chantix (vareniclina), la cual ahora incluye información sobre la eficacia y seguridad del medicamento para dos grupos de pacientes que pueden beneficiarse mucho si dejaran de fumar: aquellos con enfermedades cardiovasculares y aquellos con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La etiqueta actualizada ahora incluye instrucciones alternativas para que los pacientes decidan la fecha en la que dejarán de fumar.

5.11.2 Información actualizada sobre el uso de Chantix en pacientes con enfermedad cardiovascular estable

La FDA revisó un ensayo clínico aleatorio realizado en 700 fumadores con enfermedad cardiovascular. Los pacientes tomaron Chantix de 1 mg. o placebo dos veces al día por 12 semanas, y se les hizo un seguimiento por 40 semanas adicionales. El estudio clínico mostró la efectividad de Chantix en ayudar a dejar de fumar a los pacientes con enfermedad cardiovascular, y más que duplicó la probabilidad de que los pacientes se mantuvieran sin fumar por casi un año en comparación con aquellos que tomaron el placebo. Esta información se ha agregado

recientemente a la etiqueta de Chantix. Ya que fumar es un factor de riesgo importante e independiente de la enfermedad cardiovascular, el dejar de fumar tiene especial importancia en este grupo de pacientes.

El ensayo también demostró que Chantix podría estar asociado con un pequeño aumento en ciertos eventos cardiovasculares adversos en este tipo de pacientes. La FDA comunicó acerca de este riesgo potencial y de la actualización de la etiqueta en el Comunicado de Seguridad de Medicamentos del 16 de junio de 2011. El riesgo absoluto de eventos cardiovasculares adversos con Chantix, en relación con su eficacia, es relativamente pequeño.

Sin embargo, los profesionales de la salud deben siempre evaluar los beneficios potenciales de Chantix contra los riesgos potenciales, cuando decidan prescribir el medicamento a pacientes con enfermedad cardiovascular.

5.11.3 Información sobre el uso de Chantix en pacientes con EPOC

La FDA revisó un ensayo clínico aleatorio realizado para evaluar la eficacia y seguridad de Chantix en 460 pacientes de al menos 35 años de edad con EPOC de grado leve a moderada. Los pacientes tomaron Chantix de 1 mg. o placebo dos veces al día por 12 semanas y se les hizo un seguimiento por 40 semanas adicionales. Los resultados mostraron que Chantix fue más efectiva en ayudar a pacientes con EPOC a dejar de fumar y a mantenerse sin fumar por casi un año, en comparación con aquellos que recibieron el placebo. Los eventos adversos en este ensayo clínico fueron similares a los observados en los estudios que fueron realizados para la aprobación inicial de Chantix en 2006, y no se identificaron nuevas cuestiones o asuntos de seguridad.

5.11.4 Indicaciones alternativas para que los pacientes elijan el día en que dejarán de fumar después de haber comenzado a tomar Chantix

Anteriormente, la etiqueta del medicamento Chantix solo tenía instrucciones para que los pacientes eligieran primero una fecha para dejar de fumar y de ahí empezar a tomar Chantix 7 días después de dejar de fumar. La FDA revisó un ensayo clínico aleatorio realizado en un grupo general de fumadores saludables a quienes se les indicó empezar a tomar Chantix y después elegir un día para dejar de fumar entre el día 8 y 35 del tratamiento . Los pacientes tomaron Chantix de 1 mg. o placebo dos veces al día por 12 semanas y se les hizo un seguimiento por 12 semanas adicionales. Los resultados mostraron que Chantix fue más efectivo en ayudar a los pacientes a dejar de fumar y a mantenerse sin fumar por casi 24 semanas en comparación con aquellos que tomaron el placebo. Los eventos adversos en este ensayo clínico fueron similares a los observados en los estudios que fueron realizados para la aprobación inicial de Chantix en el 2006 y no se identificaron nuevas cuestiones o asuntos de seguridad.

La etiqueta actualizada indica que los pacientes deben empezar a tomar Chantix 7 días antes de la fecha de dejar de fumar o alternativamente, comenzar a tomar Chantix y después dejar de fumar entre el día 8 y 35 del tratamiento.

La información sobre estos tres ensayos clínicos se ha agregado a la secciones de Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas, Estudios Clínicos e Información de Asesoramiento para el Paciente de la etiqueta de información médica de Chantix. La guía de medicación para el paciente también ha sido actualizada y ahora contiene información sobre los eventos cardiovasculares adversos y las instrucciones alternativas para elegir el día para dejar de fumar. ²²

5.11.5 Revisión de seguridad de Chantix (vareniclina) y el riesgo de efectos neuropsiquiátricos adversos

Datos sobre Chantix (vareniclina)

- Medicamento recetado que se utiliza para ayudar a los adultos a dejar de fumar.
- Aumenta la probabilidad de abstenerse de fumar durante un periodo de hasta un año en comparación con un tratamiento con placebo.
- Surte efecto al bloquear los efectos de la nicotina (de fumar) en el cerebro.¹
- Desde la aprobación en mayo del 2006 hasta julio del 2011, se distribuyeron aproximadamente 21,8 millones de recetas de Chantix y aproximadamente 8,9 millones de pacientes recibieron recetas de Chantix de farmacias para tratamiento ambulatorio en Estados Unidos²

Tabla 3. Datos sobre Chantix

5.11.6 Anuncio de seguridad

El 24 de octubre de 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) anunció que ha examinado los resultados de dos estudios epidemiológicos auspiciados por la FDA que evaluaron el riesgo de efectos neuropsiquiátricos adversos relacionados con el medicamento para dejar de fumar Chantix (vareniclina).

Ninguno de los estudios encontró diferencia alguna en el riesgo de hospitalizaciones neuropsiquiátricas entre Chantix y terapias de sustitución de nicotina (por ejemplo, los parches NicoDerm). Sin

embargo, había una serie de limitaciones en la metodología de ambos estudios, entre ellas el de sólo evaluar efectos neuropsiquiátricos que resultaron en hospitalización, y no tener una muestra suficientemente numerosa para detectar efectos adversos poco comunes. Aunque estos dos estudios no indican un riesgo mayor de efectos neuropsiquiátricos que resultan en hospitalización, tampoco descartan un riesgo mayor de otros eventos neuropsiquiátricos con Chantix.

Los profesionales de la salud y los pacientes deben continuar siguiendo las recomendaciones en la etiqueta para médicos y la Guía sobre el Medicamento (Medication Guide) para pacientes, y poner atención a síntomas neuropsiquiátricos cuando receten o usen Chantix. En base a la evaluación de la FDA de los datos actualmente disponibles, la agencia sigue considerando que los beneficios del medicamento superan los riesgos y las actuales advertencias en la etiqueta del medicamento Chantix son apropiadas.

El riesgo de efectos neuropsiquiátricos serios con Chantix actualmente se destacan en el recuadro de advertencia (*Boxed Warning*) y la sección de advertencias y precauciones (*Warnings and Precautions*) de la etiqueta para médicos y la Guía sobre el Medicamento para pacientes. Tales efectos secundarios pueden incluir cambios de conducta, hostilidad, agitación, estado anímico depresivo e ideas o actos suicidas. Estas advertencias se basan en informes posteriores a la comercialización que describen cambios de humor y conducta durante y después de usar Chantix.

La FDA continúa evaluando el riesgo de efectos neuropsiquiátricos con Chantix. El fabricante del medicamento está realizando un estudio clínico de seguridad a gran escala de Chantix para evaluar efectos neuropsiquiátricos adversos, y se anticipa contar con los resultados de este estudio en el 2017.²²

Ejemplo 3

Se han generado preocupaciones acerca de un posible aumento del riesgo de ataques cardíacos y muertes relacionadas con afecciones cardíacas en pacientes que consumen rosiglitazona, un ingrediente presente en tres medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2: Avandia, Avandaryl y Avandamet.

La FDA y GlaxoSmithKline (GSK), el fabricante de rosiglitazona, han reconocido tiempo atrás que la utilización de medicamentos que contengan este fármaco puede estar asociada con ciertos problemas cardíacos. Esta información ha sido incluida en la información de la receta de todos los productos que contienen rosiglitazona desde 2001.

La información referente a problemas cardíacos, de los 3 medicamentos antes descritos, se ha actualizado en la literatura médica y en la etiqueta de los mismos, desde el 2001.

GSK combinó los datos de 42 análisis clínicos para evaluar la posibilidad de otros problemas cardíacos con rosiglitazona y envió el resultado de los análisis a la FDA, que se encuentra revisando la información.

Esta información combinada revela la posibilidad de un nuevo riesgo de relacionar el rosiglitazona con el corazón. Este posible riesgo, a pesar de ser importante, es aparentemente pequeño.

Hay más de 14,000 personas afectadas a estos estudios, y alrededor de 2/3 de ellos recibieron un tratamiento con rosiglitazona.

La rosiglitazona pertenece a un tipo de medicamentos llamado tiazolidinedionas (TZDs). El otro fármaco aprobado dentro de este grupo es la pioglitazona. Estos son dos fármacos diferentes, y la FDA está evaluando si producen el mismo riesgo relacionado con afecciones cardíacas o si difieren en ese punto.

Con ambos fármacos se puede experimentar hinchazón y retención de líquidos, de modo que no debe utilizarse ninguna de ellas en pacientes con problemas de insuficiencia cardíaca.

5.11.7 ¿Qué está haciendo la FDA?

- Efectuando su propio análisis de la información combinada de GSK, incluyendo una detallada revisión de la información del paciente desde los 42 estudios.
- Considerando los resultados de esta información junto con todos los otros estudios, tanto publicados como inéditos, relacionados con la utilización de rosiglitazona y de otros fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes para determinar la posibilidad de afecciones cardíacas.
- Continuando la actualización del público respecto este asunto, a medida que la agencia recibe nueva información y arriba a conclusiones basadas en esos análisis.²³

Ejemplo 4

5.11.8 Northwick Park

Los efectos secundarios son comunes cuando un nuevo compuesto se ha probado en personas, por primera vez. Pero los de la gravedad experimentada por seis personas en el juicio del Hospital Northwick Park en 2006, son, afortunadamente, excepcionalmente raros.

El 13 de Marzo del 2006, a ocho voluntarios sanos fueron dosificados en una Fase I "primera vez en el hombre" en el estudio del agonista anti-CD28 anticuerpo monoclonal TGN-1412. Este fue un estudio de dosis única ascendente, con una población total prevista de 32 sujetos, estos ocho voluntarios representaban el grupo de la dosis más baja, de los cuales 2 pacientes recibieron placebo. Como se sabe ahora, los seis

hombres que recibieron el TGN-1412 desarrollaron rápidamente reacciones severas, ahora conocidas como tormenta de citoquinas.

Mientras tanto, los reportes llegaban periódicamente durante el progreso de los seis hombres, uno de ellos sufrió incapacidad física permanente. A los tres meses todos tenían limitaciones residuales afectando a la memoria y concentración. Todo el mundo estaba preocupado y consternado porque las personas sanas podrían ser reducidas tan rápidamente. Esto mantuvo corriendo esta historia por varios meses, mientras que un grupo especializado de científicos designado por el Departamento de Salud llevó a cabo la investigación más amplia, presidida por el recientemente nombrado "caballero" profesor Gordon Duff.

Se sabía que el sitio de unión del TGN-1412 no está presente en las especies usualmente estudiadas para toxicología, pero si en los primates (incluyendo a los humanos). Esto se indica claramente en el protocolo del estudio. Por lo tanto se utilizaron chimpancés.

Un Nivel Convencional de Evento Adverso No Observado de 50mg/kg de peso corporal se derivó de estos estudios, y la dosis inicial para los humanos se estableció en 0.1mg/kg, 500 veces menor.

Esto sugiere un planteamiento cauteloso, aunque no era lo suficientemente bueno, hasta la fecha, la razón exacta para las reacciones extremas en humanos en contraste con el excelente nivel de seguridad en los primates sigue sin esclarecerse.

Seis voluntarios estaban ayudando a probar un compuesto (TGN1412) por su potencial para tratar la esclerosis múltiple, leucemia y la artritis, pero se enfermaron gravemente y tuvieron que ser ingresados en el hospital

Este episodio ilustra la impredecibilidad en el desarrollo de los medicamentos y la necesidad de pruebas rigurosas de cualquier nuevo compuesto.

6. EVENTO ADVERSO

6.1 DEFINICIÓN

De acuerdo a la NOM2-220-SSA1-2002, se le llama "Evento adverso/experiencia adversa", a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento³.

Según la OMS un Evento Adverso es cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene relación con el tratamiento⁴.

Lo anterior se refiere a cualquier signo, síntoma, síndrome o enfermedad que aparece o empeora en un sujeto (incluyendo resultados anormales de estudios de laboratorio y / o gabinete) durante o posterior al uso de un medicamento o producto.³³

6.2 CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

6.2.1 Evento Adverso Grave.

Definición

Un Evento Adverso Grave es cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosificación tenga como resultado:

- Muerte
- Amenaza a la vida (cualquier evento adverso en el que el paciente estuvo en riesgo real de muerte al momento en el que se presenta el evento)

- Hospitalización o prolongación de la misma.
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento.
- Invalidez/discapacidad persistente o significativa⁴.

6.2.2 Eventos Esperados:

Eventos conocidos, descritos en la Información para Prescribir (IPP) o el Manual del Investigador.

6.2.3 Eventos Inesperados:

No descritos previamente.

7. REACCION ADVERSA.

7.1 Definición de Reacción Adversa

Se le llama Reacción Adversa a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis no deseadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica³.

7.2 Reacción Adversa Inesperada

Una Reacción Adversa Inesperada es aquella cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica³.

7.3 Clasificación de eventos adversos y Reacción Adversa

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

- Leves – se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- Moderadas – interfiere con las actividades habituales sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- Graves (serio) – Cualquier manifestación que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:
 - Pone en peligro o causa la muerte del paciente.
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
 - Es Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente ^(1,3).

7.4 Sospecha de Reacción Adversa:

Una Sospecha de Reacción Adversa es cualquier manifestación clínica no deseada que de inicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos³.

7.5 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a la calidad de la información.

Las sospechas de Reacción Adversa se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

Cierta: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una

patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente³.

Probable: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento (s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario re-administrar el medicamento³.

Posible: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien, ésta no es clara³.

Dudosa: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos³.

Condicional/Inclasificable: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o por que los datos adicionales aún están siendo analizados³.

No evaluable/Inclasificable: Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado³.

7.6 IMPORTANCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

La importancia del estudio de las RAM radica en:

- Estudios realizados en países desarrollados indican que del 11 al 16% de las hospitalizaciones se deben a RAM.
- Las RAM constituyen entre la cuarta y sexta causa de muerte según resultados en 39 hospitales en Estados Unidos.
- Estudios sobre los ingresos o prolongación de estancia hospitalaria causada por RAM han demostrado que entre el 50 y 70% son evitables.
- El 2.5% de las consultas extra hospitalarias se deben a RAM.
- El 41% de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de RAM ^(13,14).

Las reacciones adversas severas de los medicamentos que no han sido detectadas durante las pruebas clínicas realizadas antes de la comercialización del producto, son, en parte, consecuencia de las características de las mismas pruebas clínicas, las cuales fueron estrictamente establecidas e involucran un número reducido de pacientes, son de corta duración y sólo evalúan poblaciones de pacientes restringida, excluyendo de esta manera a poblaciones especiales como la pediátrica la geriátrica, y a pacientes con patologías concomitantes¹.

7.7 DOCUMENTACIÓN PARA LA NOTIFICACION DE EVENTOS ADVERSOS

El tener una documentación completa y actualizada es fundamental para el sistema de garantía de calidad y buenas prácticas en Farmacovigilancia. Su importancia radica en que las notificaciones pueden generar señales y por lo tanto su calidad resulta decisiva para una evaluación apropiada de la posible relación causal entre el medicamento y los eventos adversos².

7.7.1 ASPECTOS GENERALES

Los documentos:

- Deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos de acuerdo a su funcionalidad.
- Tienen que ser aprobados, firmados y fechados por personas adecuadas y autorizadas.
- Deben estar redactados de tal forma que se evite toda ambigüedad; su título, naturaleza y objetivo deben figurar claramente.
- Deben realizarse periódicamente y mantenerse actualizados. Cuando se modifique un documento, se debe prever un sistema para evitar el uso inadvertido de los documentos ya sustituidos.
- No deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la introducción de datos (registros) estas entradas pueden escribirse a mano con letra clara, legible e indeleble. Debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.
- Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse; la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la modificación.

- Los documentos relacionados con una misma notificación de sospecha de reacción adversa deben mantenerse en el mismo expediente o, en su defecto, con una clara referencia a su ubicación, de manera que pueda hacerse un seguimiento de las actividades significativas relativas a la notificación, documentación y/o evaluación de la misma⁵.

Debe existir un libro de registro del centro en el que figurará el número correlativo de la notificación, fechas de notificación y entrada, datos del origen de la notificación y descripción somera de la reacción adversa y de los medicamentos. En dicho libro se señalará la comunicación con el notificador y otras observaciones. Este libro puede generarse a través de una base de datos informática⁵.

Los datos pueden quedar registrados mediante sistemas electrónicos de tratamiento de datos, o medios fotográficos o de otro tipo fiable, conservándose procedimientos detallados relativos al sistema utilizado y hay que comprobar la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja con sistemas electrónicos de tratamiento de datos, estos solo podrán ser introducidos o modificados en el ordenador por personas autorizadas y habrá que llevar un registro de cambios y supresiones; el acceso debe restringirse mediante el uso de contraseñas u otro medio de seguridad⁵.

La confidencialidad de los datos relativos al paciente y al notificador debe preservarse mediante la utilización de códigos. Los archivos de notificaciones conservados electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad, de manera que pueda accederse fácilmente a los datos durante el periodo que se conserven⁵.

7.8 SISTEMAS DE NOTIFICACION DE UN EVENTO ADVERSO

Los métodos mayormente utilizados para recolectar información sobre los eventos adversos son:

- Sistema de notificación espontanea de reacciones adversas y/o publicaciones.
- Sistemas de vigilancia intensiva
- Estudios epidemiológicos
- Reporte de casos
- Estudios de cohortes
- Estudios de casos y controles
- Ensayos clínicos controlados
- Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados.

A continuación, se analizara cada uno de ellos.

7.8.1 SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA:

La notificación espontánea de sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente informativa en Farmacovigilancia ya que proporciona datos oportunos de poblaciones especiales y medicamentos concretos. Estas notificaciones son útiles para detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas².

La notificación individual utilizada en Farmacovigilancia se define siempre referida a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o una alteración observada en pruebas de laboratorio) sospechado de tener por causa un medicamento².

La información es recolectada en un documento impreso, el cual incluye los datos básicos referentes al paciente, al medicamento y a la posible reacción adversa. Las notificaciones son remitidas al Centro Nacional de

Farmacovigilancia, para establecer relaciones de causalidad entre la supuesta reacción adversa y el medicamento sospechoso de producirla¹.

7.8.2 SISTEMAS DE VIGILANCIA INTENSIVA:

Estos son programas en donde se recolectan datos sistemática y detalladamente de todas las posibles reacciones adversas a los medicamentos que puedan presentarse en grupos muy bien definidos de población. Pueden ser programas centrados en el medicamento, en donde se da un seguimiento a todos los pacientes que consumen un determinado medicamento o grupo de medicamentos, o centrados en el paciente, en donde se sigue a todos los pacientes que presenten una condición que sea considerada como factor de riesgo para desarrollar reacción adversa a los medicamentos por ejemplo: pacientes geriátricos, embarazadas, niños, etc ¹.

7.8.3 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Estos sirven para establecer o confirmar la asociación entre la exposición a un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o efecto perjudicial grave. Empleando toda la metodología epidemiológica, se pueden establecer programas de Farmacovigilancia mediante estudios de cohortes o mediante estudios de casos y controles.

7.8.4 REPORTE DE CASOS:

Son los antecedentes de los reportes espontáneos de sospechas de RAM. Son métodos sencillos y de bajo costo, además de que en ambos, la sospecha de una posible relación causal entre el medicamento y el efecto adverso, va a depender fundamentalmente de médicos responsables y observadores. El detectar reacciones adversas raras, de baja incidencia de aparición y las producidas por medicamentos que no se emplean frecuentemente figuran dentro de las principales ventajas del método¹.

7.8.5 ESTUDIOS DE COHORTES:

Son estudios observacionales en los que se pueden identificar una población de individuos expuestos al medicamento, identificando a otra población de individuos no expuestos por un periodo de tiempo. Se recolecta información en ambos grupos sobre la aparición de efectos no deseados. Estos estudios de cohorte, son generalmente prospectivos, las personas se estudian según transcurre el tiempo, a diferencia de las investigaciones caso-control que son retrospectivas. En este tipo de estudios, la memoria del paciente no representa un problema, como lo es para los de caso control¹.

Los estudios de cohorte son de carácter observacional y analítico; permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento. Se pueden distinguir dos tipos de estudios de cohorte: cerrados y abiertos. En los primeros no se permite que los pacientes modifiquen su exposición, y el tiempo de seguimiento es fijo. Se utilizan poblaciones estáticas. Su medida de frecuencia es la incidencia acumulada (número de casos nuevos dividido por la población de partida que genera los casos). En cambio los estudios de cohorte abiertos utilizan poblaciones dinámicas (las que naturalmente existen), en las que los sujetos pueden modificar su exposición (un mismo sujeto puede contribuir a los periodos de exposición y a los de no exposición) y el tiempo de seguimiento es variable. Su medida de frecuencia es la tasa de incidencia (número de casos nuevos dividido por la sumatoria de los periodos de observación de cada uno de los sujetos). (2)

Los estudios de cohorte permiten estimar en forma directa tanto medidas de asociación (riesgo relativo) como de frecuencia (riesgo absoluto). También es posible estimar el riesgo atribuible (diferencia de incidencias de expuestos y no expuestos), medida que tiene gran interés desde el punto de vista de la salud pública. ²

7.8.6 ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES:

En este tipo de estudios, se puede identificar una enfermedad o el efecto indeseable de interés "casos" y simultáneamente identifican otra población sin el evento/efecto adverso "controles", luego cada población que se distingue por la presencia o ausencia del evento adverso es investigada sobre la exposición previa al medicamento, y se compara la frecuencia del uso del medicamento en uno y otro grupo. Éste método fue el empleado para descubrir la relación entre la Talidomida y la focomelia¹.

7.8.7 ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIO:

Es un estudio prospectivo que intenta comparar el efecto y el valor de una o más intervenciones en seres humanos con una condición médica. La intervención se realiza sobre un grupo de individuos que padecen una enfermedad y mediante un proceso al azar se decide quienes constituirán el grupo control recibiendo otra o ninguna intervención¹.

El ensayo clínico controlado es el único diseño de investigación capaz de comprobar hipótesis causales.

8. ¿CÓMO PUEDE PREVENIR EL REPORTE VOLUNTARIO EL DESARROLLO DE TRAGEDIAS MÉDICAS?

El reporte espontáneo ayuda a prevenir la morbi-mortalidad por medicamentos. Algunos medicamentos han sido retirados del mercado debido al reporte voluntario de eventos adversos (cuadro 1)²⁶.

8.1 EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS RETIRADOS DEL MERCADO COMO RESULTADO DEL REPORTE ESPONTÁNEO

MEDICAMENTOS RETIRADOS DEL MERCADO COMO RESULTADO DEL REPORTE ESPONTÁNEO			
DCI (nombre de marca)	Razón de retirada	Año de la comercialización	Año del retiro
Bromfenac (Duract ®)	Efecto hepatotóxico grave	1997	1998
Encainide (Enkaid ®)	Mortalidad excesiva	1987	1991
Flosequinan (Manoplax ®)	Mortalidad excesiva	1992	1993
Temafloxacin (Omniflox ®)	Anemia Hemolítica	1992	1992
Benoxaprofen (Oraflex ®)	Necrosis del Hígado	1982	1982
Mibefradil (Posicor ®)	Interacción de múltiples medicamentos	1997	1998
Terfenadine (Seldane ®)	Arritmia Cardíaca Fatal	1985	1998

Tabla 1. Medicamentos retirados del Mercado debido a reportes espontáneos.²⁶

El reporte voluntario también puede influir en la información de seguridad de muchos productos farmacéuticos altamente efectivos: posibles nuevas reacciones adversas, contraindicaciones, dosificación, etc.

8.2 EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS CON MODIFICACIONES EN LA ETIQUETA (RESTRICCIONES DE SU USO)

Ciclofosfamida – Ha estado en el mercado por muchos años en varios países. En Enero de 2001 se incluyeron nuevas reacciones adversas en la información de seguridad: Síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica que no habían sido incluidas en el PDR (Physician Desk Reference) de 1995.

Losartan – Se comercializa en USA desde 1995. Algunas nuevas reacciones han sido descubiertas desde su lanzamiento y han sido incluidas en el PDR: Vasculitis, Púrpura alérgica (incl. Púrpura de Henoch-Schönlein), Shock anafiláctico, reacciones anafilactoides.

Levofloxacin – Fue lanzada en USA EN 1997. En Febrero del 2000 se incluyó en la información de seguridad el término “torsade de pointes”, o **torsades** el cual, es un término Francés que significa *puntas retorcidas*. Lo describió François Dessertenne en 1966 y se refiere a una taquicardia ventricular específica que muestra distintas características en el electrocardiograma (ECG).

8.3 NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

La notificación de los eventos adversos en los estudios clínicos es de gran importancia ya que de esto depende que el medicamento demuestre su seguridad y eficacia y su posterior venta en el mercado.

Dentro del formato de reporte de eventos adversos, se debe incluir la clave, título del estudio y número de paciente⁴.

Los síntomas deben documentarse aun cuando no se ha establecido el diagnóstico definitivo o cuando el médico tenga dudas. Cuando posteriormente se establezca el diagnóstico, este se registrará como seguimiento del evento adverso reportado inicialmente⁴.

Los episodios de una enfermedad crónica concomitante no deben definirse como un evento adverso si la severidad o frecuencia continua sin cambios desde la basal, de acuerdo con lo descrito en la historia médica a menos que existiera algún deterioro (cambio en la frecuencia o severidad de la enfermedad) durante el estudio, esto debe documentarse como un evento adverso⁴.

8.4 ELEMENTOS MÍNIMOS PARA EL REPORTE DE UN EVENTO ADVERSO

Al reportar un evento adverso, se necesita de

Un NOTIFICADOR identificable

Un PACIENTE (el cual presento un Evento Adverso)

Un MEDICAMENTO (el cual puede ser el causante o no del evento adverso)

Los datos mínimos necesarios para reportar de manera inicial un evento son:

- Iniciales del paciente: iniciales del apellido paterno, materno y estrictamente del primer nombre.
- Datos del producto bajo investigación.
- Fuente de reporte identificable.
- Evento reportado y desenlace del mismo (si se conoce) ^(3,4).

La notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la cuantificación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa (patología farmacológica) son los medios más rápidos para generar

hipótesis de relaciones causales entre la administración de un medicamento y la aparición de un determinado evento adverso¹.

La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico, permite generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población¹.

8.5 REPORTE DE SOSPECHAS DE RAM

La notificación de las sospechas de las reacciones adversas, se llevará a cabo:

- Durante la atención médica.
- En los estudios clínicos.
- En los estudios de Farmacovigilancia intensiva.
- En las campañas de vacunación³.

La sospecha de RAM, se debe reportar:

- A la Unidad de Farmacovigilancia hospitalaria
- Al Centro Nacional de Farmacovigilancia
- Al Centro Estatal de Farmacovigilancia
- Al laboratorio productor del medicamento

8.6 LINEAMIENTOS PARA EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Las notificaciones de las sospechas de RAM deberán llevarse a cabo en los siguientes periodos:

8.6.1 En los estudios clínicos.

Las reacciones adversas graves (serias) o letales que ocurren en investigaciones clínicas deben ser reportadas inmediatamente. Las autoridades regulatorias deben ser notificadas por escrito (incluso por fax o correo electrónico) tan pronto sea posible durante los siete días naturales después del primer conocimiento por parte del patrocinador,

seguido de un informe tan completo como sea posible durante ocho días naturales adicionales³.

Las reacciones adversas leves o moderadas esperadas e inesperadas, deben notificarse con el resumen final del estudio que incluya todos los sitios de investigación³.

Los reportes de seguridad internacionales de estudios clínicos deben enviarse al CNFV con el producto en investigación a partir del momento de la aprobación del centro de investigación y hasta el cierre del estudio en México cada seis meses³.

En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de las reacciones adversas durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Química Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen el estudio³.

Deberá realizarse seguimiento de casos en las siguientes situaciones:

- Si se presenta un embarazo durante el desarrollo del estudio, se dará seguimiento durante todo el embarazo hasta que nazca el producto y hasta que cumpla un año de edad el mismo⁴.
- En el caso de que la paciente durante el estudio se encuentre en periodo de lactancia. Si el medicamento es secretado por esta vía⁴.

8.6.2 En la atención médica

Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deben ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso, cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deben ser reportadas inmediatamente³.

Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, deben de reportarse en un periodo de treinta días naturales después de su identificación³.

Los usuarios de los medicamentos pueden notificar directamente las sospechas de reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio que dispongan³.

La calidad y la veracidad de la información proporcionada en el reporte, permitirá evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la RA/EA, y por consiguiente, analizar de manera objetiva cada reporte.³³

8.7 FUSIÓN DE REGISTROS CLÍNICOS

Todos los informes sobre acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población conjuntamente con los tratamientos recibidos, se recogen en una gran base de datos.¹

Aprender de la experiencia es propósito fundamental de todo sistema de notificación. La notificación por sí misma no mejora la seguridad; es la respuesta a las notificaciones la que producirá cambios positivos. Lo importante es que un sistema de Farmacovigilancia produzca una respuesta útil que el destinatario perciba, y que no solo justifique los recursos gastados en notificar, sino que motive a las personas y a las instituciones que deben notificar. Estos procedimientos promueven distintas formas de aprendizaje y de mejoramiento de la seguridad, al generar alertas, difundir experiencias, analizar tendencias de riesgo y perfeccionar el funcionamiento de los sistemas.²

9. MARCO REGULATORIO EN MEXICO

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos en el año de 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la

implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. De la misma manera se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales¹.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia empieza a formar parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) a partir del año 2001. La COFEPRIS se encarga de recibir informes de detección de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos¹.

Las instituciones, profesionales de la salud, titulares del registro sanitario, unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos y que se encuentran dentro de territorio nacional están obligados a notificar cualquier sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia^{1,3}.

La principal función del Centro Nacional de Farmacovigilancia es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la industria químico-farmacéutica. Este centro le informa a la COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de reacciones adversas en Uppsala Suecia. ¹

La efectividad de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud, los cuales son los más idóneos para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Todos los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos,

enfermeras, odontólogos, etc.) deben informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional. ²

Deben participar todos los sectores involucrados en la atención de salud: hospitales públicos y privados, salas de primeros auxilios, dispensarios y clínicas, consultorios, farmacias y lugares de vacunación.²

Entre las funciones de los profesionales se encuentran las siguientes:

- Notificar todas las sospechas de reacción adversa grave o inesperada y todas las derivadas de medicamentos de reciente comercialización, así como problemas relacionados con el uso de medicamentos.
- Enviar la información lo antes posible al centro local o nacional correspondiente, mediante la tarjeta amarilla de notificación espontánea utilizada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento si fuera necesario.
- Cooperar con los responsables técnicos del sistema nacional de Farmacovigilancia, proporcionando los documentos fuente que se necesiten, para ampliar o completar la información de la notificación del caso de reacción adversa sospechado.
- Mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- Colaborar con los responsables de Farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro, aportando la información que estos les soliciten tras conocer la existencia de una reacción adversa en un paciente que ha utilizado el medicamento. ²

En caso de que sea directamente el que notifica la reacción adversa al centro nacional o local, es útil contemplar la posibilidad de contactar a su médico para ampliar la información y verificar los datos.²

El laboratorio farmacéutico titular o fabricante del registro de comercialización es el responsable legal de la seguridad de sus medicamentos. Por lo tanto debe asegurar que las sospechas de reacciones adversas a los productos que elabora sean notificadas a la autoridad nacional competente. Así mismo, debe establecer un sistema de vigilancia adecuado que le permita asumir las responsabilidades y obligaciones relacionadas con los medicamentos que tiene autorizados en el mercado, y asegurar la adopción de las medidas oportunas, cuando sea necesario.²

La participación de los profesionales de la salud al reportar reacciones adversas es de gran importancia. Ayuda a prevenir daños y salvar vidas.

9.1 MARCO JURIDÍCO DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MEXICO APLICACIÓN DE NORMAS MEXICANAS

La regulación vigente relacionada con la Farmacovigilancia se presenta en:

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en los Artículos:

- Art. 58, fracción V bis de la **Ley General de Salud (LGS)**.

El artículo 58 fracción V bis de la Ley General de Salud, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 7 de mayo de 1997.

- "Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos"¹².

- **Art. 38, Reglamento de Insumos para la Salud (RIS).**

El artículo 38 del Reglamento de Insumos para la Salud, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 4 de febrero de 1998.

“Las reacciones adversas de los medicamentos u otros Insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los Insumos”^{12,23}.

Art. 131 del Reglamento de Insumos para la salud

Reglamento de la COFEPRIS

El artículo 131 del Reglamento de insumos para la Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 4 de febrero de 1998.

- “Podrán importar insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y Farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos en la norma correspondiente.”

9.2 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002 INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.

Esta NOM, fue publicada el 15 de Noviembre de 2004 en el Diario Oficial de la Federación y entró en vigor el 15 de Enero de 2005.

LOS SIGUIENTES INCISOS DE LA NOM 220 SON LOS MÁS RELEVANTES PARA ESTUDIOS CLINICOS

1.1 Objetivo

- Esta Norma Oficial Mexicana establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia.

1.2 Campo de aplicación

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos

y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.³

- **2.1.5 Centro Nacional de Farmacovigilancia**, al organismo de Farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de Farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- **2.1.7 Evento adverso/experiencia adversa**, a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.
- **2.1.14 Medicamento**, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales,

electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

- **2.1.17 Profesionales de la Salud**, a los profesionistas con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.
- **2.1.23 Unidad de Farmacovigilancia**, a la entidad dedicada al desarrollo de actividades de Farmacovigilancia tales como son: el CNFV, los Centros Estatales e Institucionales y las áreas responsables de la seguridad de los medicamentos de las empresas farmacéuticas.

4. Disposiciones generales

4.1 El CNFV será el responsable de establecer las políticas, programas y procedimientos en materia de Farmacovigilancia.

4.5 Los profesionales de la salud tienen el deber de comunicar a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia, titulares del registro o comercializadores, las sospechas de reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos.

4.8 Todas las actividades de Farmacovigilancia deben ser notificadas al CNFV.

5. Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos

- **5.1** Los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas.
- **5.2** La notificación de las sospechas de las reacciones adversas se llevará a cabo:
 - **5.2.1** Durante la atención médica.

- **5.2.2** En los estudios clínicos.
- **5.2.3** En los estudios de Farmacovigilancia intensiva.
- **5.2.4** En las campañas de vacunación.
- **5.3** En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de las reacciones adversas durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen el estudio.

6.2 De los hospitales y clínicas.

- **6.2.1** Contar con un comité o unidad de Farmacovigilancia que realice las siguientes actividades:
 - **6.2.1.1** Fomentar la notificación.
 - **6.2.1.2** Registrar y recopilar las sospechas de reacciones adversas que se presenten.
 - **6.2.1.3** Enviar las notificaciones a cualquiera de las unidades de Farmacovigilancia.
 - **6.2.1.4** Participar en los estudios de Farmacovigilancia intensiva.

6.3 De los comercializadores de medicamentos.

- **6.3.1** Al tener conocimiento de una sospecha de reacción adversa o evento adverso, los establecimientos indicados en el numeral anterior deberán notificarlo a una unidad de Farmacovigilancia.

6.4 De las unidades para la investigación clínica, incluyendo terceros autorizados para estudios de bioequivalencia.

- **6.4.1** Notificar al CNFV las sospechas de RAM que se presenten durante el estudio, en los tiempos establecidos en el numeral 5.5.
- **6.4.2** Colaborar con las unidades de Farmacovigilancia.

9.3 ANTEPROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-220-SSA1-2011

La Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER) emitió el dictamen final del anteproyecto remitido por la Secretaría de Salud (SSA), Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2011, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia (modifica a la NOM-220-SSA1-2002, publicada el 15 de noviembre de 2004).

El dictamen al documento remitido por la Secretaría de Salud, detalla que de implementarlo mejorará el marco regulatorio actual, con beneficios al Sistema Nacional de Salud y a la población en general al generar ahorros económicos, diferenciar estudios clínicos y proveer información para una adecuada prescripción y uso de medicamentos.

El órgano regulador detalla en un comunicado que la propuesta, que modifica a la NOM vigente desde noviembre de 2004, generaría ahorro de 50 por ciento en gastos motivados por Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM), tanto del sector público como del privado.

Asimismo, se incorporará la precisión de contenidos y tiempos de los diversos instrumentos específicos para la Farmacovigilancia: informes, reportes, estudios y planes, así como también para la correspondiente a medicamentos biotecnológicos.

De acuerdo con la SSA, los objetivos del anteproyecto son mejorar los mecanismos de notificación diferenciando entre estudios clínicos fase I a III y estudios clínicos fase IV, incorporar consideraciones para estudios post-comercialización temprana y la precisión en reportes de seguridad de estudios clínicos fase IV y estudios de post-comercialización.

En su propuesta la SSA considera fundamental que la autoridad sanitaria cuente con un Sistema Nacional de Salud (SNS) sólido que permita regular, vigilar el desarrollo y observar la calidad de los

medicamentos, así como también fortalecer los esquemas que permitan informar oportunamente sobre los efectos perjudiciales que puedan tener éstos, para atender a los pacientes de forma adecuada.

Para ello toma la observación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que señala las reacciones adversas a los medicamentos entre las 10 causas principales de defunción en todo el mundo y que pueden ser evitables en la mayoría de los casos.

- Se pretende evitar más del 50% de las reacciones adversas causadas por medicamentos.
- Con la regulación se generaría un ahorro de \$424,897,094.37 pesos al sector público.

La SSA menciona que al menos el 60% de las RAM pudieran ser evitables si se cuenta con la existencia de mecanismos para normar y vigilar la calidad, seguridad y eficiencia del medicamento, así como también por proveer información técnica y científica para la prescripción y uso adecuado éstos.

La COFEMER considera que la implementación del anteproyecto mejorará el marco regulatorio actual de la Farmacovigilancia, brindando diversos beneficios al SNS, así como a la población en general.³¹

10. CONCLUSIONES

Después de realizar una investigación bibliohemerográfica y electrónica sobre la Farmacovigilancia y su aplicación en los estudios clínicos, se puede concluir que la Farmacovigilancia es de suma importancia en el desarrollo de un estudio clínico, ya que todo medicamento encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino.

Se encontró también, por qué es tan necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad (sobre todo si aún no están descritos), se notifique, se analice el episodio y se comunique adecuadamente su importancia a un público que sepa cómo interpretar la información.

Todos los medicamentos tienen un beneficio, pero también un riesgo, el cual es posible minimizar velando por un uso racional, seguro y eficaz, considerando también las preocupaciones y expectativas del paciente, en el momento de prescribir un medicamento.

Se concluye también que es de suma importancia:

- Promover, mejorar y mantener la confianza médico-paciente, con la finalidad de se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de medicamentos, teniendo una comunicación adecuada y efectiva.
- La capacitación continua de los profesionales de la salud para que comprendan los riesgos que pueden tener los medicamentos que prescriben.
- El comunicar a las autoridades regulatorias oportunamente los eventos adversos de un medicamento, tanto en los estudios clínicos como cuando el medicamento ya está comercializado.

11. BIBLIOGRAFIA.

1 - Paola Andrea Gil García, Alicia AmellMenco, Dr. Rubén Darío Manrique Hernández, Medellín, Mayo, 2008, LA FARMACOVIGILANCIA: ASPECTOS GENERALES Y METODOLOGICOS,

2.- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, 2010, Washington, DC, Diciembre del 2010

3.- Norma Oficial Mexicana NOM-220- SSA1 -2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de Noviembre del 2004

4.- Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Eventos Adversos en Investigación Clínica, 2010.

5.- Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia, Octubre 2000.

6.-Organización Panamericana de la Salud, Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, 2005.

7.- Tesis, Farmacovigilancia, Revisión Bibliográfica y Actualización, 2010, Marcela Flores Casas.

8. - Guideline for Good Clinical Practice, ICH Harmonised Tripartite Guide.

http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/handbook_sectionsix.pdf (Consulta 26-Jun-2011)

9. - Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos, Octubre 2008.
- 10.- Assessment of the Functioning of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Public Consultation Paper.
- 11.-<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0001-7310%2811%2900194-3.pdf> (Consulta 27-Jun-2011)
- 12.www.farmacovigilancia.org.mx/pgmdownload_media.php?name=1.1.HISTORIA_DE_LA_FVG-VENTURA.pdf (Consulta 27-Jun-2011)
- 13.- Alesso L., Farmacovigilancia, Hacia Una Mayor Seguridad en el Uso de Medicamento, Argentina, 2007
- 14.- Faus D. M. J., Amariles P. Martínez M. F., Atención Farmacéutica, Conceptos, procesos y casos prácticos, Ergon, 2008.
- 15.- Sierra X, Ética e investigación médica en humanos: perspectiva histórica. Actas Dermosifiliogr. 2011
- 16.- www.cofepris.gob.mx (Consulta 08-Agosto -2011)
- 17.-<http://www.fda.gov/AboutFDA/EnEspañol/default.htm> (Consulta 30-Jun-2011)
- 18.-The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre <http://www.who-umc.org> (Consulta 30-Jun-2011)
- 19.- Clinical Research Resources, LLC, Regulaciones seleccionadas de la FDA y directrices de la ICH sobre los Estudios Clínicos para la aprobación de Fármacos en EEUU, Abril 2010.

- 20.- Naranjo CA, Busto U, EM de los vendedores, y otros (1981). "Un método para estimar la probabilidad de las reacciones adversas de la droga". Clin. Pharmacol.
- 21.- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266376.htm> (Consulta 24-Oct-2011)
- 22.-<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266690.htm>,
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm> (Consulta 24-Oct-2011)
- 23.<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm106196.htm> (Consulta24-Oct-2011)
- 24.-<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/ucm079494.htm>
(Consulta 05-Dic-2011)
- 25.-<http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf> (Consulta16 Enero 2012)
- 26.- *Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA. 1998 Apr 15; 279(15):1200-5.
27. - "Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action." WHO 2002
28. - Lepakhin, et al. Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. WHO, Geneva 2002.
- 29.<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Mymedicine/Clinicaltrials/index.htm> (Consulta 7-Jul-2011)
- 30.http://bioetica.udesarrollo.cl/html/documentos_casos_emblematicos_tuskegee.html (Consulta-11-Marzo-2012)

31.- http://www.cofemer.gob.mx/noticia.aspx?not_id=436 (Consulta 27-Enero-2012)

32.-http://207.248.177.30/expediente/v99/_COFEME.12.0223.pdf.
(Consulta 27-Enero-2012)

33.http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/pyp/farmaco/GUIA_ESP_ONT.pdf (Consulta 27-Enero-2012)

ANEXO I. FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE REPORTE DE EVENTO ADVERSO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA. ⁽⁴⁾

1. DATOS DEL PACIENTE																																					
Iniciales del paciente			Fecha de nacimiento							Edad		Sexo		Estatura (cm)		Peso (kg)		Inicio del evento					Fin del evento														
ap. pat.	ap. mat.	nombre(s)	d	d	m	m	a	a	a	a	a	X	años	fem.	masc	1	5	4	d	d	m	m	a	a	a	a	d	d	m	m	a	a	a	a			
J	A	B	0	8	0	C	T	1	9	2	8	7	7		X	masc	1	5	4	1	4	F	E	B	2	0	0	5	1	8	F	E	B	2	0	0	5

2. DATOS DEL ESTUDIO			
Título abreviado del estudio: Estudio CREST			
No. del estudio:	BFC4505	No. del investigador (opcional):	005
No. del paciente:	015		

3. DATOS DEL EVENTO ADVERSO		
DESCRIPCIÓN CRONOLÓGICA DE(L) (LOS) EVENTO(S) ADVERSO(S) (Inolugando los datos relevantes de exploración física) (usar hojas adicionales en caso necesario)		
Diagnóstico/síndrome del evento adverso METRORRAGIA		
Signos o síntomas componentes del evento adverso (si aplica)		
1	2	3
Cuadro clínico de presentación:		
Título completo del estudio:		
<p>Paciente femenina de 64 años de edad. Historia de sangrado uterino disfuncional. La paciente presentó metrorragia el 20 de mayo del 2005, razón por la cual fue hospitalizada el 4 de Julio del 2005. El medicamento del estudio y aspirina fueron suspendidos en forma definitiva. El sangrado fue controlado el 10 de Julio del 2005 y la paciente recibió la transfusión de un paquete globular. La paciente fue dada de alta del hospital el 11 de julio del 2005, se prescribió terapia con progesterona (la dosis y las fechas de tratamiento no fueron proporcionadas). El investigador principal concluyó que el evento adverso no está relacionado con el medicamento del estudio.</p>		
EL EVENTO ADVERSO DESCRITO ES		SELECCIONE EL(LOS) CRITERIO(S) DE SERIEDAD (GRAVEDAD)
<input type="checkbox"/> no serio (no grave)*	<input type="checkbox"/> - Puso en peligro la vida	<input type="checkbox"/> - Anomalia malformación congénita
*Reportar sólo excepcionalmente EN ESTE FORMATO	<input checked="" type="checkbox"/> - Requirió/prolongó la hospitalización del paciente	<input type="checkbox"/> - Medicamento importante
<input checked="" type="checkbox"/> SERIO (GRAVE)	<input type="checkbox"/> - Causó incapacidad/discapacidad permanente o significativa	<input type="checkbox"/> - El paciente murió

4. INFORMACIÓN DEL (DE LOS) FÁRMACO(S) SOSPECHOSO(S) (usar hojas adicionales en caso necesario)																							
Fármaco 1	Forma farmacéutica	Dosis / frecuencia	Vía de admón.	Administración																			
				Fecha de inicio			Fecha de término			No suspendido	Motivo de prescripción												
				d	d	m	m	a	a	d	d	m	m	a	a								
				0	3	N	o	V	2	0	0	3	0	4	J	u	l	2	0	0	5		Isquemia
Nombre genérico (fármaco 1)				Laboratorio farmacéutico							Lote	Fecha de caducidad											
XXXX	tabs	75 mg/día	Oral	XYZ							ABX-0021	d	d	m	m	a	a						
Nombre comercial o clave												0	1	A	B	R	2	0	0	6			
YYYY																							
NATURALEZA DEL FÁRMACO																							
<input type="checkbox"/>	no se ha roto el pegamiento			<input type="checkbox"/>	se rompió el pegamiento:			<input type="checkbox"/>	estudio abierto:														
<input checked="" type="checkbox"/>	fármaco en estudio			<input type="checkbox"/>	comparador activo			<input type="checkbox"/>	comparador inactivo (placebo)														

5. FARMACOTERAPIA CONCOMITA (usar hojas adicionales en caso necesario)

Nombre genérico Nombre comercial	Forma farmacéutica	Dosis / frecuencia	Vía de admón.	Administración												Motivo de prescripción					
				Fecha de inicio						Fecha de término							No resp.				
				d	d	m	m	a	a	a	a	d	d	m	m	a	a	a	a		
CAPTOPRIL	TabS	75 mg	Oral	?	?	?	?	?	?	?	?									<input checked="" type="checkbox"/>	Hipertensión
¿?@				/DIA																	
GLIBENCLAMIDA	TABS	10 mg/día	Oral	?	?	?	?	?	?	?	?									<input checked="" type="checkbox"/>	Diabetes mellitus
¿?@																					

6. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

Historia de sangrado uterino disfuncional. Diabetes mellitus. Hipertensión

7. DATOS RELEVANTES DE PRUEBAS AUXILIARES DIAGNÓSTICAS

Prueba	Fecha de realización o toma de muestra						Resultado			
	d	d	m	m	a	a				
Hemoglobina	0	8	J	u	l	2	0	0	5	8.1 g/dL
Hematocrito	0	8	J	u	l	2	0	0	5	24%

8. EVOLUCIÓN DEL EVENTO ADVERSO

<input checked="" type="checkbox"/> Recuperación completa	<input type="checkbox"/> No recuperado	<input type="checkbox"/> Muerte
<input type="checkbox"/> Recuperación parcial	<input type="checkbox"/> Presente en el momento del reporte	Causa
<input type="checkbox"/> Recuperación con secuelas	<input type="checkbox"/> Desconocida	

9. MEDIDAS TOMADAS

EN CONSECUENCIA A LA APARICIÓN DEL EVENTO ADVERSO:

el fármaco sospechoso.	<input checked="" type="checkbox"/> se retiró	<input type="checkbox"/> se disminuyó la dosis ¿a cuánto?	<input type="checkbox"/> se dejó igual
la reacción adversa:	<input type="checkbox"/> mejoró	<input checked="" type="checkbox"/> desapareció	<input type="checkbox"/> no se modificó
¿Reapareció la reacción adversa al	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no se sabe	
readministrar el medicamento sospechoso?	<input type="checkbox"/> no	<input checked="" type="checkbox"/> no aplica	
¿El paciente ha presentado reacciones similares con este u	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> ¿a cuál(es)?	
otros medicamentos en el pasado?	<input type="checkbox"/> no	<input checked="" type="checkbox"/> no se sabe	

10. RELACIÓN CAUSAL DE (LOS) FÁRMACO(S) CON EL EVENTO ADVERSO, A CRITERIO DEL EMI

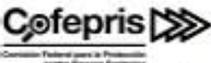
<input type="checkbox"/>	Probablemente relacionado	<input checked="" type="checkbox"/>	Probablemente no relacionado
independientemente de la relación causal anotada, marque qué otra explicación pudiera tener el evento adverso (si procede):			
<input type="checkbox"/>	Enfermedad subyacente, motivo del estudio		
<input checked="" type="checkbox"/>	Enfermedad concomitante		
<input type="checkbox"/>	Consecuencia(s) del (de los) procedimiento(s) del estudio		
<input type="checkbox"/>	Otra causa (explicar): _____		

11. PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

Notificador inicial		Nombre y dirección del profesional o persona que notifica (Incluir nombre del sitio de investigación):	
<input checked="" type="checkbox"/> Investigador del estudio		Dr. Samuel Gómez. Privada Chocolate, No. 23, Col. Nube. Oaxaca	
<input type="checkbox"/> Médico relacionado con el estudio		México, C.P. 0002	
<input type="checkbox"/> Otro		Teléfono: <input type="text" value="019510000000"/>	Fax: <input type="text" value="1951000055"/>
(especificar) _____		Correo electrónico: <input type="text" value="samigo@yahoo.com.mx"/>	
		¿Informó de esta reacción al laboratorio farmacéutico?	
		<input checked="" type="checkbox"/> sí	
		<input type="checkbox"/> no	
		Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico que comercializa el (los) medicamento(s):	

Para informes del laboratorio farmacéutico:			
Fecha de recepción en el laboratorio		Nombre de la persona responsable del reporte en el laboratorio farmacéutico:	
d	d	m	m
a	a	a	a
1	1	J	u
1	2	0	5
		Teléfono:	Fax:
		Correo electrónico: _____	
TIPO DE INFORME		ORIGEN	
<input checked="" type="checkbox"/>	Inicial	<input type="checkbox"/>	Asistencia extrahospitalaria
<input type="checkbox"/>	Seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/>	Hospital
<input type="checkbox"/>	Final	<input type="checkbox"/>	Otro* *especificar: _____

ANEXO II. FORMATO DE AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS. (4)

 Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios <small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>		 SALUD																
AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS																		
Nº. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRI)		NO. RUPA																
<p>ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA</p>																		
1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:																		
Nº. DE NOTIFICACIÓN [Código de país]		Nº. DE NOTIFICACIÓN [Código]																
Nº. DE NOTIFICACIÓN [Código de país]		Nº. DE NOTIFICACIÓN [Código de país]																
2 DATOS DEL PACIENTE:																		
INICIALES DEL PACIENTE		FECHA DE NACIMIENTO																
		<table border="1"> <tr> <th colspan="3">EDAD</th> <th colspan="2">SEXO</th> <th>ESTATURA [cm]</th> <th>PESO [kg]</th> </tr> <tr> <td>AÑO</td> <td>MES</td> <td>DÍA</td> <td>AÑOS</td> <td>MES</td> <td><input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		EDAD			SEXO		ESTATURA [cm]	PESO [kg]	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		
EDAD			SEXO		ESTATURA [cm]	PESO [kg]												
AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M													
3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:																		
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		<table border="1"> <tr> <th>DÍA</th> <th>MES</th> <th>AÑO</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		DÍA	MES	AÑO												
DÍA	MES	AÑO																
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)																		
CONSECUENCIAS DEL EVENTO																		
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE																
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO																	
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO																	
4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:																		
NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACIÓN DISTINTIVA																
LABORATORIO PRODUCTOR																		
NÚMERO DE LOTE		FECHA DE CADUCIDAD																
DOSIS																		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN		FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN																
		<table border="1"> <tr> <th colspan="2">INICIO</th> <th colspan="2">TÉRMINO</th> </tr> <tr> <td>DÍA</td> <td>MES</td> <td>AÑO</td> <td>DÍA</td> <td>MES</td> <td>AÑO</td> </tr> </table>		INICIO		TÉRMINO		DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO					
INICIO		TÉRMINO																
DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO													
MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN																		
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO															
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO															
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO															
¿CUÁNTO?																		
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO															
¿CUÁL?																		
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO															
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO															
		<input type="checkbox"/> NO SABE	<input type="checkbox"/> NO SABE															
5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:																		
MEDICAMENTO		DOSE																
VÍA DE ADMINISTRACIÓN		FECHAS																
		<table border="1"> <tr> <th colspan="2">INICIO</th> <th colspan="2">TÉRMINO</th> </tr> <tr> <td>DÍA</td> <td>MES</td> <td>AÑO</td> <td>DÍA</td> <td>MES</td> <td>AÑO</td> </tr> </table>		INICIO		TÉRMINO		DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO					
INICIO		TÉRMINO																
DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO													
MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN																		

6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA:

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

7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL)

TELÉFONO

Fecha de recepción en el laboratorio (a)

¿Informada en el período estipulado? (a)

¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b)

Día

Mes

Año

SI

NO

SI

NO

ORIGEN Y TIPO DEL INFORME

LABORATORIO PRODUCTOR

TIPO DE INFORME:

INICIAL

SEGUIMIENTO

ESTUDIO

ORIGEN:

PROFESIONAL DE LA SALUD

PACIENTE

ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA

HOSPITAL

PROFESIONAL

TIPO DE INFORME:

INICIAL

SEGUIMIENTO

ORIGEN:

HOSPITAL

ATENCIÓN EXTRAHOSPITALARIA

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR.

(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.

LOS DATOS ANTERIORES PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLO PÚBLICO?

SI

NO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-396-2466 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2290, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-633-9950 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVÍE AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

ANEXO III. INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS. ⁽¹⁶⁾

INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

R.U.P.A.: Registro Único de Personas Acreditadas (RUFA), es la interconexión y sistematización informática de los Registros de Personas Acreditadas, que son una inscripción que permite a los particulares (personas físicas y morales) la realización de trámites ante dependencias y organismos descentralizados, a través de un número de identificación único basado en el Registro Federal de Contribuyentes. El RUPA, tiene por objetivo integrar la información gubernamental sobre la constitución y funcionamiento de las empresas. Se entrega una sola vez los documentos correspondientes y se recibe un solo número de registro que sirve para distintos trámites en todas las dependencias del Gobierno Federal. El cual podrá solicitar en la página <http://www.rupa.gob.mx> en donde encontrara toda la información necesaria para realizar este trámite.

1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:

2 DATOS DEL PACIENTE:

Iniciales del paciente	Indicar la primer letra del nombre correspondiente al paciente (Iniciar con apellido paterno, materno y nombre)
Fecha de nacimiento	Indicar año, mes y día.
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.
Sexo	Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
Estatura	Indicar la estatura del paciente en cm.
Peso	Indicar el peso del paciente en Kg.

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

Inicio de la reacción	Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
Descripción sospecha de reacción adversa	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. Se deberá incluir lo(s) medicamento(s) utilizados para tratar la reacción adversa.
Consecuencias del evento	Marcar con una "X" el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

Inicio de la reacción	Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
Descripción sospecha de reacción adversa	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. Se deberá incluir lo(s) medicamento(s) utilizados para tratar la reacción adversa.
Consecuencias del evento	Marcar con una "X" el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:

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. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento.

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Indicar el motivo de la prescripción.

6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA:

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

7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:

Nombre y dirección del Informante (laboratorio productor o Profesional).

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

de que el informante sea un profesional, indicar datos de este, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de estudio clínico a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

Evento no serio de estudio clínico al final del estudio.

Aviso espontáneo serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la detección.

Aviso espontáneo de sospecha no serio, a más tardar 30 días hábiles posteriores a la detección.

Conforme a la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, los datos o anexos pueden contener información confidencial, usted deberá indicar si está de acuerdo en hacerlos públicos.

ANEXO IV. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM. ⁽²⁰⁾

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

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:
 La RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.
 Fuente: MSH (1996)