



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA

“PROPUESTA METODOLÓGICA PARA LA GENERACIÓN DE
SEÑALES DE ALERTA DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA”

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA

P R E S E N T A :
MIREYA SALINAS CABALLERO

PACHUCA DE SOTO, HGO.

NOVIEMBRE DEL 2007

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	2
II.1 Generalidades	2
II.2 Historia Mundial de la Farmacovigilancia	7
II.3 Farmacovigilancia en México	8
II.4 Farmacovigilancia en el Estado de Hidalgo	9
III. JUSTIFICACIÓN	11
IV. OBJETIVO GENERAL	12
V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
VI. METODOLOGÍA	12
VII. LÍNEAS BÁSICAS DE BÚSQUEDA PROPUESTAS POR LA OMS	15
VIII. DISEÑO DEL PNO PARA LA GENERACIÓN DE SEÑALES	17
IX. RESULTADOS	33
IX.1 Resultados de la aplicación del PNO para la generación de señales	35
IX 1.1 RAM-FRI	35
IX 1.2 RAM-GRA	39
IX 1.3 RAM-E.C	44
IX 1.4 RAM-GLOBAL	50
X DISCUSIÓN DE RESULTADOS	54
XI CONCLUSIONES	58
XII RECOMENDACIONES	59
XIII BIBLIOGRAFÍA	60
XIV ANEXOS	64
XV GLOSARIO DE TÉRMINOS	68

LISTA DE TABLAS

TABLAS	Pág.
Tabla 1: Consulta General de Etanercept	36
TABLA 2: Relaciones Adversas Graves Etanercept	37
TABLA 3: Reacciones Adversas Hematológicas Etanercept	38
TABLA 4: Consulta General Celecoxib	40
TABLA 5: Reacciones Adversas Graves Celecoxib	42
TABLA 6: Reacciones adversas Cardiovasculares Celecoxib	43
TABLA 7: Reacciones Adversas Ineficacia Terapéutica Meloxicam	45
TABLA 8: Reacciones Adversas Ineficacia Terapéutica Micofenolato de Mofetilo.	51

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS	Pág.
FIGURA 1: Recepción de Notificaciones por Origen	33
FIGURA 2: Notificaciones de RAM'S por Género	34
FIGURA 3: Notificaciones de RAM'S por Severidad	35
FIGURA 4: Trastornos Hematológicos Relacionados con Etanercept	38
FIGURA 5: Reacciones Adversas Ineficacia Terapéutica Meloxicam	45
FIGURA 6: Ineficacia Terapéutica por Género Meloxicam	49
FIGURA 7: Reacciones Adversas Ineficacia Terapéutica Micofenolato de Mofetilo	53

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA

ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
CE	Centro Estatal
CEMAR	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
CI	Centros institucionales
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
EC	Estudio Clínico
EMEA	Unión Europea y la Agencia Española del Medicamento en España
FDA	Food and Drug Administration
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INVIMA	Instituto de Vigilancia de Medicamentos, Alimentos y tecnología
IQF	Industria Químico Farmacéutica
ISSSTE	Instituto de Seguridad y servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
PS	Profesional de la Salud
RAM's	Reacciones Adversas a Medicamentos
RAM-E.C	Reacciones Adversas a Medicamentos De Estudios Clínicos
RAM-FRI	Reacciones Adversas a Medicamentos de Fármacos de Recién Introducción al Mercado
RAM-GRA	Reacciones Adversas a Medicamentos Graves

RESUMEN

Introducción

La farmacovigilancia es la actividad de la salud pública destinada a la identificación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados; por lo que la utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Lo ideal sería utilizar medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo; sin embargo, en la práctica, esto no es posible, debido a que ningún medicamento es inocuo por lo que no se considera que exista el riesgo cero.

Dentro objetivos principales del análisis de riesgos están: Generar señales de alerta sobre la seguridad de los medicamentos y garantizar que los medicamentos disponibles en el mercado sean eficaces y con un perfil de seguridad aceptable y así minimizar el riesgo.

Objetivo.

El objetivo de esta tesis fue diseñar un Procedimiento Normalizado de operación para Generar señales de alerta sobre la seguridad de los medicamentos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Metodología.

La metodología se basó principalmente en desarrollar la búsqueda de información de las cuatro líneas de acción propuestas por la OMS en la base de datos nacional.

Esta metodología se desarrollo dentro de un Procedimiento Normalizado de Operación. Debido a que el reglamento interno de la Comisión Federal para la protección Contra Riesgos Sanitarios así lo indica.

Resultados.

El procedimiento Normalizado de operación se aplicó al periodo 2005, en el cual se recibieron 7600 notificaciones de reacciones adversas, este procedimiento permitió al CNFV analizar la información de la base de datos de forma automatizada, y así detectar precozmente los posibles riesgos atribuidos a los medicamentos. Se generaron 2 probables señales de alerta (Estudios clínicos fase

IV, Análisis glotal), y aunque las otras dos líneas de búsqueda no generaron señales, aportaron información relevante al CNFV. Y pese a las limitaciones inherentes a una base de datos pequeña, la aplicación del procedimiento permitió confiar en la viabilidad de la propuesta.

I. INTRODUCCIÓN.

En la actualidad, todos los medicamentos que se autorizan para utilizarse en los seres humanos han pasado por pruebas experimentales *in vitro e in vivo* en animales y en humanos que avalan su eficacia y seguridad. En estos se clasifican y cuantifican los aspectos secundarios, se toman en cuenta en el momento de su comercialización y prescripción. ⁽¹⁾

Sin embargo, aun cuando las investigaciones previas al uso clínico se realizan en cientos o incluso en algunos miles de pacientes, estas suelen practicarse en condiciones controladas, en individuos seleccionados que son muy útiles para comparar la eficacia y precisar los efectos adversos atribuibles al producto en estudio, pero no siempre reflejan la realidad de la prescripción en enfermos con estados clínicos nutricionales diferentes, a veces complejos y con medicación concomitante, además de que con el tiempo puedan añadirse nuevas indicaciones y la dosis modificarse. ⁽²⁾

La farmacovigilancia tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización, es decir cuando el medicamento es utilizado por la población en condiciones reales, además de que contribuye a mejorar la farmacoterapia en la población y optimizar los recursos económicos tanto en el sector público como del privado. La farmacovigilancia es una especie de faro que siempre está emitiendo señales de valor para apoyar el uso racional y seguro de los medicamentos. ⁽³⁾

“Para cumplir este objetivo, la farmacovigilancia estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones, genera una señal o alerta sobre una posible reacción adversa de un medicamento, investiga dicha señal poniendo en marcha nuevos estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad, tras esta investigación evalúa toda la información disponible y finalmente, actúa tomando medidas regulatorias necesarias e informando el riesgo a los profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo”. Una señal o alerta es la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación es desconocida o esta documentada de manera incompleta. ⁽⁴⁾

El Centro Nacional de Farmacovigilancia cuenta con una Base de Datos Nacional Microsoft Office Access diseñada en el 2003, donde se encuentran capturados todos los datos sobre las sospechas de reacciones adversas que son reportadas a este centro con información desde 1997. Debido al incremento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, es necesario avanzar en la detección precoz de señales como elemento central. Evaluando y analizando dichas sospechas de manera automática y metodológica de cuyos resultados surgirán más y mejores decisiones en el ámbito sanitario. ⁽⁵⁾

II. MARCO TEÓRICO

II.1 Generalidades

La farmacoepidemiología, ha nacido a partir de una serie de actividades e intereses, surgidos de la propia evolución y adaptación de disciplinas como la epidemiología, la farmacología y la farmacia clínica, que se han relacionado al intentar dar respuesta a cuestiones que han surgido con el uso de los medicamentos ⁽⁶⁾

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacoepidemiología como: “La aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos para el estudio de los efectos benéficos, reacciones adversas, y uso racional de los medicamentos en poblaciones humanas” ^(6,7)

Los objetivos de la farmacoepidemiología son describir, explicar, controlar y predecir, los efectos y uso de las modalidades del tratamiento farmacológico, en un tiempo, espacio y población definida; así como evaluar el impacto económico y sus beneficios, en la calidad de vida del paciente ⁽⁶⁾.

La farmacoepidemiología se divide en 2 grandes ramas ⁽³⁾:

- 1) Estudios de Farmacovigilancia
- 2) Estudios de utilización de los medicamentos

La metodología de la farmacoepidemiología se aplica tanto a los estudios de utilización de medicamentos como a los estudios de farmacovigilancia y sirve para que los pacientes, los médicos que los atienden, las autoridades sanitarias y la

sociedad en general, tengan elementos de juicio sobre el beneficio y los riesgos de utilizar los medicamentos, así como para que se tomen las medidas necesarias para optimizar su uso. ⁽⁸⁾

La farmacovigilancia es la ciencia que recoge, vigila, investiga y evalúa la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes. ⁽⁹⁾

Una **reacción adversa** "*Es aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica*". ⁽⁹⁾

Esta ciencia se utiliza para generar una señal o alerta, cuantificar el riesgo y verificar la hipótesis de que el riesgo de la población expuesta al medicamento es mayor que el de la no expuesta. ⁽⁸⁾

"El ámbito y las relaciones de farmacovigilancia son complejas, la vigilancia de los medicamentos comercializados no debe limitarse a las reacciones adversas. Hay otros aspectos que pueden afectar directa o indirectamente la eficacia terapéutica de los medicamentos como: automedicación, resistencias, interacciones, contaminaciones y errores de fabricación." ⁽¹⁰⁾

Los procesos que integran la farmacovigilancia pueden agruparse desde un punto de vista operativo en dos fases. ⁽¹¹⁾

1) Análisis de riesgos:

- a) Identificación.
- b) Estimación.
- c) Evaluación.

2) Gestión de riesgos:

- a) Medidas administrativas.
- b) Comunicación del Riesgo.
- c) Estrategias de prevención.

La generación de señales se encuentra en la primera fase, que es el análisis de riesgo, puesto que identifica, estima y evalúa la seguridad de los medicamentos.

⁽¹¹⁾

“Una señal en farmacovigilancia sugiere que un medicamento está relacionado con una reacción adversa inesperada que no se cita en la ficha técnica o que puede ser más frecuente o grave que lo sugerido por los datos existentes. Habitualmente se requieren tres o más notificaciones localizadas o dispersas para que se genere una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada en la notificación.” ^(1,11)

Las señales son siempre hipótesis de trabajo y no constituyen por sí mismas una prueba de asociación causal. Una vez generada la señal es necesaria una evaluación cuidadosa y/o la conducción de estudios adicionales que incluyen metodologías de mayor nivel de complejidad y análisis estadísticos para cuantificar el riesgo. ⁽¹²⁾

El objetivo de las señales es detectar de forma rápida los problemas de seguridad de los medicamentos, con miras a garantizar un balance beneficio/riesgo de los mismos. ⁽¹¹⁾

Después de la evaluación de la señal se determina el tipo de intervenciones que permitan prevenir eventos nuevos y/o promover el uso racional de los medicamentos. ⁽¹¹⁾

Las señales o alertas pueden proceder de cualquier fuente. Al proceso de revisión de las notificaciones de sospechas de RAM para detectar problemas de seguridad se le denomina **GENERACIÓN DE SEÑALES**. Por lo tanto la generación de señales resulta de la revisión de notificaciones de reacciones adversas reportadas una vez que el medicamento obtiene el registro ⁽¹¹⁾, y pueden ser notificaciones derivadas de ⁽¹²⁾:

- ✓ **Reacciones adversas graves no documentadas.**- El término grave se refiere a que pone en peligro la vida del paciente, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa, causa malformaciones congénitas, contribuye directamente o indirectamente a la muerte del paciente ⁽¹³⁾ y al no estar en la información para prescribir autorizada podría tratarse de nuevas reacciones adversas (RAM's).

- ✓ **Estudios realizados post- registro.**- Es decir, estudios de post-comercialización, que es cualquier estudio hecho después de la autorización del fármaco para seguimiento de la utilización del mismo, estos pueden ser solicitados por la autoridad sanitaria competente (Autorización sanitaria ó Centro Nacional de Farmacovigilancia) o pueden ser realizados por iniciativa propia del titular del registro. Incluyen aquellos estudios donde el fármaco es provisto por el titular del registro y el fármaco es prescrito de manera normal en la atención médica diaria o por su uso hospitalario.⁽¹²⁾ Dichos estudios podrán ser considerados como parte de los Planes de minimización de riesgos y pueden ser los siguientes:
 - **Estudios clínicos fase IV:** Son aquellos que tienen el objeto de buscar nuevas indicaciones, nuevas rutas de administración, nuevos tratamientos, nuevas combinaciones terapéuticas, nuevas dosis, etc. Con la característica de que también se evalúa seguridad del fármaco.⁽¹²⁾
 - **Estudios de post comercialización temprana:** Son aquellos estudios que se realizarán como seguimiento del perfil de la seguridad de todas aquellas moléculas de nueva introducción mundial y en el país, se realizarán durante los primeros 2 años de la comercialización del producto y para el caso de vacunas se recomienda realizarlos durante los primeros 3 años de comercialización y en los cuales se defina algún método de vigilancia activa.⁽¹²⁾

- **Farmacovigilancia Intensiva:** es la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.⁽¹²⁾

- ✓ **Reacciones adversas graves documentadas, leves y moderadas documentadas y no documentadas.-** Con respecto a las RAM graves documentadas, son aquellas que ya se encuentran descritas en la Información para prescribir, sin embargo es importante medir su frecuencia, así como las reacciones leves y moderadas documentadas.⁽¹³⁾

En el caso de las RAM leves y moderadas no documentadas, aunque por su severidad no son graves, es recomendable medir su frecuencia y así realizar las modificaciones pertinentes en la información para prescribir.⁽¹³⁾

Esto permitirá al Centro Nacional de Farmacovigilancia dentro de la gestión del riesgo la toma oportuna de decisiones sobre medidas regulatorias y a su vez comunicación del riesgo a las autoridades regulatorias y a la población en general.

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes de reacciones adversas procedentes de diferentes países, contenidos en la base de datos con la finalidad de:⁽¹¹⁾

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

Los países miembros de la OMS realizan actividades de farmacovigilancia y entre ellas es la generación de señales, para contribuir a la seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en su país.

II. 2 Historia Mundial de la Farmacovigilancia.

Los primeros antecedentes de la farmacovigilancia datan de finales del siglo XIX (1870-1890), Cuando se instalaron comisiones para investigar varias muertes súbitas relacionadas a la anestesia con cloroformo. Ya en el siglo XX, en 1922, se investigaron casos de ictericia asociada al salvarsan, un medicamento utilizado para tratar pacientes con sífilis. En 1937 se registraron 107 muertes relacionadas al empleo de dietilenglicol usado en la preparación de un elixir de sulfanilamida, una novedosa forma farmacéutica comercializada hasta el momento como tableta. A raíz de esta situación, el 25 de junio de 1938 el Congreso de los Estados Unidos de América aprobó el Acta Federal de los Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. La nueva Ley indicaba el requisito de proveer instrucciones precisas al consumidor sobre la forma segura de su uso, adicionalmente, la aprobación de nuevos medicamentos por parte de la Agencia Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA) de evidencias que demostraran la seguridad del medicamento antes de poder ser lanzado al mercado. ⁽⁵⁾

A pesar de todos estos hechos, la farmacovigilancia no fue valorada como elemento crucial en la salud de la población en todos los países. Consecuencia de esto, en 1950 la talidomida se aprobó para tratar la ansiedad y el insomnio en mujeres embarazadas en Europa, Japón, Australia y Canadá. Hecho conocido es que unos 10,000 niños en estos países nacieron con malformaciones congénitas en las extremidades (focomelia, hemimelia, meromelia, amelia). En 1961 se retiró del mercado y de la comunidad internacional inició los primeros esfuerzos serios orientados a enfrentar los problemas de seguridad de los medicamentos. Así en 1963, durante la XVI Asamblea de la Organización Mundial de la Salud se adoptó la resolución que establece la necesidad de informar sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Más tarde, en 1968 se creó el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de medicamentos, con el propósito de detectar reacciones adversas desconocidas o mal estudiadas. Tres años más tarde, este proyecto se convirtió en el Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de los Medicamentos, que desde 1985 tiene su sede en Uppsala, Suecia y al cual actualmente pertenecen 86 países, incluyendo México. ⁽⁵⁾

II.3 Farmacovigilancia en México.

Las compañías farmacéuticas transnacionales cuyos productos se han comercializado en los Estados Unidos han realizado actividades de farmacovigilancia desde la década de los 40's. Sin embargo, en nuestro país en 1995 se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia y en julio de 1998, México se integró al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, el 04 de agosto se reconoce como país asociado y para el 04 de diciembre se convierte en el país miembro número 54 del citado Organismo Mundial. ⁽⁵⁾

A partir de entonces se comenzó a preparar el marco legal sobre el cual se apoya actualmente la actividad de la farmacovigilancia. ⁽⁵⁾

1. Artículo 58 Frac. V bis de la Ley General de Salud (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997):
“información a las autoridades sanitarias acerca de reacciones adversas por el uso de los medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos”.
2. Artículo 38 del Reglamento de Insumos para la Salud (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998): “Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de estos, las notificaciones por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por organismos sanitarios internacionales deberán hacerse de conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos.”
3. Artículo 131 del Reglamento de Insumos para la Salud (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998): “Podrán importar insumos registrados para su comercialización las personas que cuenten con instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y garanticen el control de su calidad y farmacovigilancia de acuerdo a los requisitos establecidos en la norma correspondiente.”

4. Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2002 sobre la Instalación y Operación de la farmacovigilancia (publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2004). Entró en vigor el 15 de enero del 2005 que junto con la Ley General de Salud y el reglamento de insumos para la salud sustentan el marco normativo en que se lleva el Programa Nacional y sus logros ya que esta norma establece como elemento central la notificación de las sospechas de reacciones adversas en forma obligatoria.

Actualmente el programa permanente de Farmacovigilancia en México, ha ido incrementando sus actividades y por ende su cobertura, así como el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos. Este Programa cuenta con un Centro Estatal de Farmacovigilancia en cada estado de la República a excepción de Coahuila, Sinaloa y Yucatán aunque estos también ya realizan actividades de Farmacovigilancia. ⁽⁵⁾

II.4 Farmacovigilancia en el Estado de Hidalgo.

En febrero de 1998, se implementan en el Hospital del Niño DIF de Pachuca Hidalgo, los Servicios Farmacéuticos, con base en el convenio firmado en 1995 entre la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, el área Académica de Farmacia y el Hospital del Niño DIF- Hidalgo, para que los estudiantes de la Licenciatura en Farmacia, realizaran su Internado Rotatorio. ⁽¹⁴⁾

Los Servicios Farmacéuticos constituyen las unidades de apoyo clínico responsables del manejo integral de los medicamentos. Sus funciones contribuyen a hacer efectivas las decisiones farmacoterapéuticas expresadas en una prescripción, dando apoyo clínico simultáneo a los responsables de esta acción.

Derivado de lo anterior se han realizado una serie de actividades de farmacovigilancia como son, diversos estudios Farmacoepidemiológicos, por ejemplo, se realizó un estudio retrospectivo en Pediatría sobre detección y evaluación de reacciones adversas en el Servicio de Infectología, durante el periodo de octubre 1998 a 1999 detectando un total de 30 sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. ⁽¹⁵⁾

Otros estudios de Farmacovigilancia intensiva en poblaciones de alto riesgo fueron realizados en el Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 1 (IMSS), uno centrado en pacientes pediátricos encontrándose a los citostáticos y antibióticos como los grupos terapéuticos con mayor frecuencia de RAM's y otro centrado en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica presentando una frecuencia de Reacciones Adversas a los Medicamentos de 14.5 %.⁽¹⁶⁾

Y en el 2001, se realizó un estudio para detectar interacciones potenciales medicamento - medicamento en las prescripciones de los servicios de consulta Externa de Medicina Familiar, Medicina Interna y Cardiología del Hospital General (ISSSTE), Identificando 2.5% de las interacciones medicamentosas potenciales de un total de 80,731 recetas. Determinando que el servicio con el mayor número de interacciones medicamentosas fue Cardiología con 51.1%.⁽¹⁷⁾

El programa de farmacovigilancia se ha ido desarrollando paulatinamente, sin embargo la Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2002 ha venido a revolucionar e incrementar a pasos agigantados las actividades de farmacovigilancia en el país, hasta el momento el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no ha generado ninguna alerta sobre la seguridad de medicamentos comercializados en el territorio nacional, sin embargo en otros países la generación de señales ya forma parte de sus procedimientos normalizados de operación, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA), es la encargada de la regulación de los medicamentos y de emitir señales de alerta sobre la seguridad de los medicamentos, así mismo, el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (A.N.M.A.T) Republica de Argentina, la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) en la Unión Europea y la Agencia Española del Medicamento en España.⁽⁵⁾

En México la responsabilidad de garantizar fármacos eficaces y seguros recae en la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), perteneciendo el CNFV a la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR).

III. JUSTIFICACIÓN

Paralelo al desarrollo de la ciencia, la evolución de la terapéutica ha hecho que actualmente los medicamentos con que disponemos sean más seguros y eficaces. Sin embargo pese a esos avances y a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las RAM son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso de muerte, hasta el punto de que en algunos países dichas reacciones figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. El 41% de los pacientes tratados con medicamentos y del 1.5 al 35% de los pacientes hospitalizados presentan alguna reacción adversa. ⁽¹⁸⁾

Las RAM son la causa del 1.1 al 8.4 % de los ingresos hospitalarios. ⁽¹⁸⁾ Sin embargo pueden ser prevenibles si se cuenta con programas específicos y metodologías adecuadas que cuenten con los parámetros necesarios para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, es lo que en la práctica supone tener un sistema bien organizado de Farmacovigilancia. ⁽¹⁹⁾

Debido a que la NOM-220-SSA1-2002 hace obligatorio el reporte de reacciones adversas, como resultado de ello el incremento de éstas ha sido significativo pues mientras en el periodo 1990-1997 se recibieron solo 68, en 1998, 279; durante 2003, 2004 y 2005 se recibieron 2375, 5342 y 7591 respectivamente. ⁽⁵⁾

El incremento citado obliga a redoblar esfuerzos y utilizar esta valiosa información para avanzar en la detección precoz de señales como elemento central, evaluándolas y analizándolas de manera automática y metodológica y de cuyos resultados surgirán más y mejores decisiones en el ámbito Sanitario.

Con el fin de contribuir a la seguridad, eficacia y uso racional de los medicamentos, así como la minimización del riesgo de la utilización de los mismos, este trabajo propone un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para la generación oportuna de señales de alerta sobre la seguridad de medicamentos. ⁽⁵⁾

Por reglamento interno en la COFEPRIS para control de calidad se indica, que se deberán realizar Procedimientos Normalizados de Operación en cada Dirección Ejecutiva, para la descripción de sus funciones.

IV. OBJETIVO GENERAL:

Elaborar y aplicar el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO), para la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos analizando la información contenida en la Base de Datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia periodo Enero – Diciembre 2005.

V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Diseñar el PNO para la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos, tomando en cuenta las cuatro líneas básicas de búsqueda en la base de datos nacional propuestas por la OMS.
- b) Probar el PNO en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- c) Informar los resultados obtenidos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

VI. METODOLOGÍA.

✓ Tipo de estudio

- Estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo.

✓ Universo y población:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia cuenta con una Base de Datos Nacional Microsoft Office Access donde se encuentran capturados todos los datos del Formato Oficial de Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (Anexo 1) desde 1997. También contiene el dictamen emitido de causalidad, severidad de la reacción y calidad de la información.

✓ Criterios de inclusión:

- Fármacos de reciente introducción en el mercado, con menos de cinco años de comercialización en el territorio Mexicano.
- Reacciones adversas graves documentadas y no documentadas.
- Reacciones adversas leves y moderadas documentadas y no documentadas.
- Estudios Post- comercialización.

✓ **Criterios de exclusión:**

- Notificaciones de reacciones adversas derivadas de estudios clínicos con diseños cegados o con placebo.

✓ **Criterios de eliminación.**

- Se eliminarán del análisis, todas aquellas notificaciones que no cumplen con los criterios mínimos para el reporte (inclasificables, calidad de la información cero).

✓ **Muestra y periodo de estudio**

- Se analizarán todas las notificaciones de reacciones adversas capturadas en la base de datos correspondientes al periodo 2005.
- Las notificaciones de reacciones adversas que se reciben en el CNFV son capturadas en la base de datos, cada una de ellas cuenta con un número general consecutivo, así como el dictamen emitido por el centro en función de la calidad de la información, causalidad e intensidad de la manifestación clínica.

Calidad de la información

Grado 0.- cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas de tratamiento.

Grado 1.- Cuando especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.

Grado 2.- Cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.

Grado 3.- Cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuentemente a la readministración del medicamento readministración positiva. ⁽¹³⁾

Causalidad

La causalidad que se obtiene aplicando el algoritmo de naranjo (Anexo 2) y son las siguientes categorías probabilísticas:⁽¹³⁾

Cierta.- Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

Probable.- Consiste en un evento que sigue una secuencia de evento 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 readministrar el medicamento.

Posible.- Consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospecho o bien ésta no es clara.

Intensidad de la manifestación clínica

Leves.- Se presentan signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden requerir de la suspensión del medicamento.⁽¹³⁾

Moderadas.- Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), 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.⁽¹³⁾

Graves.- Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:⁽¹³⁾

Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.

Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

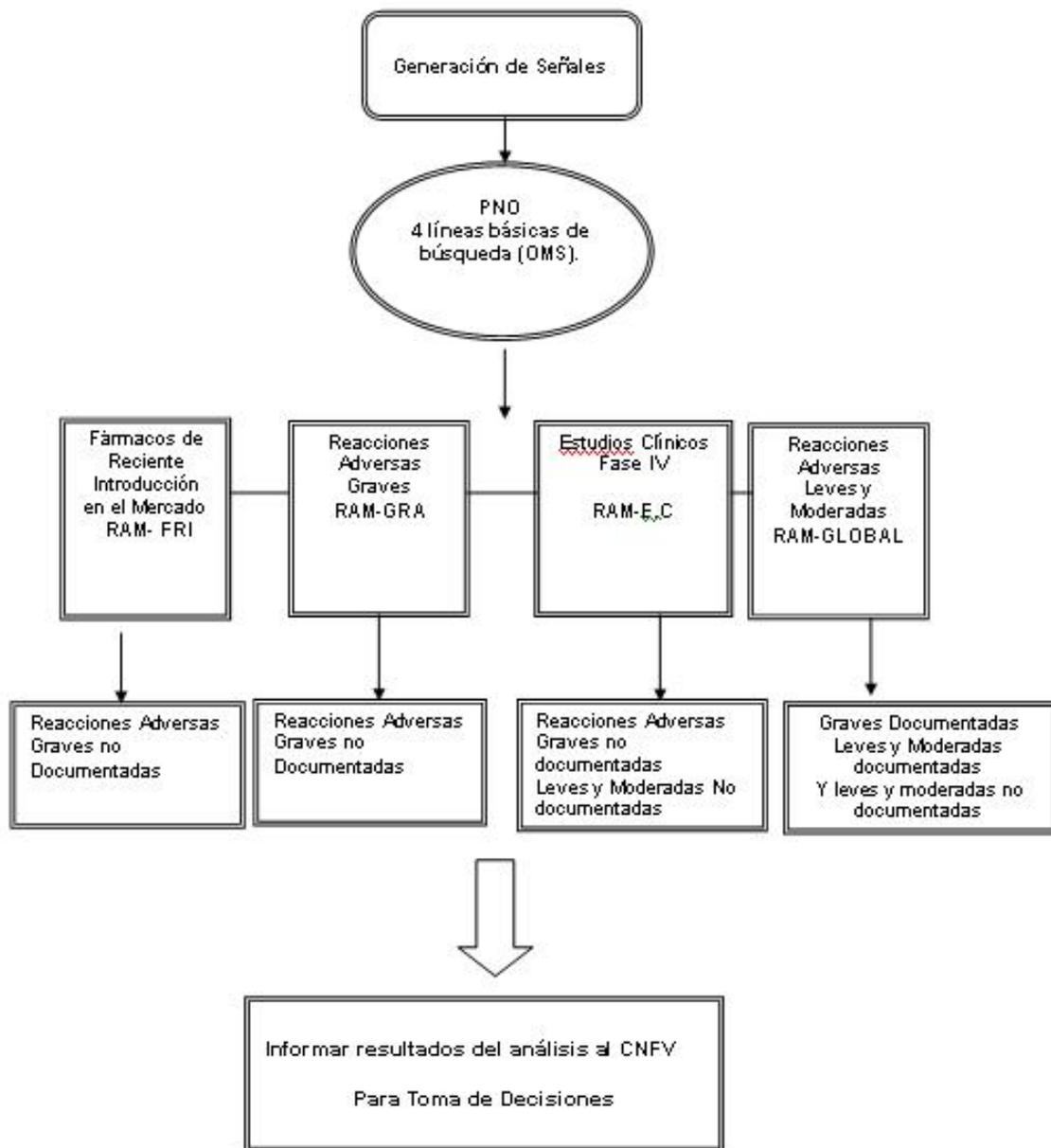
Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

VII. LINEAS BÁSICAS DE BÚSQUEDA PROPUESTAS POR LA OMS.

El Procedimiento Normalizado de Operación fue elaborado basándose en los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud y el Sistema Español de Farmacovigilancia para generación de señales,⁽²⁰⁾ adaptando a la farmacovigilancia en México y a los lineamientos establecidos por el CNFV Y COFEPRIS.

En el siguiente flujograma podemos observar las 4 líneas básicas para la búsqueda de señales de alerta sobre la seguridad de los medicamentos.



VIII. Diseño del PNO para la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		<i>NO APLICA</i>
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA		Rev. X
GENERACIÓN DE SEÑALES		Pág.

ELABORÓ:
REVISÓ:
AUTORIZÓ:

FECHA DE APLICACIÓN:
FECHA DE EXPIRACIÓN:

NUEVO

1.- INTRODUCCIÓN.

La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública que tiene como objetivo identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al uso de los medicamentos comercializados. Los resultados de esta actividad sirven de base para que las autoridades sanitarias puedan adoptar decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación favorable entre el beneficio que producen para la salud y el riesgo de que puedan aparecer reacciones adversas asociadas a su uso.

Una Reacción Adversa es una reacción nociva y no intencionada que se produce cuando se administra un medicamento a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.

En la actualidad, todos los medicamentos que se autorizan para utilizarse en los seres humanos han pasado por pruebas experimentales in vitro e in vivo en animales y en humanos que avalan su eficacia y seguridad. En estos se clasifican y cuantifican los aspectos secundarios, se toman en cuenta en el momento de su comercialización y prescripción.

Sin embargo, aun cuando las investigaciones previas al uso clínico se realizan en cientos o incluso en algunos miles de pacientes, estas suelen practicarse en condiciones controladas, en individuos seleccionados que son muy útiles para comparar la eficacia y precisar los efectos adversos atribuibles al producto en estudio, pero no siempre reflejan la realidad de la prescripción en enfermos con estados clínicos nutricionales diferentes, a veces complejos y con medicación concomitante, además de que con el tiempo puedan añadirse nuevas indicaciones y la dosis pueden verse modificadas.

La farmacovigilancia tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos durante la utilización, además de que contribuye a mejorar la farmacoterapia en la población y optimizar los recursos económicos tanto en el sector público como del privado. La farmacovigilancia es una especie de faro que siempre está emitiendo señales de valor para un uso racional y seguro de los medicamentos.

Para cumplir este objetivo, la farmacovigilancia estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones, genera una señal (medicamento-reacción adversa) o alerta sobre una posible reacción adversa de un medicamento investiga dicha señal poniendo en marcha nuevos estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad, tras dicha investigación evalúa toda la información disponible y finalmente, actúa tomando medidas regulatorias necesarias e informando el riesgo a los profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo⁽¹⁾. Una señal o alerta es la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación es desconocida o esta documentada de manera incompleta. Permite identificar si existe una fuerza de asociación entre estos y viene determinada por una serie de criterios entre los cuales se tienen:

- La secuencia temporal y el efecto de la retirada del medicamento y la desaparición o no de la reacción.
- La plausibilidad biológica en cuanto a mecanismos fisiopatológicos y farmacológicos.
- Hallazgos experimentales.
- Exclusión de posibles confusores o causas alternativas.
- **La coherencia, naturaleza y calidad de la información.**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia cuenta con una Base de Datos a nivel nacional desde 1987. Teniendo datos disponibles que se pueden consultar a partir del 2003, donde se encuentran los datos sobre las sospechas de reacciones adversas que son reportadas a este centro. Debido al incremento del reporte de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, es necesario

avanzar en la detección precoz de señales como elemento central. Evaluando y analizando dichas sospechas de manera automática y metodológica de cuyos resultados surgirán más y mejores decisiones en el ámbito sanitario.

2.- JUSTIFICACIÓN.

Paralelo al desarrollo de la ciencia la evolución de la terapéutica ha hecho que actualmente los medicamentos con que disponemos sean más seguros y eficaces. Sin embargo pese a esos avances y a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso de muerte, hasta el punto de que en algunos países dichas reacciones figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.⁽¹³⁾ El 41% de los pacientes tratados con medicamentos y del 1,5 al 35% de los pacientes hospitalizados presentan alguna reacción adversa.

Las reacciones adversas son la causa del 1,1 al 8,4 % de los ingresos hospitalarios.⁽¹⁴⁾ Sin embargo las reacciones adversas pueden ser prevenibles si se cuenta con programas nacionales y metodologías adecuadas para la detección temprana, por lo que para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y su impacto en mejorar la salud pública, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, es lo que en la práctica supone tener un sistema bien organizado de Farmacovigilancia.

Debido a que la NOM-220-SSA1-2002 hace obligatorio el reporte de reacciones adversas, como resultado de ello el incremento de éstas ha sido significativo pues mientras en el periodo 1990-1997 se recibieron solo 68, en 1998, 279; durante 2003, 2004 y 2005 se recibieron 2375, 5342 y 7591 respectivamente.

El incremento citado obliga a redoblar esfuerzos y utilizar esta valiosa información para avanzar en la detección precoz de señales como elemento central, evaluándolas y analizándolas de manera automática y metodológica y de cuyos resultados surgirán más y mejores decisiones en el ámbito Sanitario.

Con el fin de contribuir a la seguridad, eficacia y uso racional de los medicamentos, así como la minimización del riesgo de la utilización de los mismos, se desarrollo la metodología para la generación oportuna de señales de alerta, lo cuál permitirá también al Centro Nacional de Farmacovigilancia la toma oportuna de decisiones sobre medidas regulatorias y a su vez comunicación del riesgo a las autoridades correspondientes y a la población en general.

Se tomarán en cuenta cuatro aspectos fundamentales con base en la definición de señal (toda información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación es **desconocida o esta documentada de manera incompleta o se observan cambios significativos en su frecuencia**), se analizarán entonces: los fármacos de reciente introducción en el mercado, es decir todos aquellos medicamentos que tengan un registro no mayor de cinco años, moléculas nuevas, reacciones adversas graves no documentadas y documentadas y por ultimo se analizarán todas las reacciones adversas leves y moderadas documentadas o no documentadas con la finalidad de medir su frecuencia.

3.- PROPÓSITO

Establecer los lineamientos operativos para la generación de Señales en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Dentro de las actividades principales de la farmacovigilancia están el detectar, notificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos que se emplean en el ámbito hospitalario y extrahospitalario. Por tal razón es importante determinar la imputabilidad de las reacciones adversas, es decir la relación de causalidad entre éstas y el uso de medicamentos.

2.- ALCANCE

Este procedimiento debe ser aplicado por el personal técnico que integra el Centro Nacional de Farmacovigilancia a fin de adoptar decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación favorable entre el beneficio que producen para la salud y el riesgo de que puedan aparecer reacciones adversas asociadas a su uso.

3.- POLÍTICAS

Es responsabilidad de los integrantes del Centro Nacional de Farmacovigilancia la aplicación de este procedimiento para prevenir los riesgos a la salud por el uso de medicamentos que presente un caso de alerta o señal, determinado por el propio centro.

4.- DESARROLLO

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	RAM-FRI	
1.- RAM-FRI	<p>Objetivo: Identificar y en su caso generar señales de alerta de Fármacos de reciente Introducción en el mercado:</p> <p>1. Moléculas Nuevas</p> <p>Definición: afecta a todas las asociaciones fármaco-reacción de las cuales no existen observaciones descritas en la literatura y a aquellas reacciones adversas poco documentadas, o que se encuentran descritas como raras o poco frecuentes.</p> <p>Procedimiento:</p> <p>1.- Se ejecutara una consulta informática en la base de datos del CNFV, en donde los criterios de búsqueda sean:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fármaco de reciente introducción en el mercado, Molécula Nueva• RAM graves• No Documentadas• Calidad de la información 1,2 y 3 <p>2.- Las Notificaciones encontradas serán clasificadas como: casos ciertos, probables y posibles.</p> <p>"Casos Ciertos": notificaciones de RAM poco conocida o desconocida que cumplan los siguientes criterios:</p>	Analistas del CNFV

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE																						
	<table border="1" data-bbox="408 405 1126 645"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 405 898 461">Datos en el formato Oficial</th> <th data-bbox="898 405 1126 461">Calidad de la Información</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 461 898 506">Sexo y edad del paciente</td> <td data-bbox="898 461 1126 506">Conocidos</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 506 898 595">Dosis, fechas de administración y motivo de la prescripción de todos los fármacos</td> <td data-bbox="898 506 1126 595">Conocidos</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 595 898 640">Desenlace</td> <td data-bbox="898 595 1126 640">Conocido</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="392 689 863 723">Y al menos uno de los siguientes criterios:</p> <table border="1" data-bbox="491 779 1043 931"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 779 834 835">Datos en el formato Oficial</th> <th data-bbox="834 779 1043 835">Calidad de la información</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 835 834 880">Reexposición</td> <td data-bbox="834 835 1043 880">Positiva</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 880 834 925">Causas alternativas</td> <td data-bbox="834 880 1043 925">Descartadas</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="392 981 1142 1144">Los criterios para la identificación automatizada en la base de datos se realizaran añadiendo los parámetros de búsqueda en la consulta "IDENTIFICACION DE SEÑALES" de la base de datos como sigue:</p> <ul data-bbox="440 1160 903 1249" style="list-style-type: none"> • [Sustancia]= Nombre del fármaco • [Probabilidad]= Cierta <p data-bbox="400 1357 1142 1447">"Casos Probables": notificaciones de sospecha de RAM poco conocida o desconocida (no documentada en la información para prescribir) que cumplen los siguientes criterios:</p> <table border="1" data-bbox="408 1491 1126 1709"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1491 911 1547">Datos en el formato Oficial</th> <th data-bbox="911 1491 1126 1547">Calidad de la Información</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1547 911 1592">Sexo y edad del paciente</td> <td data-bbox="911 1547 1126 1592">Conocidos</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1592 911 1659">Dosis, fechas de administración y motivo de la prescripción de todos los fármacos</td> <td data-bbox="911 1592 1126 1659">Conocidos</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1659 911 1704">Desenlace</td> <td data-bbox="911 1659 1126 1704">Conocido</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="392 1749 863 1783">Y al menos uno de los siguientes criterios:</p>	Datos en el formato Oficial	Calidad de la Información	Sexo y edad del paciente	Conocidos	Dosis, fechas de administración y motivo de la prescripción de todos los fármacos	Conocidos	Desenlace	Conocido	Datos en el formato Oficial	Calidad de la información	Reexposición	Positiva	Causas alternativas	Descartadas	Datos en el formato Oficial	Calidad de la Información	Sexo y edad del paciente	Conocidos	Dosis, fechas de administración y motivo de la prescripción de todos los fármacos	Conocidos	Desenlace	Conocido	
Datos en el formato Oficial	Calidad de la Información																							
Sexo y edad del paciente	Conocidos																							
Dosis, fechas de administración y motivo de la prescripción de todos los fármacos	Conocidos																							
Desenlace	Conocido																							
Datos en el formato Oficial	Calidad de la información																							
Reexposición	Positiva																							
Causas alternativas	Descartadas																							
Datos en el formato Oficial	Calidad de la Información																							
Sexo y edad del paciente	Conocidos																							
Dosis, fechas de administración y motivo de la prescripción de todos los fármacos	Conocidos																							
Desenlace	Conocido																							

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE						
	<table border="1" data-bbox="491 398 1043 555"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 398 833 461">Datos en el formato Oficial</th> <th data-bbox="833 398 1043 461">Calidad de la información</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 461 833 506">Reexposición</td> <td data-bbox="833 461 1043 506">Negativa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 506 833 555">Causas alternativas</td> <td data-bbox="833 506 1043 555">No descartadas</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="392 600 1142 763">Los criterios para la identificación automatizada en la base de datos se realizaran añadiendo los parámetros de búsqueda en la consulta "IDENTIFICACION DE SEÑALES" de la base de datos como sigue:</p> <ul data-bbox="488 779 951 869" style="list-style-type: none"> • [Sustancia]= Nombre del fármaco • [Probabilidad] = PROBABLE <p data-bbox="392 913 762 947">Es decir que sean notificaciones:</p> <p data-bbox="475 958 699 992">Probables y Graves</p> <p data-bbox="392 1048 1142 1305">"Casos posibles": notificaciones de sospecha de RAM poco conocida o desconocida (no documentadas en la información para prescribir) que no cumplen los criterios necesarios para ser incluidos en alguna de las dos categorías anteriores, en donde, se desconoce la dosis, fechas de administración y motivo de la prescripción de todos los fármacos.</p> <ul data-bbox="440 1361 1142 1727" style="list-style-type: none"> ➤ Los criterios para la identificación automatizada en la base de datos se realizaran añadiendo los parámetros de búsqueda en la consulta "IDENTIFICACION DE SEÑALES" de la base de datos como sigue: <ul data-bbox="440 1630 903 1727" style="list-style-type: none"> • [Sustancia]= Nombre del fármaco • [Probabilidad] = POSIBLE <p data-bbox="392 1771 762 1805">Es decir que sean notificaciones:</p> <p data-bbox="491 1816 699 1850">Posibles y Graves</p>	Datos en el formato Oficial	Calidad de la información	Reexposición	Negativa	Causas alternativas	No descartadas	
Datos en el formato Oficial	Calidad de la información							
Reexposición	Negativa							
Causas alternativas	No descartadas							

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<p>3.- Imprimir y/o analizar con Excel, las notificaciones identificadas como Casos Ciertos, Probables y Posibles. Se nombraran de la siguiente manera según sea el caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caso Probable mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_probable_dd/mm/aaaa ▪ Caso cierto mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_probable_dd/mm/aaaa ▪ Caso posible mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_probable_dd/mm/aaaa <p>4.- Se generará una sospecha de señal cuando, para una asociación fármaco-reacción (medicamento-reacción adversa), el número total de casos encontrados sea igual o superior a alguna de las siguientes posibilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 casos ciertos 2 casos ciertos y 2 casos probables 2 casos ciertos y 4 casos posibles 1 caso cierto y 4 casos probables 1 caso cierto y 8 casos posibles <p>5.- Cuando se presenten cualquiera de los casos anteriores, se convocará a una reunión interna en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, donde se analizarán los resultados obtenidos cualitativamente para toma de decisiones.</p> <p>6.- No se descartará ningún resultado con posibilidad de señal, independientemente de contar con el número de casos con los que se debe contar para que se genere una señal, se debe tener en cuenta en todos los casos la gravedad y medir el riesgo –beneficio.</p>	

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	RAM- GRA	
2.- RAM- GRA	<p>Objetivo: Identificar y en su caso generar señales de alerta de las asociaciones fármaco-reacción que hayan sido codificadas previamente como graves no documentadas, raras o poco frecuentes.</p> <p>Definición. Este procedimiento afecta a todas las sospechas de RAM que después de su evaluación hayan sido codificadas con un conocimiento previo como graves.</p> <p>Procedimiento:</p> <p>1.- Se ejecutara una consulta informática en la base de datos del CNFV, en donde los criterios de búsqueda sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAM graves. • No descritas en la información para prescribir. • Calidad de la información 1,2 y 3. <p>2.- Realizar un filtro utilizando las aplicaciones del software Access para obtener únicamente reacciones adversas graves, no documentadas o descritas como raras o poco frecuentes derivadas únicamente de la notificación espontánea.</p> <p>3.- Tomar en cuenta únicamente aquellas relaciones fármaco – reacción que se presentó como mínimo tres o más veces.</p> <p>4.- Las notificaciones que cumplieron con estas características, se clasificaron como casos ciertos, probables y posibles.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Los criterios para la identificación automatizada en la base de datos se realizaran añadiendo los parámetros de búsqueda en la consulta “IDENTIFICACION DE SEÑALES” de la base de datos como sigue: 	Analistas del CNFV

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<ul style="list-style-type: none"> • [Severidad]= Grave • [Probabilidad] = Cierta • [Probabilidad] = Probable • [Probabilidad] = Posible <p>5.- Imprimir y/o analizar con Excel, las notificaciones identificadas como Casos Ciertos, Probables y Posibles. Se nombraran de la siguiente manera según sea el caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caso Probable mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_caso_probable_dd/mm/aaaa • Caso cierto mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_cierto_dd/mm/aaaa • Caso posible mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_posible_dd/mm/aaaa <p>6.- Se genera una sospecha de señal cuando, para una asociación fármaco-reacción (medicamento-reacción adversa), el número total de casos encontrados sea igual o superior a alguna de las siguientes posibilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 casos ciertos 2 casos ciertos y 2 casos probables 2 casos ciertos y 4 casos posibles 1 caso cierto y 4 casos probables 1 caso cierto y 8 casos posibles <p>7.- Cuando se presenten cualquiera de los casos anteriores, se convocará a una reunión interna en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, donde se analizarán los resultados obtenidos cualitativamente para toma de decisiones.</p>	

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<p>8.- No se descartará ningún resultado con posibilidad de señal, independientemente de contar con el número de casos con los que se debe contar para que se genere, se debe tener en cuenta en todos los casos la gravedad y medir el riesgo – beneficio.</p> <p style="text-align: center;">RAM-E.C</p>	
<p>3.- RAM-E.C.</p>	<p>Objetivo: <i>Identificar y en su caso generar señales de alerta de los Estudios Fase IV.</i></p> <p>Definición. Este procedimiento afecta a todas las sospechas de RAM derivadas de estudios clínicos Fase IV, Post-comercialización temprana y farmacovigilancia intensiva que después de su evaluación hayan sido codificadas con un conocimiento previo como graves, no documentadas. Por lo tanto se refiere a las asociaciones fármaco-reacción de las cuales no existen observaciones descritas en la literatura o que se encuentran descritas como raras o poco frecuentes.</p> <p>Procedimiento:</p> <p>1.- Se ejecutara una consulta informática en la base de datos del CNFV, en donde los criterios de búsqueda sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios Fase IV. • Graves no descritas en la información para prescribir. • Calidad de la información 1,2 y 3. <p>1.- Realizar un filtro utilizando las aplicaciones del software Access para obtener únicamente RAM's graves no documentadas o raras o poco frecuentes derivadas de estudios Fase IV.</p> <p>2.- Realizar la misma aplicación para obtener únicamente estudios clínicos con diseños abiertos, Post-registro. Es decir aquellos estudios clínicos que por la característica de sus diseños son evaluables.</p> <p>3.- Seleccionar aquellos estudios clínicos, que por la consistencia de sus datos podrían generar una señal.</p>	<p>Analistas del CNFV</p>

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<p>4.- Analizar cada estudio seleccionado, aplicando el siguiente criterio en cada uno de ellos:</p> <p>5.- Tomar en cuenta aquellas relaciones fármaco –reacción que se presentaron como mínimo tres o más veces.</p> <p>6.- Clasificar como casos "<i>ciertos</i>", "<i>probables</i>" y "<i>posibles</i>".</p> <p>➤ Los criterios para la identificación automatizada en la base de datos se realizaran añadiendo los parámetros de búsqueda en la consulta "IDENTIFICACION DE SEÑALES" de la base de datos como sigue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Estudio Fase IV]= Abierto • [Severidad]= Grave • [Probabilidad]= Cierta • [Probabilidad]= Probable • [Probabilidad]= Posible <p>7.- Imprimir y/o analizar con Excel, las notificaciones identificadas como Casos Ciertos, Probables y Posibles. Se nombraran de la siguiente manera según sea el caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caso Probable mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_caso_probable_dd/mm/aaaa • Caso cierto mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_cierto_dd/mm/aaaa • Caso posible mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_posible_dd/mm/aaaa <p>8.- Se genera una sospecha de señal cuando, para una asociación fármaco-reacción, el número total de casos encontrados sea igual o superior a alguna de las siguientes posibilidades:</p>	

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<p>3 casos ciertos</p> <p>2 casos ciertos y 2 casos probables</p> <p>2 casos ciertos y 4 casos posibles</p> <p>1 caso cierto y 4 casos probables</p> <p>1 caso cierto y 8 casos posibles</p> <p>9.- Cuando se presenten cualquiera de los casos anteriores, se convocará a una reunión interna en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, donde se analizarán los resultados obtenidos cualitativamente para toma de decisiones.</p> <p>10.- No se descartará ningún resultado con posibilidad de señal, independientemente de contar con el número de casos con los que se debe contar para que se genere, se debe tener en cuenta en todos los casos la gravedad y medir el riesgo – beneficio.</p> <p>➤ Reacciones adversas leves y moderas.</p> <p>Definición. Este procedimiento afecta a todas las sospechas de RAM'S derivadas de estudios Fase IV, Post- comercialización temprana y farmacovigilancia intensiva, que después de su evaluación hayan sido codificadas con un conocimiento previo como leves y/o moderadas, no documentadas, raras o poco frecuentes.</p> <p>Procedimiento:</p> <p>1.- Realizar una consulta en la base de datos del CNFV, por reacciones adversas leves y moderadas.</p> <p>2.- Realizar un filtro utilizando la aplicación del software Access para obtener únicamente RAM's leves no documentadas o raras o poco frecuentes.</p> <p>3.- Realizar la misma aplicación para obtener únicamente estudios clínicos con diseños abiertos y post-registro Es decir aquellos estudios clínicos que por la característica de sus diseños son evaluables.</p>	

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<p>4.- Seleccionar aquellos estudios clínicos, que por la consistencia de sus datos podrían generar una señal.</p> <p>5.- Se tomó en cuenta las asociaciones fármaco-reacción que se presentaron como mínimo tres o más veces.</p> <p>6.- Se clasificó como casos "<i>ciertos</i>", "<i>probables</i>" y "<i>posibles</i>".</p> <p>Los criterios para la identificación automatizada en la base de datos se realizaron añadiendo los parámetros de búsqueda en la consulta "IDENTIFICACION DE SEÑALES" de la base de datos como sigue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Estudio Fase IV]= Abierto • [Severidad]= Leves y Moderadas • [Probabilidad]= Cierta • [Probabilidad]= Probable • [Probabilidad]= Posible <p>7.- Imprimir y/o analizar con Excel, las notificaciones identificadas como Casos Ciertos, Probables y Posibles. Se nombraran de la siguiente manera según sea el caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caso Probable mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_caso_probable_dd/mm/aaaa • Caso cierto mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_cierto_dd/mm/aaaa • Caso posible mas la fecha de análisis: Nombre sustancia_Caso_posible_dd/mm/aaaa <p>8.- Se genera una sospecha de señal cuando, para una asociación fármaco-reacción (Medicamento- Reacción adversa), el número total de casos encontrados sea igual o superior a alguna de las siguientes posibilidades:</p>	

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<p>10 casos ciertos y 2 casos probables 3 casos ciertos y 5 casos posibles 1 caso cierto y 7 casos probables 1 caso cierto y 8 casos posibles</p> <p>9.- Cuando se presenten cualquiera de los casos anteriores, se convocará a una reunión interna en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, donde se analizarán los resultados obtenidos cualitativamente para toma de decisiones.</p> <p>10.- No se descartará ningún resultado con posibilidad de señal, independientemente de contar con el número de casos con los que se debe contar para que se genere, se debe tener en cuenta en todos los casos la gravedad y medir el riesgo – beneficio.</p> <p style="text-align: center;">RAM-GLOBAL</p>	
<p>4.- RAM-GLOBAL</p>	<p>Objetivo: <i>Identificar y en su caso generar señales de asociaciones fármaco-reacción que hayan sido codificadas como graves documentadas, leves y moderadas no documentadas y documentadas.</i></p> <p>Definición: Este procedimiento incluye a todas aquellas notificaciones dictaminadas como graves documentadas, leves y moderadas documentadas y no documentadas</p> <p>Procedimiento:</p> <p>1.- Se ejecutara una consulta informática en la base de datos del CNFV, en donde los criterios de búsqueda sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas graves documentadas, leves y moderadas no documentadas y documentadas. • Calidad de la información 1,2 y 3 	<p>Analistas del CNFV</p>

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	<p>2.- Utilizar como referencia los datos de la consulta por sustancia o principio activo de fármacos de reciente introducción en el mercado del procedimiento anterior.</p> <p>3.- Realizar un filtro utilizando la aplicación del software Access para obtener únicamente las reacciones adversas graves documentadas.</p> <p>4.- Revisar la información de la consulta realizada y tomar en cuenta las asociaciones fármaco-reacción de las cuales existan mayor número de casos.</p> <p>5.- Medir prevalencia de los casos seleccionados para estimar su frecuencia, y clasificar en alta, media y baja.</p> <p style="padding-left: 40px;">➤ Reacciones Adversas Leves y Moderadas Documentadas</p> <p>1.- Realizar una consulta en la base de datos del CNFV por grupo terapéutico.</p> <p>2.- Realizar la misma aplicación de Access para obtener únicamente notificaciones leves y moderadas derivadas de notificación espontánea.</p> <p>3.- Realizar la misma aplicación de Access para obtener leves y moderadas con calidad de la información de grado tres.</p> <p>4.-Sin embargo, si el número de casos, en su gran mayoría son calidad de la información grado dos serán tomados en cuenta.</p> <p>5.- Se tomar en cuenta aquellos grupos terapéuticos que presentó un número igual o mayor de 30 casos de asociaciones fármaco-reacción.</p> <p>6.- Si se identifican asociaciones fármaco-reacción susceptibles de ser señales se procede a medir prevalencia para estimar su frecuencia y se clasifican como frecuencia alta, media y baja.</p> <p style="padding-left: 40px;">➤ Reacciones Adversas Leves y Moderadas No Documentadas.</p>	

SECUENCIA DE ETAPAS	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
	Para las reacciones adversas leves y moderadas no documentadas , se aplicó el mismo procedimiento descrito en el PNO RAM-E.C. solo que para este procedimiento se analiza las notificaciones derivadas de la notificación espontánea.	

6.- DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Documentos	Código (cuando aplique)
Manual de Procedimientos del Centro Nacional de Farmacovigilancia	NO APLICA
Manual para la base de datos de Farmacovigilancia	NO APLICA

7.- REGISTROS

Registros	Tiempo de conservación	Responsable de conservarlo	Código de registro o identificación única
Base de datos de registro de notificaciones de reacciones adversas	10 Años	Control de Gestión	NO APLICA

8. - GLOSARIO

NO APLICA

9. - CAMBIOS EN ESTA VERSIÓN

Número de Revisión	Fecha de la actualización	Descripción del cambio
NO APLICA	NO APLICA	NO APLICA

CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró :	Revisó :	Autorizó:
Nombre			
Firma			
Fecha			

IX. RESULTADOS

Se analizó 7600 reacciones adversas correspondientes al periodo 2005

Se recibieron:

4260 Reacciones adversas de la Industria Químico- Farmacéutica (IQF)

1186 Reacciones adversas de los Centros Estatales (CE)

1944 Reacciones adversa de los Centros Institucionales (CI)

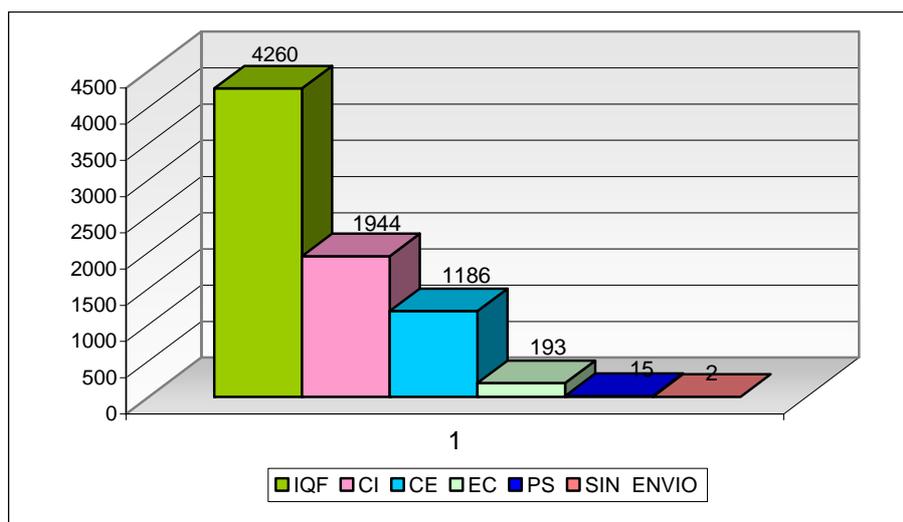
15 Reacciones adversas de los Profesionales de la Salud (PS)

193 Reacciones Adversas de los Estudios clínicos (EC)

2 Notificaciones sin origen de envío.

En la figura 1. Podemos observar los porcentajes correspondientes a la recepción por origen, observando que el 55% corresponde a la industria farmacéutica, seguido del 26% de Centros Institucionales, 16% derivado de los Centros Estatales y en menor porcentaje con un 3% de estudios clínicos.

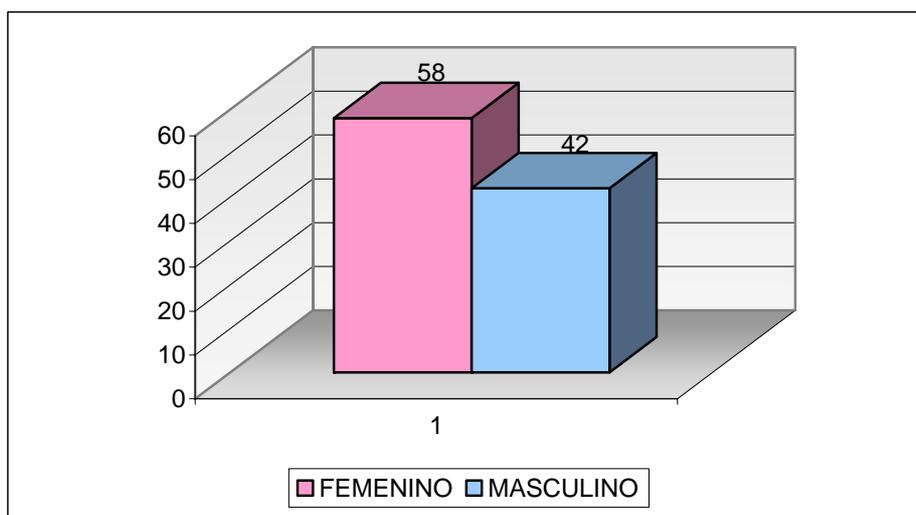
Figura 1. Recepción de Notificaciones por Origen.



Reacciones adversas recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia clasificadas por género periodo en estudio Enero – Diciembre 2005.

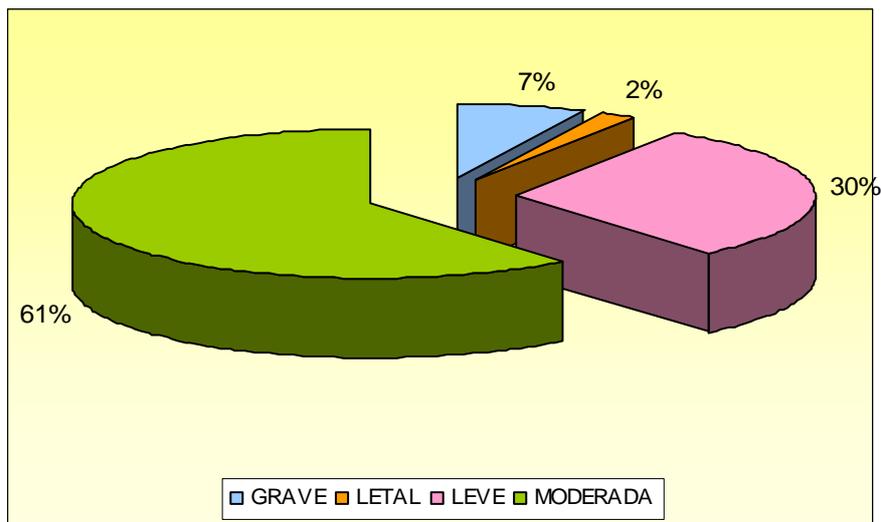
En la figura 2 podemos observar el porcentaje por género, siendo éste mayor en el género femenino con un 58% en comparación con un 42% del género masculino.

Figura 2. Notificaciones de RAM's por Género.



En la figura 3. Podemos observar el porcentaje de acuerdo a la severidad de la manifestación clínica.

Figura 3. Notificaciones de RAM's por severidad.



IX.1 RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL PNO PARA LA GENERACIÓN DE SEÑALES.

IX.1.1. RAM-FRI. (Fármacos de reciente introducción en el mercado.)

En el periodo 2005 etanercept cumplió con los criterios de inclusión, a demás de encontrar comunicados por parte de la FDA y EMEA con referencia a su seguridad a nivel hematológico. ⁽⁵⁾

✓ Etanercept.

Etanercept es una proteína de fusión del receptor del factor de necrosis tumoral humano (RFNT) p75 Fc, producida por tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular de mamífero de ovario de hámster chino.

Etanercept es un dímero de una proteína quimérica creada por ingeniería genética al fusionar el dominio de unión del ligando extracelular del receptor del factor de

necrosis tumoral humano-2 (RFNT2/p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana.

Etanercept está indicado para reducir signos y síntomas en pacientes con artritis reumatoide activa moderada o grave e inhibir la progresión del daño estructural de la articulación. ⁽²¹⁾

Se realizó la consulta en la base de datos por sustancia periodo 2005. Y se obtuvo como resultado un total de 27 reacciones adversas.

Tabla 1. **Consulta General de Etanercept.**

Principio Activo	Reacción Adversa	Órgano y Sistema	Severidad de la RAM	Probabilidad
ETANERCEPT	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA	RESPIRATORIO	MODERADA	INCLASIFICABLE
ETANERCEPT	INCREMENTO DE TRNSAMINASAS	MECANISMOS DE RESISTENCIA	GRAVE	PROBABLE
ETANERCEPT	ERITEMA	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	POSIBLE
ETANERCEPT	PRURITO	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	POSIBLE
ETANERCEPT	ZONA DE INYECCIÓN, ARDOR	PUNTO DE APLICACIÓN	LEVE	PROBABLE
ETANERCEPT	ZONA DE INYECCIÓN, INFLAMACIÓN	PUNTO DE APLICACIÓN	LEVE	PROBABLE
ETANERCEPT	OLFATO, ALTERACIÓN	OTROS SENTIDOS ESPECIALES	MODERADA	INCLASIFICABLE
ETANERCEPT	ADENOPATIA	LEUCOSITOS Y DE LA VSE	GRAVE	DUDOSA
ETANERCEPT	ANEMIA	ERITROCITOS	GRAVE	DUDOSA
ETANERCEPT	LEUCOPENIA	LEUCOSITOS Y DE LA VSE	GRAVE	DUDOSA
ETANERCEPT	LEUCOPENIA	LEUCOSITOS Y DE LA VSE	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	CONTEO DE PLAQUETAS	PLAQUETAS HEMORRAGICAS Y COAGULACIÓN	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	LINFOPENIA	LEUCOSITOS Y DE LA VSE	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	LEUCOPENIA	LEUCOSITOS Y DE LA VSE	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	LINFOPENIA	LEUCOSITOS Y DE LA VSE	MODERADA	POSIBLE
ETANERCEPT	LEUCOPENIA	LEUCOSITOS Y DE LA VSE	MODERADA	POSIBLE
ETANERCEPT	RINITIS	RESPIRATORIO	MODERADA	POSIBLE
ETANERCEPT	PELVIS, INFLAMACIÓN	REPRODUCCIÓN MUJERES	MODERADA	POSIBLE
ETANERCEPT	TORAX, DOLOR	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
ETANERCEPT	CABELLO, CALDA	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	MIALGIA	MUSCULOESQUELÉTICO	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	ANTICUERPOS ESPECIFICOS FARMACOS	MECANISMOS DE RESISTENCIA	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	INCREMENTO DE TRNSAMINASAS	MECANISMOS DE RESISTENCIA	MODERADA	DUDOSA
ETANERCEPT	MANCHAS AMARILLAS	MECANISMOS DE RESISTENCIA	MODERADA	DUDOSA
ETANERCEPT	LEUCOPENIA	LEUCOSITOS Y DE LA	MODERADA	PROBABLE

		VSE		
ETANERCEPT	ALOPECIA	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	PROBABLE
ETANERCEPT	MIALGIA	MUSCULOESQUELÉTICO	MODERADA	PROBABLE

Se realizó la filtración en la Base de Datos para obtener de las 27 reacciones adversas reportadas para etanercept únicamente las reacciones adversas graves no documentadas o poco documentadas, como se indica en el procedimiento y se obtuvo lo siguiente:

4 reacciones adversas graves que se clasificaron como:

1 caso Probable

3 casos Dudosos

Tabla 2. **Reacciones Adversas Graves de Etanercept.**

Principio Activo	Reacción Adversa	Órgano y Sistema	Severidad de la RAM	Probabilidad
Etanercept	Incremento de Transaminasas	Hepático	Grave	Probable
Etanercept	Adenopatía	Hematológico	Grave	Dudosa
Etanercept	Anemia	Hematológico	Grave	Dudosa
Etanercept	Leucopenia	Hematológico	Grave	Dudosa

Se clasificó estas reacciones adversas en casos ciertos, probables, posibles. Pero de acuerdo a los resultados de la tabla 2, fue imposible llevar a cabo este paso.

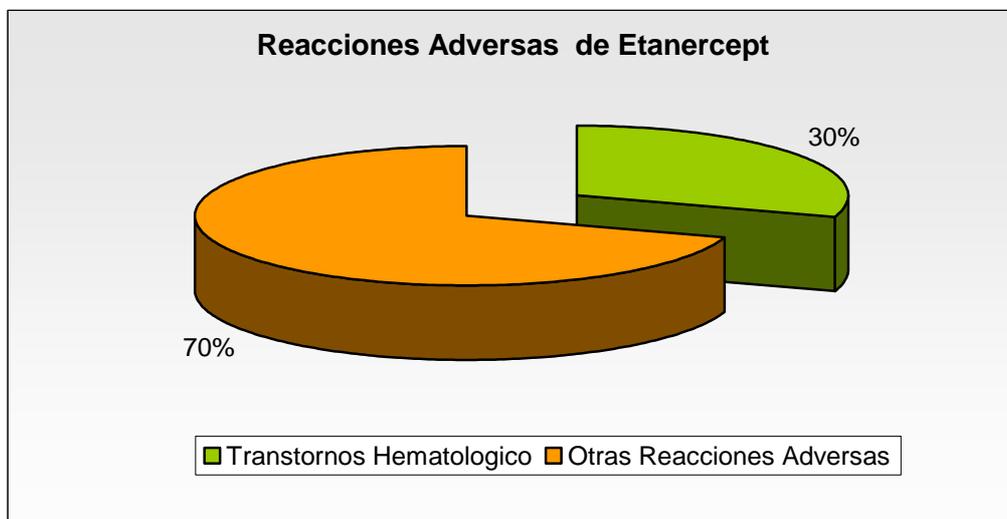
Debido a la importancia de los casos hematológicos encontrados como graves, aunque con calidad de la información dudosa, se realizó una consulta en la base de datos por principio activo, realizando un filtro para encontrar únicamente casos hematológicos y se obtuvo lo siguiente:

Tabla 3. **Reacciones Adversas Hematológicas Etanercept.**

Principio Activo	Reacción Adversa	Órgano y Sistema	Severidad de la RAM	Probabilidad
Etanercept	ADENOPATIA	Leucocitosis	GRAVE	Dudosa
Etanercept	LEUCOPENIA	Leucocitosis	GRAVE	Dudosa
Etanercept	LEUCOPENIA	Leucocitosis	MODERADA	Probable
Etanercept	LINFOPENIA	Leucocitosis	MODERADA	Probable
Etanercept	LEUCOPENIA	Leucocitosis	MODERADA	Probable
Etanercept	LINFOPENIA	Leucocitosis	MODERADA	Posible
Etanercept	LEUCOPENIA	Leucocitosis	MODERADA	Posible
Etanercept	LEUCOPENIA	Leucocitosis	MODERADA	Probable

Se encontró un total de 8 reacciones adversas relacionadas con trastornos hematológicos de las cuales 2 son reacciones adversas graves que ya habían sido identificadas en la tabla 3. Y 6 reacciones adversas clasificadas como moderadas como se observa en la tabla 4. Estos resultados fueron comunicados al CNFV

Figura 4. **Trastornos Hematológicos Relacionados con Etanercept.**



IX.1.2 RAM-GRA. (Reacciones Adversas Graves)

Al consultar el periodo 2005 en la Base de Datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia por gravedad, se obtuvo una serie de datos de gran importancia sin embargo se identificó reacciones adversas graves ya documentadas, al realizar el filtro para obtener RAM's graves no documentadas o descritas como raras o poco frecuentes derivadas solo de notificación espontánea, los datos hacen referencia a Celecoxib.

✓ CELECOXIB.

Es miembro de una nueva clase de agentes (coxibes) que inhiben específicamente a la enzima prostaglandina-endoperoxidasa H, sintetasa - 2(ciclooxigenasa-2; COX-2), a través de un mecanismo que lo hace diferente a los antiinflamatorios actualmente comercializados. ⁽²¹⁾

Las dosis terapéuticas de celecoxib que inhiben la COX-2 son efectivas en el tratamiento de la inflamación y el dolor. La actividad de la COX-1, está involucrada en los procesos fisiológicos. Por lo que Celecoxib se indica para tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y osteoartritis, para el tratamiento del dolor y dolor posquirúrgico y como coadyuvante en el tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar, alivio sintomático de la dismenorrea primaria y síndrome premenstrual, tratamiento sintomático de pacientes con faringitis viral.

⁽²¹⁾

Se realizó la consulta general en la base de datos para celecoxib periodo 2005, se obtuvo como resultado un total de 61 reacciones adversas (Tabla 4) con mayor número de casos para Sistema Nervioso Central, piel y apéndices y gastrointestinales.

Tabla 4. **Consulta General Celecoxib.**

Principio Activo	Reacción Adversa	Órgano y Sistema	Severidad de la RAM	Probabilidad
CELECOXIB	DISPEPSIA	GASTROINTESTINAL	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	LEVE	INCLASIFICABLE
CELECOXIB	ESOFAGITIS	GASTROINTESTINAL	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	ULCERA DE ESTOMAGO	GASTROINTESTINAL	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	GASTRICA, ATONIA	GASTROINTESTINAL	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	PECHO DOLORIDO	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	GASTRITIS	GASTROINTESTINAL	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	ERUPCION MACULAR	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	POSIBLE
CELECOXIB	EXANTEMA	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	POSIBLE
CELECOXIB	PRURITO	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	POSIBLE
CELECOXIB	CEFALEA	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	LEVE	POSIBLE
CELECOXIB	RUBEFACION	VASCULARES (EXTRACARDIACOS)	LEVE	POSIBLE
CELECOXIB	PRURITO	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	ERUPCION MACULAR	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	HIPERTERMIA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	MAREO	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	MODERADA	INCLASIFICABLE
CELECOXIB	URTICARIA	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	INCLASIFICABLE
CELECOXIB	FOTOSENSIBILIDAD	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	INCLASIFICABLE
CELECOXIB	INFARTO DE MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	MAREO	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	SINCOPE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	URTICARIA	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	EDEMA DE CARA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	PRURITO	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	DUDOSA
CELECOXIB	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	INCLASIFICABLE
CELECOXIB	ENROJECIMIENTO DE LABIOS	GASTROINTESTINAL	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	PALPITACIONES	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	EDEMA LARINGOTRAQUEAL	RESPIRATORIO	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	ERITEMA	PIEL Y APÉNDICES	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	TAQUICARDIA	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	DUDOSA
CELECOXIB	TAQUICARDIA	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	ANSIEDAD	PSIQUIATRICOS	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	MAREO	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	RASH	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	PRURITO	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	PECHO, DOLOR	GENERALES DE TODO EL	MODERADA	PROBABLE

		ORGANISMO		
CELECOXIB	ANSIEDAD	PSIQUIATRICOS	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	HIPERTENSIÓN	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	ERUPCION CUTÁNEA	PIEL Y APÉNDICES	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	DIFICULTAD RESPIRATORIA	RESPIRATORIO	LETAL	DUDOSA
CELECOXIB	SOMNOLENCIA	PSIQUIATRICOS	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	TAQUICARDIA	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	RASH	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	MAREO	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	RASH	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	NAUSEAS	GASTROINTESTINAL	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	BNEU	GASTROINTESTINAL	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	PARESTESIA EN PIERNAS	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	FRIALDAD LOCAL	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	ARDOR	VASCULARES (EXTRACARDIACOS)	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	NAUSEAS	GASTROINTESTINAL	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	SINDROME DE STEVENS JOHNSON	PIEL Y APÉNDICES	GRAVE	POSIBLE
CELECOXIB	PARESTESIA EN PIERNAS	NERVISOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	RASH	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	MODERADA	POSIBLE
CELECOXIB	RASH	PIEL Y APÉNDICES	MODERADA	POSIBLE

Se realizó el filtro utilizando la aplicación de Access para obtener únicamente reacciones adversas graves y se obtuvo un total de 11 reacciones adversas. 3 reacciones adversas a nivel gastrointestinal, 2 reacciones a nivel de piel y apéndices 2 respiratorias y 4 reacciones adversas cardiovasculares de las cuales 3 reacciones adversas fueron letales como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. **Reacciones Adversas Graves y Letales Celecoxib.**

Principio Activo	Reacción Adversa	Órgano y Sistema	Severidad de la RAM	Probabilidad
CELECOXIB	ESOFAGITIS	GASTROINTESTINAL	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	ULCERA DE ESTOMAGO	GASTROINTESTINAL	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	GASTRICA, ATONIA	GASTROINTESTINAL	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	INFARTO DE MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	EDEMA LARINGOTRAQUEAL	RESPIRATORIO	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	ERITEMA	PIEL Y APÉNDICES	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	TAQUICARDIA	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	DIFICULTAD RESPIRATORIA	RESPIRATORIO	LETAL	DUDOSA
CELECOXIB	SINDROME DE STEVENS JOHNSON	PIEL Y APÉNDICES	GRAVE	POSIBLE

Se realizó otro filtro utilizando la misma aplicación en la base de datos para obtener las reacciones adversas graves no documentadas o raras o poco frecuentes obteniendo un total de 4 reacciones adversas cardiovasculares que son las que podemos observar en la tabla 6.

Se clasificó los cuatro casos encontrados en casos ciertos, probables y posibles, obteniendo 3 casos posibles y 1 caso probable, los cual no generó ninguna posibilidad de señal, sin embargo de acuerdo a su gravedad encontramos 3 casos letales y un caso grave. Por lo tanto se consideró conveniente realizar una búsqueda de reacciones adversas graves específicamente de eventos cardiovasculares y se encontró lo siguiente:

11 reacciones adversas cardiovasculares de acuerdo a la tabla 6 de un total de 61 reacciones adversas como se observa en la tabla 4.

Tabla 6. **Reacciones Adversas Cardiovasculares Celecoxib.**

Principio Activo	Reacción Adversa	Órgano y Sistema	Severidad de la RAM	Probabilidad
CELECOXIB	HIPOTENSION ARTERIAL	CARDIOVASCULARES	MODERADA	INCLASIFICABLE
CELECOXIB	TAQUICARDIA	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	LEVE	PROBABLE
CELECOXIB	TAQUICARDIA	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	GRAVE	PROBABLE
CELECOXIB	PALPITACIONES	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	INFARTO DE MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	ESPASMOS VASCULARES	CARDIOVASCULARES	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	TAQUICARDIA	FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	MODERADA	PROBABLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE
CELECOXIB	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	MIO, ENDO, PERICARDIACOS Y VALVULARES	LETAL	POSIBLE

De acuerdo a la gravedad de las once reacciones adversas cardiovasculares se encontró lo siguiente:

3 reacciones adversas **Moderadas**

5 reacciones adversas **Letales**

1 reacción adversa **Grave**

1 reacción adversa **Leve**

1 reacción adversa **Inclasificable**

Por género los eventos cardiovasculares se presentaron en 6 pacientes femeninas y 5 pacientes masculinos, en todos los casos los pacientes consumieron una dosis de 200 MG. La edad de los pacientes fue mayor de 50 años, estos datos serán informados al CNFV por lo que serán tomados en cuenta para toma de decisiones junto con el comité técnico-científico.

IX.1.3 RAM E.C (Estudios Clínicos fase IV, post-comercialización temprana y farmacovigilancia intensiva).

Se aplicó el procedimiento PNO RAM- E.C. Para localizar reacciones adversas graves sin embargo no se generó ninguna posibilidad de señal de alerta.

Se aplicó el procedimiento para reacciones adversas leves y moderadas de acuerdo a la metodología, al realizar la selección de los estudios clínicos que por la consistencia de sus datos podrían generar una señal se identificó a **meloxicam**.

El meloxicam fue enrolado en un estudio fase IV con diseño abierto, en pacientes con artritis reumatoide crónica.

✓ MELOXICAM.

El meloxicam es un derivado del ácido enólico, con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Estas acciones se logran por su capacidad de inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Estudios comparativos realizados en animales de experimentación con artritis han demostrado que el meloxicam posee un margen terapéutico más elevado en comparación con otros AINEs. El meloxicam tiene la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas con mayor potencia en el lugar de la inflamación y no sobre riñón o mucosa gástrica, ello se debe principalmente a que el fármaco actúa inhibiendo la COX-2 en vez de la COX-1. ⁽²¹⁾

Está indicado para las siguientes patologías:

- a) Artritis reumatoide.
- b) Osteoartritis.
- d) Distensiones musculares.
- e) Dolor e inflamación consecuencia de traumatismos y gota.
- f) Procesos inflamatorios en tejidos blandos, vías respiratorias y ginecología, por ejemplo, dismenorrea primaria. ⁽²¹⁾

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Se obtuvo un total de 148 reacciones adversas a meloxicam. (Tabla 7)

Las más comunes son a nivel gastrointestinal, Sistema Nervioso Central y dermatológico, sin embargo la que se presentó con mayor número de casos es la ineficacia terapéutica, que si es considerada por la OMS una reacción adversa. De un total de 148 reacciones adversas 66 corresponden a ineficacia terapéutica lo que representa el 45% como se muestra en la figura 5.

Figura 5. **Reacciones Adversas Ineficacia Terapéutica Meloxicam.**

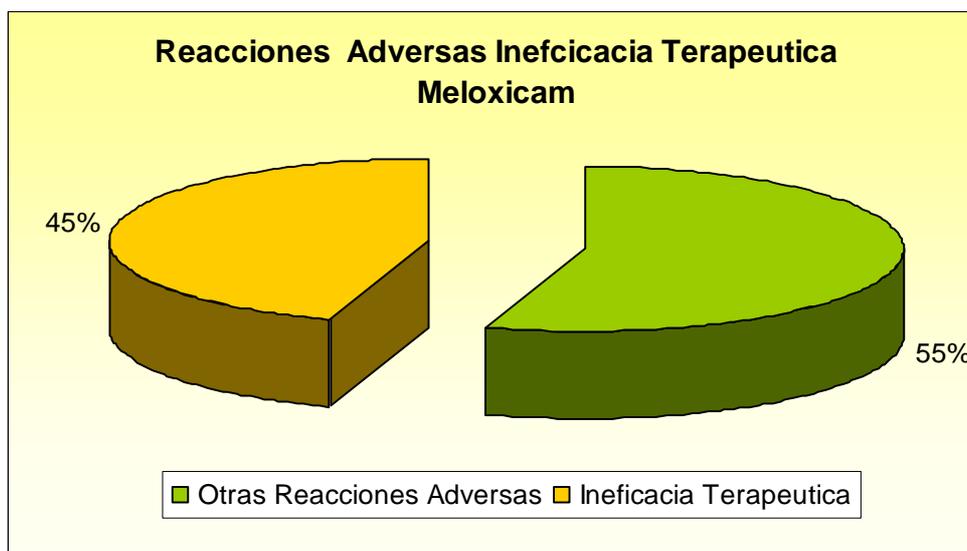


Tabla 7. *Reacciones Adversas Ineficacia Terapéutica Meloxicam.*

Principio Activo	Género	Edad	Do sis	Unida d	Reacción Adversa	Órgano y Sistema	Gravedad	Probabili dad
MELOXICAM	F	46	15	MG	INEFICACIA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	CIERTA
MELOXICAM	M	43	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM		55	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	65	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	48	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	DUDOSA
MELOXICAM	F	44	15	MG	EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	63	15	MG	EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	48	15	MG	EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	50	15	MG	EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	51	15	MG	EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	47	7.5	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	18	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	43	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	42	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	78	7.5	MG	EMPEORAMIENTO DE LA ENFERMEDAD	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	74	15	MG	EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	75	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	86	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	47	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	50	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	53	15	MG	INEFICACIA	GENERALES DE	MODERADA	PROBABLE

					TERAPEUTICA	TODO EL ORGANISMO		
MELOXICAM	F	60	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	61	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	61	15	MG	EMPEORAMIENTO GASTRITIS	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	DUDOSA
MELOXICAM	M	18	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	61	15	MG	EMPEORAMIENTO GASTRITIS	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	DUDOSA
MELOXICAM	F	74	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	68	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	75	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	76	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	58	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	73	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	71	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	71	7.5	MG	DOLOR	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	41	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	29	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	35	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	59	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	M	40	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	41	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	34	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	24	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	33	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE

MELOXICAM	F	26	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	61	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	M	77	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	40	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	76	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	75	7.5	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	80	15	MG	EFICACIA, FALTA DE	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	61	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	39	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	63	1	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	42	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	49	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	M	65	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	41	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	59	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	91	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	89	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
MELOXICAM	F	39	7.5	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	64	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	M	77	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	45	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	58	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	POSIBLE
MELOXICAM	F	58	15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	GENERALES DE TODO EL	MODERADA	POSIBLE

MELOXICAM	F	21	7.5 Y 15	MG	INEFICACIA TERAPEUTICA	ORGANISMO GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	MODERADA	PROBABLE
-----------	---	----	-------------	----	---------------------------	---	----------	----------

Los 66 de ineficacia terapéutica fueron clasificados en casos ciertos, probables y posibles y se obtuvo la siguiente información:

1 caso cierto

23 casos probables

39 casos posibles

El número de casos obtenidos de nuestra consulta indica que se generó una sospecha de señal ya que se obtuvo:

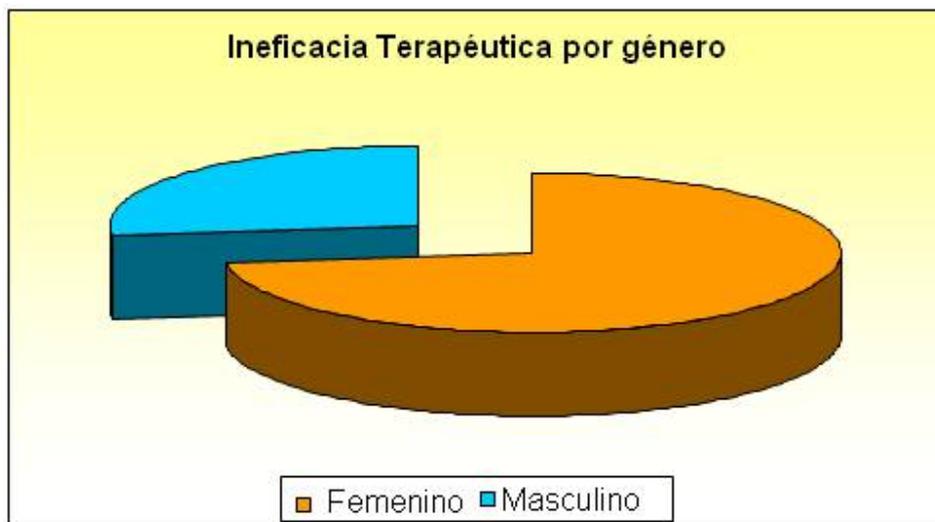
1 caso cierto 23 probables

1 caso cierto 39 posibles

Ya que entra en las probabilidades para que se genere una señal de acuerdo a nuestro PNO para generar señales.

De los 66 reportes de reacciones adversas de ineficacia terapéutica 48 son del género femenino y 18 del género masculino lo que corresponden al 73 y 27 % respectivamente.

Figura 6. Ineficacia Terapéutica por Género Meloxicam.



IX.1.4. RAM-GLOBAL (Reacciones Adversas Graves documentadas, leves y moderadas NO documentadas y Documentadas).

Se aplicó el procedimiento global para identificar reacciones adversas leves y moderadas documentadas de acuerdo al procedimiento establecido en la metodología y no se generó ningún resultado.

Se aplicó el procedimiento global para identificar reacciones adversas leves y moderadas no documentadas o descritas como raras o poco frecuentes, de acuerdo al procedimiento establecido y no se generó ningún resultado.

Se aplicó el procedimiento global para identificar reacciones adversas graves documentadas. Se siguió el procedimiento establecido en la metodología para este PNO GLOBAL, y se obtuvo resultados que hacen referencia a micofenolato de mofetilo.

✓ MICOFENOLTO DE MOFETILO.

El micofenolato de mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), que inhibe, por tanto, la síntesis de *ново* de los nucleótidos de la guanosina, sin incorporación al ADN. El mecanismo por el cual el MPA inhibe la actividad enzimática de la IMPDH, parece estar relacionado con la habilidad del MPA para mimetizar estructuralmente al cofactor del dinucleótido de nicotinamida y adenina y la molécula catalítica de agua. Esto previene la oxidación del IMP a xantosa-5'-monofosfato, esta oxidación es un paso decisivo en la biosíntesis de *ново* del nucleótido de guanosina. El MPA tiene un efecto citostático más potente en los linfocitos que en otras células, porque la proliferación de los linfocitos T y B depende de forma crítica de la síntesis de *ново* de las purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar vías alternas. ⁽²¹⁾

El micofenolato de mofetilo está indicado para lo siguiente:

Prevención del rechazo agudo del injerto y para el tratamiento del rechazo refractario del injerto en pacientes sometidos a trasplante renal. Prevención del rechazo agudo del trasplante cardíaco y para una mayor supervivencia del injerto en el primer año. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático. ⁽²¹⁾

Al realizar la consulta para obtener las reacciones adversas por meloxicam se obtuvo un total de 138 RAM, las más representativas fueron las siguientes:

21 reacciones adversas a nivel del **sistema urinario** (proteinuria, incremento de creatinina, incremento de azoados en general etc.)

36 reacciones adversas totales a nivel **gastrointestinal, hepático biliar y neoplasmas**. Sin embargo destacan **23 casos** de ineficacia terapéutica que pueden observarse en la tabla 8.

Tabla 8. **Reacciones Adversas Ineficacia Terapéutica Micofenolato de Mofetilo.**

Principio Activo	Reacción Adversa	Gravedad	Probabilidad
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	PROBABLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	CIERTA
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	PROBABLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	PROBABLE
MOFETILO,	INEFICACIA	GRAVE	PROBABLE

MICOFENOLATO DE	TERAPEUTICA		
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	PROBABLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	PROBABLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	PROBABLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	CIERTA
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	PROBABLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	CIERTA
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE
MOFETILO, MICOFENOLATO DE	INEFICACIA TERAPEUTICA	GRAVE	POSIBLE

Los 23 casos de ineficacia terapéutica fueron clasificados en casos ciertos, probables y posibles obteniendo los siguientes resultados:

3 casos CIERTOS

8 casos PROBABLES

12 casos POSIBLES

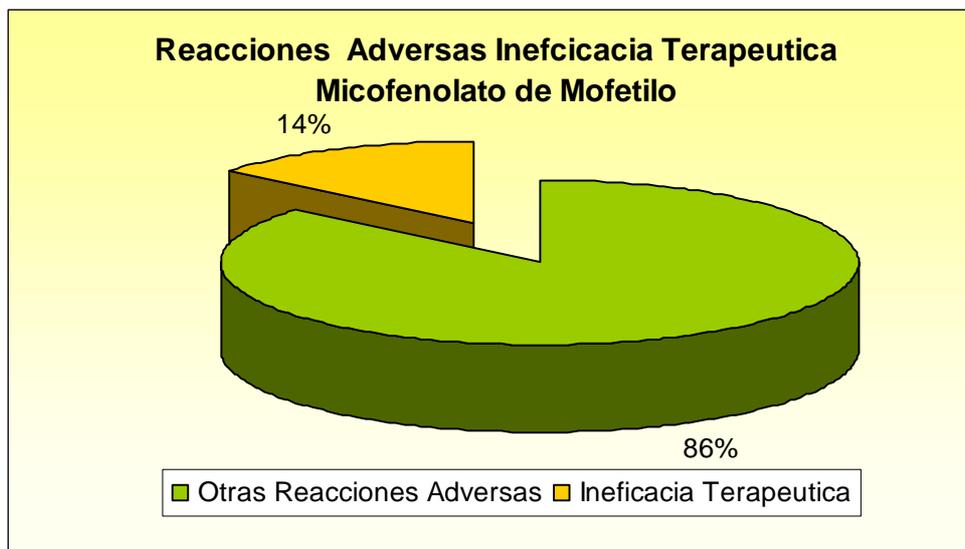
Por lo tanto de acuerdo en la probabilidad para que se genere una señal establecida en el procedimiento nos indicó que se ha generado una sospecha de señal de alerta.

De acuerdo a su gravedad se encontró lo siguiente:

Las **23** reacciones adversas clasificadas como **GRAVES**, debido a que se presentó rechazo agudo en todos los pacientes. (Perdida del trasplante renal en todos los casos).

Como podemos observar en la figura 7. La ineficacia terapéutica representa el 14% del total de reacciones adversas.

Figura 7. REACCIONES INEFICACIA TERAPÉUTICA MICOFENOLATO DE MOFETILO.



Los resultados de la aplicación del Procedimiento Normalizado de Operación, fueron informados mediante una reunión interna al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En la figura 1. Se observó que el número de reacciones adversas se obtiene en mayor parte a través de la Industria Farmacéutica, se considera que es debido a que la Norma Oficial Mexicana de Operación e Instalación de Farmacovigilancia entró en vigor en este año, en segundo lugar se encuentran los Centros Institucionales como es el IMSS, ISSSTE, Hospital de la Mujer Puebla etc. Posteriormente los Centros Estatales, es decir de todos los Estados de la República, ya que cada estado cuenta con un Centro Estatal de Farmacovigilancia y es importante mencionar que el Estado de Hidalgo en el 2005 fue uno de los Estados que reportó más reacciones adversas al CNFV, continuamos con las reacciones adversas derivadas de Estudios Clínicos, pre_ registro y post_ registro, finalmente el 0% de profesionales de la Salud lo cual es una preocupación para el CNFV porque aún no se ha sensibilizado a este sector tan importante, sin embargo también es cierto que las reacciones adversas procedentes de la Industria Farmacéutica que es en mayor porcentaje, las obtienen a través de los profesionales de la Salud lo que indica que si reportan pero lo hacen a través de la Industria Farmacéutica.

Encontraste con otros países donde la farmacovigilancia esta más desarrollada, el mayor número de sospechas de reacciones adversas reportadas son procedentes de los profesionales de la salud. ⁽²²⁾

Por género pudimos observar en la figura 2, que el porcentaje de reacciones adversas es mayor en mujeres y menor en hombres, este factor quizá se deba a que las mujeres consumen en mayor proporción medicamentos, un claro ejemplo de esto son el uso de anticonceptivos, reemplazos hormonales etc.

En la (figura 3), el 61% de las reacciones adversas reportadas fueron con una severidad moderada, es decir los pacientes se recuperaron de la reacción adversa pero sin embargo tuvieron que tomar algún medicamento para recuperarse, el 30% de las reacciones fueron leves que son pacientes que presentaron alguna reacción adversa que no requirió tratamiento para recuperarse, 7% de reacciones adversas son graves, pacientes que padecieron

una reacción adversa que puso en peligro su vida, prolongo su estancia hospitalaria o le provocó incapacidad, entre otras. Finalmente 2% de las reacciones adversas fueron letales.

Es importante mencionar que la metodología empleada en el PNO para la generación de señales es meramente cualitativa, por lo tanto no importa el tamaño de la población a la cual fue aplicada.

Tras la aplicación del PNO se obtuvo lo siguiente:

✓ **RAM-FRI.**

En la tabla 1, se registraron 27 reportes de reacciones adversas atribuibles a etanercept, la mayoría de las reacciones de acuerdo a su severidad son leves y moderadas, hay solamente 4 casos de gravedad (tabla 2), cuando se aplicó la clasificación de casos ciertos, probables y posibles no se generó ninguna señal de alerta, sin embargo hay antecedentes importantes para realizar una búsqueda intencionada de reacciones adversas hematológicas, ya que por parte de FDA existen comunicados donde se menciona el riesgo de etanercept y la aparición de trastornos hematológicos. ⁽⁵⁾ Por lo tanto se tomó la decisión de realizar una consulta en busca de reacciones adversas a nivel hematológico, sin importar el criterio de gravedad como se indica en el procedimiento, en la tabla 3, se observó 8 reacciones adversas a nivel hematológico lo que representó el 30% del total de las reacciones adversas según la figura 4, cuantitativamente éste dato no tiene significancia de riesgo atribuible, pero es recomendable dar seguimiento de casos, por las publicaciones que existen internacionalmente, ya que la farmacovigilancia en México aún no se lleva a cabo en un 100%, por lo que existe la posibilidad de que las reacciones adversas existan y estas no sean reportadas al CNFV.

✓ **RAM-GRA.**

En el año 2005 hubo una gran incertidumbre con los COX-2 y su riesgo asociado a problemas cardiovasculares, de hecho se retiró del mercado nacional al valdecoxib y rofecoxib por datos publicados por agencias regulatorias internacionales sobre el riesgo cardiovascular que estos fármacos presentaron. ⁽⁵⁾

Se identificaron 61 reportes de reacciones adversas (tabla 4) y de acuerdo a la tabla 5 se identificaron 11 reacciones adversas graves. De las cuales 4 RAM's son a nivel cardiovascular y más importante aún, es que de estas reacciones adversas 3 son letales, se realizó la clasificación en casos ciertos, probables y posibles como podemos observar no se generó ninguna señal de alerta. Pero debido a la gravedad de los reportes, se consideró importante realizar la búsqueda intencionada de reacciones adversas a nivel cardiovascular sin importar el criterio de gravedad como se indica en este procedimiento, en la tabla 7 podemos ver los resultados de esta búsqueda, se detectó 5 reacciones adversas letales y 1 reacción adversa grave, los datos obtenidos de este procedimiento son de gran relevancia ya que demuestra probablemente un mayor riesgo que beneficio y concuerda con los datos proporcionados por la OMS, ya que a partir de 1999 al 2005 es notorio el incremento el número de casos cardiovasculares. ⁽⁵⁾

En el 2005 el celecoxib no fue retirado del mercado por que aún no se contaba con información contundente, pero si hubo medidas regulatorias como fue: ampliar la información autorizada para prescribir, indicando el riesgo cardiovascular en el apartado de precauciones, así como insertos con esta información en el envase primario del producto y cartas dirigidas a la población médica informando el riesgo cardiovascular,⁽⁵⁾ por lo tanto esta información es trascendente ya que podría propiciar la nueva toma de medidas regulatorias.

✓ **RAM-E.C.**

En la tabla 7 se observó un total de 66 reacciones adversas de ineficacia terapéutica lo que representó el 45% (figura 5), esta es considerada por la OMS como reacción adversa aunque para muchas casas farmacéuticas se considera como un problema de calidad. ⁽⁵⁾

Los datos obtenidos de este estudio clínico son relevantes ya que de acuerdo a la figura 5 el 45 % de los pacientes presentaron ineficacia terapéutica lo cual significa que el medicamento no funciona para lo que es, en la figura 6 se observó que el 73% se presentó en mujeres y en la mayoría de los casos se consumió una dosis de 15 mg, que es la dosis máxima utilizada.

La información reportada por el laboratorio productor así como el análisis, coincide con los resultados obtenidos y análisis de este procedimiento⁽⁵⁾, es determinante la señal de alerta, la cual es de gran importancia para proponer toma de medidas regulatorias, quizá una de ellas pueda ser modificaciones a la información autorizada para prescribir.

✓ **RAM- GLOBAL.**

Se detectaron 138 reacciones adversas a micofenolato de mofetilo (tabla 8.) De las cuales 23 reacciones adversas son de ineficacia terapéutica lo que representó el 14% (figura 7), de acuerdo a su gravedad en todos los casos son graves, debido a que todos los pacientes perdieron el trasplante renal, los resultados del procedimiento nos indica que se generó una señal de alerta. Que es trascendente para llevar acabo toma de medidas regulatorias. En este periodo 2005, se generaron problemas con los principales transplantólogos en México, donde ellos indicaban que han identificado falta de eficacia con micofenolato de mofetilo haciendo referencia a marcas comerciales específicas ⁽⁵⁾, lo que determina los resultados de este procedimiento. En la información autorizada para prescribir, se menciona la posibilidad de que se presente ineficacia terapéutica al inicio del tratamiento, sin embargo no se menciona el tiempo en el que todavía se considera razonable que el medicamento no actúe. Además tomando en cuenta que los principales consumidores de éste medicamento son pacientes transplantados, incrementa la gravedad del problema, ya que se pierden los trasplantes, por lo que la larga espera de los pacientes para ser candidatos se viene abajo. Así como muchos otros factores que afectan directamente la calidad de vida del paciente.

XI. CONCLUSIONES.

- ⇒ La metodología empleada a través del procedimiento para generar señales de alerta en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, es conveniente, ya que se obtienen resultados de suma importancia, permite la identificación rápida de problemas de seguridad de los medicamentos reportados, agiliza la búsqueda, y permite el filtro de información, de tal manera que amplía la visibilidad de aquellos medicamentos que posiblemente estén representando un riesgo para la salud de los mexicanos. Una vez detectada la señal de alerta entonces el CNFV. Puede proceder a realizar la cuantificación del riesgo que permitirá oportunamente la toma de medidas regulatorias.
- ⇒ La aplicación de RAM-FRI no generó ninguna señal de alerta, sin embargo se obtuvieron datos importantes de seguridad, que el CNFV podría considerar para llevar a cabo una vigilancia intensiva.
- ⇒ En la búsqueda de RAM-GRA se analizó todas las RAM's graves, durante su aplicación no se generó señal de alerta, pero se obtuvo información valiosa para que el CNFV, conjuntamente con el comité técnico – científico puedan proponer medidas regulatorias ya que de este medicamento ya se tenía antecedentes de riesgo cardiovascular.
- ⇒ El análisis de la información obtenida a través de RAM- E.C, proporcionó información contundente, ya que se identificó una señal de alerta, lo cual permitirá al Centro Nacional de Farmacovigilancia la cuantificación del riesgo y posteriormente toma de decisiones regulatorias.
- ⇒ Los resultados de la búsqueda de RAM-GLOBAL generaron una señal de alerta, por lo tanto esta información puede ser utilizada por el Centro Nacional de Nacional de Farmacovigilancia, para realizar posteriormente la cuantificación del riesgo y así tomar medidas regulatorias.

XII. RECOMENDACIONES.

Se recomienda realizar algunas modificaciones al Procedimiento Normalizado de Operación, de tal manera que aunque las reacciones adversas detectadas no entren en ninguna probabilidad para que se genere una señal de alerta, esta información no sea descartada y se realicen seguimientos, así como búsquedas intencionadas de las reacciones adversas identificadas sin importar su gravedad. Lo que proporcionaría una información más completa y un panorama global de la situación del riesgo.

Los puntos propuestos serían los siguientes:

- Una vez detectada la reacción adversas sensible de señal, realizar una búsqueda en la base de datos de las reacciones adversas tomando en cuenta el órgano y el sistema afectado, así se obtendrán todas las reacciones adversas a este nivel ya sean graves, moderadas o leves y aunque en un inicio no es sensible de señal por el número de casos, nos ésta indicando la posibilidad de un riesgo.
- Tomar en cuenta la gravedad de los casos, y las alertas por otras agencias reguladoras y recomendar revisiones trimestrales en la base de datos con la finalidad de detectar casos nuevos.
- Realizar un formato de seguimiento, con la finalidad de llevar un mejor control donde se indiquen fechas de búsqueda, número de casos nuevos, reacciones adversas totales.

XIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. O.M.S. La farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamentos. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.2004
2. De Abajo, F., Madurga, M., Álvarez, C.: El nuevo Marco de Relaciones Industria Farmacéutica – Autoridades Reguladoras en Materia de Farmacovigilancia en la Unión Europea. 1998, 23-25.
3. Madurga, M., De Abajo, F., Montero, D., El Sistema Español de Farmacovigilancia. 1998, 37-40.
4. Waller, P.C., Lee, E.H.: *Responding to drug safety issues*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999, 8:535-552.
5. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Secretaría de Salud.
6. Hartzema G.A. Y Martín N. *Pharmacoepidemiology the role of clinical pharmacist*. *Contemporary Pharmacy ISSUES*. Usa.1991.
7. Altamiras J. y Segú J. *Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos*. En: Bonal, J. *Farmacia Hospitalaria*. 2ª ed. Médica Internacional. España. 1992. 396-435.
8. Einarson, T.M Bergman, U., Wiholm, B.E.: *principales and practice of pharmacoepidemiology*. En:Speight, T.M., Holford, N.H.G. (ed.) “ *Avery’s drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drug in disease management*”, 40 ed., ADIS International, Auckland, 1997, pp. 371-392
9. Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. “Definition” [en línea] <http://www.who-une-org> [consulta: 21 de abril de 2006]
10. Meyboom, R.H.B., Egberts, A.C.G., Gribnau, F.W.J., Hekster, Y.A.: *Pharmacovigilance in perspective*. *Drug Safety* 1999, 21:429-447.
11. De Abajo, J. 1992: *La farmacovigilancia en España*. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.
12. Doc. Ref. EMEA/CHMP/9668/2005.

13. Doc. Ref. NOM-220.SSA1-2002 15-ENERO-2005.
14. Vergara B “Impacto de un servicio de Farmacovigilancia intensiva en el Servicio de Medicina Interna” Tesis para obtener el título de Licenciado en Farmacia. Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca Hidalgo, México 2003.
15. Islas E. “Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia intensiva en pacientes con insuficiencia Renal Crónica del Instituto Mexicano del Seguro Social del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 1 Pachuca Hgo. “ Tesis para obtener el título de Licenciado en Farmacia. Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca Hgo. México. Agosto 2005.
16. González JM. Y Viso GF. Estudios de Utilización de antibióticos en un hospital pediátrico mexicano. Rev. O.F.I.L.2001 11 (1): 58-64
17. Hernández A. “Detección de Interacciones medicamento-medicamento en el Servicio de Consulta Externa” Tesis para obtener el título de Licenciado en Farmacia. Instituto de Ciencias de la Salud. Área Académica de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca Hgo. México. Marzo 2003.
18. Vacca, C. (2005): “Boletín de Farmacovigilancia #10.” www.invima.gov.co/version1/farmaco-vigilancia/boletindefinivo.pdf
19. Madurga, M., Soucheiron, C: *Buenas prácticas de farmacovigilancia: una propuesta*. En: Grupo IFAS (ed.): 2 Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea”. Jarpyo, Madrid, 1998, pp. 113-130.
20. La perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: (2004): “La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”. www.scf.sld.a/pdf/noticias/farmacovig.pdf
21. Base de Datos. DrugDex. Micromedex.2007
22. Dormann, H., Ruth-Selbach, U., Krebs, S.: Incidence and costs of adverse

- drug reactions during hospitalization: computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Safety* 2000,22: 161-168.
23. Edwards, I. E., Lindquist, M, Meyboom, R, Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety* 2005, 1:356.
 24. Biriell c, Edwards R. Rehasnos for reporting adverse drug reactions. Some thoughts based on an internacional review. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2000, 6: 21-6
 25. Rodríguez S. J. M. 1984: El farmacéutico y la Farmacovigilancia en el hospital Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital. Barcelona, España. 15-38.
 26. Routledge, P. 1998: 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*. 351: 1200-1.
 27. Walker, A. M, García, L, Pérez, S. 1992: La epidemiología y la industria farmacéutica En: *Medicina Clínica*. 98: 465-68.
 28. Farmacovigilancia de Información Terapéutica de Canarias: 2000: La Farmacovigilancia en España. Fvigilan_posta. unizar.es
 29. Céspedes, P. Fragoso, R. 1995: perfeccionamiento del método de detección de reacciones adversas desde una farmacia comunitaria. Tesis Profesional. Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Departamento de Farmacia. Universidad del Oriente Cuba. Cuba.
 30. De Abajo, J. 1992: La farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.
 31. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; 336: 156-158.
 32. Li D, Lindquist M, Edwards R. Evaluation of early signals of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in the WHO ADR Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1: 11-18.
 33. Stricker BHC, Tijseen JGP. Serum sickness-like reactions to cefaclor. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1177-1184.
 34. Egberts ACG, Meyboom RHB, De Koning FHP, Bakker A, Leufkens HGM. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *Br J Clin*

- Pharmacol 1997; 44: 277-281.
35. Van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 689-693.
 36. Bate A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 315-321.
 37. Meyboom RHB et al. Principles of signal detection in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355-365.
 38. Mann RD. Drug safety alerts. A review of "Current Problems". *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1: 269-279.
 39. Delgadillo J, Capellà D, Figueras A, Castel JM, Vidal X. Spanish Algorithm Study Group. Concordance in the causality assesment of adverse drug reactions in the Spanish Drug Surveillance System. *Thérapie* 1995; suppl: abstract 180.
 40. Laporte, J.R Tognoni, G. 1993: Principios de epidemiología del medicamento. 2ª edición. Editorial Ediciones Científicas y Técnicas. S.A. España. 26,27.

XIV. ANEXOS.

ANEXO 1



SECRETARIA DE SALUD

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD

ANTES DE LLENAR EL FORMATO LEER CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO

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

DEBERA LLENARSE EN LETRA DE MOLDE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

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

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

II. DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción				
Día	Mes	Año		
				<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento. <input type="checkbox"/> No se sabe

I. DATOS DEL PACIENTE

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor			
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis			
Vía de Administración	Fechas de la Administración Inicio Termino 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 <input type="checkbox"/> No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Si ¿A Cuanto? <input type="checkbox"/> No			¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Si ¿A cual? <input type="checkbox"/> No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe		

III. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

IV. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

			FECHAS						
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

V. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

VI. PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

ÚNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y Dirección del Profesional
TELÉFONO:		TELÉFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio	¿Informado en el periodo establecido?	¿ Informó esta reacción al laboratorio productor? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: <input type="checkbox"/> inicial <input type="checkbox"/> seguimiento Origen: <input type="checkbox"/> hospital <input type="checkbox"/> asistencia extrahospitalaria

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

ANEXO 2.**ALGORITMO DE NARANJO.**

	SI	NO	NO SE SABE /	PUNTAJE
			NO DISPONIBLE	
1. ¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	2	-1	0	
3. ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	2	0	
6. ¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	1	0	
7. ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	1	0	0	
8. ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	1	0	0	
9. ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?	1	0	0	
10. ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	1	0	0	

- **Posible: 1-4**
- **Probable: 5-8**
- **Cierta: 9 o más**
- **Puntaje máximo posible: 13**

XV. GLOSARIO DE TERMINOS.

1.- Calidad de la información.- a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa.

2.- Centro Estatal o Institucional de Farmacovigilancia.- a la unidad de farmacovigilancia que participa oficialmente en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de manera coordinada con el CNFV, la cual puede estar incluida en: los Servicios de Salud de los Estados de la República Mexicana, las instituciones de salud, las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un Centro de Toxicología Clínica.

3.- 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.

4.- Fármaco o principio activo.- a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

5.- Farmacovigilancia.- a “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 nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002).

6.- Farmacovigilancia Intensiva.- a la 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 estructurados.

7.- Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas.- al instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.

8.- 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.

9.- Notificación.- al informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.

10.- Notificación Espontánea.- al método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos.

11.- Procedimiento Normalizado de Operación.- los documentos que describen, con mucho detalle, las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación específica, un análisis o una acción determinada.

12.- 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.

13.- Reacción Adversa.- a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

14.- Reporte de Sospecha de Reacción Adversa.- al formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

15.- Señal.- Relación causal entre una reacción adversa y un fármaco, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada. Usualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, según la gravedad Información comunicada sobre una posible relación y de la calidad de la información.

16.- Sospecha de Reacción Adversa.- a cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

17.- 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.

18.- Valoración de la causalidad.- a la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas.