



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2009 - "Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz"

# GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## ÍNDICE

<b>1. PRESENTACIÓN</b>	6
<b>2. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO</b>	8
2.1. Estructura del documento	8
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	9
<b>4. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA</b>	15
4.1. Principios generales	15
4.2. Organización de Sistemas Nacionales y Centros de Farmacovigilancia	17
4.2.1. Acciones básicas en el establecimiento de un Centro de Farmacovigilancia	18
4.2.2. Recursos económicos	19
4.2.3. Localización	20
4.2.4. Equipamiento necesario	20
4.2.5. Personal	21
4.2.6. Continuidad en el servicio	22
4.2.7. Comités consultivos	22
4.2.8. Servicio de información	22
4.3. Documentación	23
4.3.1. Características de las notificaciones	23
4.3.2. Otros documentos	26
4.3.2.1. Manuales	28
4.3.2.2. Procedimientos	29
4.3.2.3. Documentación adicional	30
4.4. Sistemas informáticos	30
4.5. Gestión de las notificaciones	31
4.5.1. Métodos de envío de notificación	32
4.5.2. Cómo mejorar la notificación	32
4.5.3. Codificación y registro de datos	33
4.5.4. Revisión de la base de datos	34
4.5.5. Evaluación de notificaciones	35
4.5.5.1. Gravedad	37
4.5.5.2. Secuencia cronológica	37
4.5.5.3. Relación de Causalidad	37
4.5.5.4. Mecanismo de las reacciones adversas	40



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

<b>5. BUENAS PRÁCTICAS DE ANÁLISIS Y GESTIÓN DE RIESGOS</b>	<b>41</b>
5.1. Identificación de riesgos	43
5.1.1. Análisis descriptivo de una serie de casos	43
5.1.2. Uso del manejo de datos	45
5.2. Generación de señales	48
5.3. Cuantificación de riesgos	48
5.3.1. Estudios para cuantificar riesgos	48
5.4. Evaluación de riesgos	51
5.4.1. Evaluación de la relación Beneficio/Riesgo	51
5.5. Gestión de riesgos	52
5.5.1. Plan de Minimización de riesgos	53
5.5.2. Medidas administrativas de reducción del riesgo	54
5.6. Comunicación de riesgos	57
5.6.1. Informes periódicos de seguridad	57
5.6.2. Manejo de crisis	58
5.7. Prevención de riesgos	59
5.8. Evaluación del sistema de Farmacovigilancia	60
<b>6. FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DE LOS AGENTES IMPLICADOS</b>	<b>61</b>
6.1. Autoridad Reguladora Nacional	62
6.2. Sistema Nacional de Farmacovigilancia.	65
6.2.1. Efactor central de Farmacovigilancia	66
6.2.2. Efectores periféricos de Farmacovigilancia	68
6.3. Profesionales sanitarios	69
6.4. Laboratorio farmacéutico o Titular del Registro	70
6.5. Otras instituciones de salud	75
6.5.1. Hospitales y otros centros de internación	75
6.5.2. Universidades	76
6.5.3. Centros de Información de Medicamentos y Centros de Información Toxicológica	76
6.5.4. Comité de Seguridad de medicamentos de Uso Humano	77
6.5.5. Asociaciones profesionales de farmacéuticos y médicos	77
6.5.6. Organizaciones de consumidores y medios de comunicación	78
<b>7. PUBLICACIÓN EN FARMACOVIGILANCIA</b>	<b>78</b>
7.1. Participación de los responsables editoriales	79
7.2. Directrices a considerar por parte de editores y autores al publicar reacciones adversas	80



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

7.3. Publicaciones sobre series de múltiples casos	81
<b>8. GLOSARIO DE TÉRMINOS UTILIZADOS EN FARMACOVIGILANCIA</b>	<b>81</b>
<b>9. SIGLARIO</b>	<b>102</b>
<b>10. ANEXO I</b> Modelo de tarjeta de notificación espontánea	<b>103</b>
<b>11. ANEXO II</b> Algoritmo de de Naranjo y col. y Algoritmo de Causalidad de FDA	<b>105</b>
<b>12. ANEXO III</b> Resumen de responsabilidades	<b>107</b>
<b>13. ANEXO IV</b> Otros modelos de ficha : 1) para notificar eventos atribuibles a vacunas e inmunizaciones (ESAVI), 2) falta de eficacia y desvío de calidad, 3) para odontólogos, 4) para hierbas 5) errores de medicación 6) para pacientes-usuarios.	



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2009 - "Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz"

## PRESENTACIÓN

El conocimiento sobre la toxicidad derivada del uso de los medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras: Las reacciones adversas son una causa importante no sólo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario y en ocasiones muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de la relación beneficio/riesgo que no ha sido detectada al momento de la autorización de la comercialización.

Como se describe en el documento de la OMS, Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente<sup>1</sup>, uno de los principales elementos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad de captar la información más completa posible sobre las reacciones adversas y errores de medicación para que puede ser usada como fuente de conocimiento y como base para acciones preventivas en el futuro. Si no hay una acción posterior a que ocurra un evento o al resultado de cualquier análisis, entonces, se perderá la oportunidad para generalizar el problema y no se manifestará la capacidad de producir soluciones potentes y aplicables más amplias. Esto pasa por dos ejes fundamentales: (1) la adecuada formación sobre farmacología clínica y terapéutica a todos los niveles, para lograr un uso más apropiado de medicamentos y (2) disponer de un sistema de farmacovigilancia.

Los requerimientos de salud y el uso de medicamentos en diferentes países varían considerablemente por muchas razones: la carga de enfermedad, las económicas, las étnicas, las culturales, la dieta, el nivel de desarrollo y el sistema regulatorio de medicamentos. Las decisiones concernientes de efectividad y seguridad necesitan ser consideradas en el contexto específico de cada país. En este sentido la vigilancia sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos debe volverse un área prioritaria dentro de la salud pública.

En general, los sistemas de vigilancia de medicamentos no son perfectos. En América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia es aún débil, tiene los mismos problemas que en los países desarrollados como son las subnotificaciones, las notificaciones de efectos adversos ya conocidos, los conflictos de intereses de los prescriptores, los dispensadores de la industria farmacéutica y la falta de motivación de los profesionales sanitarios para notificar. Pero a éstos se suman otros: los sistemas de salud son poco equitativos y solidarios y un alto porcentaje de la población no tiene acceso al sistema de salud ni a los

---

<sup>1</sup> WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems From information to action 2005 EIP/SPO.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

tratamientos médicos. Los pacientes tienen poca interacción directa con profesionales de la salud, lo que permite la coexistencia de una medicina "casera" con utilización de hierbas medicinales no manufacturadas ni controladas. También existen en el mercado medicamentos en combinaciones a dosis fijas irracionales, medicamentos de eficacia no demostrada, utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas, sin dejar de lado un problema mayor que es la adquisición de medicamentos sin receta como los antibióticos, la venta de medicamentos por Internet y otros.

En este contexto se debe trabajar la Farmacovigilancia del siglo XXI, es por ello la gran importancia de su armonización en la región de las Américas y de desarrollar guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y gestión de riesgos. Es necesario implementar la realización de programas activos de Farmacovigilancia basados en la aplicación de la Farmacoepidemiología, ya que el planeamiento de las actividades antes de la aprobación de los medicamentos beneficiará la salud pública de la región.

Es interés de la OMS/OPS desarrollar las guías de Buenas Prácticas que puedan ser usadas para facilitar y mejorar el sistema de notificación de Farmacovigilancia y la seguridad de los pacientes. Los principios centrales del desarrollo de esta guía están basados en que:

- los sistemas de notificación para intensificar la seguridad de los pacientes sea aprender de los fracasos,
- la notificación debe ser segura así los individuos que notifican incidentes no deben ser sancionados o sufrir otras consecuencias,
- la notificación tiene valor solamente si la misma puede generar una respuesta constructiva.

Este proceso conduce como mínimo a una retroalimentación de los hallazgos del análisis de datos. También incluye recomendaciones para cambios en los procesos y sistemas de salud tales como: el análisis significativo y el aprendizaje de las notificaciones. La diseminación de lo aprendido requiere pericia y una amplia variedad de recursos humanos y financieros. La autoridad que recibe las notificaciones debe ser capaz de influenciar en las soluciones, diseminar la información y hacer recomendaciones para cambios<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Generalidades acerca de la Farmacovigilancia. *Dr. Leobardo Manuel Gómez-Oliván y Dra. Araceli Amaya Chávez*. Departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México. En línea. <[http://www.infarmate.org/pdfs/Septiembre\\_octubre/farmacovig\\_num3.pdf](http://www.infarmate.org/pdfs/Septiembre_octubre/farmacovig_num3.pdf)> [acceso septiembre de 2008]



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## 1. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

El grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), ha desarrollado este documento desde la visión OPS/OMS, considerando que la farmacovigilancia es un componente esencial de los programas de salud pública<sup>3</sup>. Se trabajó con el objetivo de facilitar el desarrollo, mejorar y fortalecer los sistemas de farmacovigilancia en la región de las Américas y promover el ejercicio de las buenas prácticas para mejorar la seguridad del paciente y de la población de acuerdo a las necesidades de la región.

Este documento quiere dar pautas para responder dos preguntas:

- ¿Qué se debe hacer para iniciar un sistema de farmacovigilancia?
- ¿Cómo mejorar un sistema de farmacovigilancia pre-existente?

Estas recomendaciones se basan en documentos de la OMS para promover e intensificar, no sólo el sistema de notificación espontánea de eventos adversos, sino también los estudios de Farmacovigilancia Activa de los medicamentos en la región de Latinoamérica y el Caribe. Los países pueden seleccionar, adaptar o modificar las recomendaciones de acuerdo a sus necesidades. Esta guía no es una regulación internacional y puede ser modificada de acuerdo a la experiencia y necesidades de cada caso.

### 1.1. Estructura del documento

El documento se encuentra organizado por divisiones numeradas. La división 3 incluye una breve descripción de la Farmacovigilancia en el contexto del uso de los medicamentos. En la división 4 se desarrollan específicamente las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia y se detalla cómo implementar un centro desde los materiales hasta el accionar. En la división 5 se describen las buenas prácticas para analizar y gestionar los riesgos identificados en el sistema y su comunicación. En la división 6 se relatan las funciones y responsabilidades de los agentes implicados en la Farmacovigilancia. Las divisiones siguientes están destinadas a facilitar la información de términos, una tarjeta de notificación genérica y diferentes pautas para analizar las notificaciones como los algoritmos de causalidad y otros elementos útiles para el trabajo en el área.

**A los fines de facilitar la selección y adaptación de los elementos parte del presente documento se ha marcado con los símbolos (!!!) lo indispensable y con (!! ) lo deseable.**

<sup>3</sup> The SAFETY of MEDICINES IN PUBLIC HEALTH PROGRAMMES: Pharmacovigilance an essential tool OMS 2006.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## 2. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o diferentes estados de salud alterados. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. Se estima que las reacciones adversas son entre la cuarta a sexta causa de mortalidad en algunos países<sup>1, 4, 5</sup>.

Cuando un medicamento es aprobado para ser comercializado implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios pre-comercialización fueron aceptables, **aunque esto no significa que su relación beneficio/riesgo sea definitiva**. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y resguardado medio científico de los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que hasta el momento de la comercialización sólo se hayan comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. La información obtenida en los ensayos clínicos de las distintas fases hasta su aprobación por la autoridad sanitaria no permite predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo que son más factibles de detectar en las etapas de post-comercialización. En ocasiones, son apenas 500 y rara vez superan los 5000 personas quienes han recibido el medicamento antes de su salida al mercado. Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad de los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico, una vez puestos a la venta en condiciones reales.

Por regla general se necesita más información sobre el uso del medicamento en grupos de población concretos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos. Por ejemplo, es crucial para detectar efectos secundarios graves, raros o que sólo se producen en la edad pediátrica. También sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento.

---

<sup>4</sup> *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, boletín 9. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos* Octubre de 2004 Organización Mundial de la Salud, Ginebra WHO/EDM/2004.).

<sup>5</sup> Organización Mundial de la Salud. *AIDE MEMOIRE.2008* Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos de los medicamentos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. Lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia.

### **FARMACOVIGILANCIA**

**La Farmacovigilancia (FV) es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.**

Las metas que sigue son:

- Mejorar el cuidado y seguridad de los pacientes en relación al uso de medicinas y todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en relación al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos en un tiempo adecuado.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, conduciendo a la prevención de los daños y maximización de los beneficios.
- Fomentar la seguridad del uso de los medicamentos en forma segura, racional y más efectiva (incluyendo costo efectivo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en la farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público.

Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y prevención de reacciones adversas a medicamentos. Además, es una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La Farmacovigilancia juega un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, tanto a nivel individual, regional, nacional e internacional<sup>5</sup>.

Es importante definir aquí **Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)**: según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere "efecto no deseado atribuible a la administración de..." y reservar la definición original de la OMS para el concepto de *acontecimiento adverso*, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto.

La Farmacovigilancia se ocupa de los efectos indeseados o RAM producidos por los medicamentos principalmente, aunque no exclusivamente, ya que sus incumbencias se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros.

Para la farmacovigilancia éstos incluyen uso de medicamentos para las indicaciones que no han sido aprobadas y no hay adecuadas bases científicas, uso de medicamentos subestándares, notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas, evaluaciones de mortalidad relacionadas a los medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos, e interacciones de medicamentos con otros químicos, medicinas, comidas y bebidas.

Asimismo, durante los últimos años los medios de comunicación, prensa escrita, televisión, Internet, han fomentando la "medicalización", induciendo la utilización de medicamentos para "síntomas menores", o simplemente para "ganar salud". Toda esta problemática produce o incrementa las reacciones adversas, las que pueden producir muertes, discapacidad o prolongar una hospitalización, siendo el mayor porcentaje de las mismas prevenibles y evitables.

Los factores como nutrición y hábitos de comida en la comunidad pueden tener consecuencias en la efectividad terapéutica y seguridad de los medicamentos. Sin una buena guía y entrenamiento en farmacovigilancia a los profesionales de la salud en nuestros países, los pacientes pueden estar ante un incremento del riesgo de errores de medicación y/o reacciones adversas prevenibles.

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias que trabajan sobre el tema. El éxito y el futuro dependerán ante todo de que exista una voluntad permanente de colaboración. Los responsables en este terreno deben trabajar concertadamente para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas del público, de los administradores sanitarios, planificadores, políticos y profesionales de la salud. Sin embargo, faltan mecanismos sólidos e integrados que hagan posible semejante colaboración. El principal obstáculo suele radicar en la falta de formación de profesionales, recursos, apoyo político y sobre todo infraestructura científica. Entender y afrontar estos problemas es un requisito previo indispensable para el



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

desarrollo científico y práctico de la Farmacovigilancia en el futuro. Es claro que los países de Latinoamérica y el Caribe deben estar preparados para el progreso de la nueva farmacovigilancia.

El modelo de farmacovigilancia que se adopte necesita ser robusto y flexible ya que estos serán implementados tanto en países con sistemas de salud pública y farmacovigilancia preexistentes, como en países con débiles y deficientes programas. También, debe enfatizar en compartir los recursos humanos y en la expansión del conocimiento sobre la efectividad/riesgos, colaboración, comunicaciones efectivas, integración, entrenamiento y capacidades edilicias.

**Metodología**

Para el desarrollo de actividades de Farmacovigilancia, existen diversos métodos:

**a) Sistema de notificaciones espontáneas:** se basa en la identificación y detección de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Este es el utilizado por los centros de farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

**b) Sistemas de Farmacovigilancia Intensiva:** se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en dos grandes grupos:

- sistemas centrados en el medicamento,
- sistemas centrados en el paciente.

**c) Estudios epidemiológicos:** tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de un medicamento, pueden ser:

- estudios de cohorte,
- estudios de casos y control.

El más difundido de los métodos de estudio de la Farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea, también llamado de la tarjeta amarilla. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permitiría generar señales de alerta sobre el comportamiento de los



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

medicamentos en la población de nuestra región<sup>6</sup>. El éxito o fracaso de cualquier actividad de Farmacovigilancia depende de la notificación de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

### ***Antecedentes y Marco internacional***

Como consecuencia de la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la talidomida en Europa a partir del año 1960, varios países comenzaron a "vigilar" los medicamentos. En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el marco del Programa Internacional para la monitorización de medicamentos propuso la formación de un centro de Farmacovigilancia Internacional. Este centro actualmente está localizado en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, UCM). En el Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos participan 86 países miembros activos, los últimos incorporados son Kazajistán y Barbados en Julio 2008.

Aunque es relativamente reciente su implementación, en la región de las Américas, América Latina y el Caribe, se hacen esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con medicamentos, Desde la década de los noventa existen 12 países, que a través de sus autoridades reguladoras, han implementado sistemas de farmacovigilancia y han sido reconocidos como países miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS. El resto de los países, si bien oficialmente no son miembros aún, están en el proceso de organizar la farmacovigilancia<sup>7</sup>. Estos son considerados miembros asociados de la OMS hasta que sean formalmente reconocidos como centros de monitoreo de reacciones adversas.

Existen varios sistemas de notificación alrededor del mundo, variados en naturaleza, alcance y complejidad. Un estudio publicado en el 2002, realizó una comparación de las características de diferentes sistemas de notificación espontánea a través de una encuesta realizada a las autoridades reguladoras de 18 países que participan en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, la cual fue respondida por 12 de ellas (Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Holanda, Nueva Zelanda, Sudáfrica, España, Reino Unido y EUA). No respondieron Austria, Finlandia, Grecia, Italia, Portugal y Suecia<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> CAPITULO 13: FARMACOVIGILANCIA Y MECANISMOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. Mabel Valsecia. [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/13\\_farmacovigi.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf).

<sup>7</sup> The UPPSALA Monitoring Centre. Who Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

<sup>8</sup> Hughes,ML; Whittlesea,CMC; Luscombe,DK. Review of national spontaneous reporting schemes: strengths and weaknesses. Adverse Drug React Toxicol Rev. 2002; 21: 231-241.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Algunas de las características diferenciales de los sistemas de notificación se describen a continuación: La notificación por parte de los profesionales sanitarios es voluntaria en todos los países salvo en España y en Francia, donde la ley establece su obligatoriedad. Algunos países disponen de un sistema descentralizado: Francia cuenta con 21 centros regionales y España con 17 centros autonómicos más un centro coordinador. En Canadá y en el Reino Unido el sistema es sólo parcialmente descentralizado. En el resto de países existe un único centro regional. Algún país incluye también en el programa la notificación de las reacciones adversas a productos diferentes de los medicamentos de uso humano. Así, en Dinamarca se incluyen los medicamentos veterinarios y en EUA los dispositivos de uso médico. Por otra parte, en algunos países existen sistemas independientes del programa de reacciones adversas a medicamentos para la monitorización de los efectos indeseados a vacunas. Recientemente, en algunos países se han desarrollado sistemas para monitorear productos específicos como antirretrovirales, antimaláricos y antihelmínticos. El programa de farmacovigilancia en los países en desarrollo para los antirretrovirales, basado en estudios de cohortes, es un buen ejemplo de farmacovigilancia activa<sup>9</sup>, que deberían imitarse y extenderse.

#### **Generalidades del Sistema de notificación**

El objetivo más importante de la farmacovigilancia es la identificación de eventos adversos de los medicamentos. La observación clínica y la **notificación** de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar "alertas" o hipótesis de causalidad o "señales". También para diseñar estudios específicos, Farmacovigilancia Activa, que permitan conocer el perfil de seguridad de los medicamentos cuando son utilizados por la población general o especiales.

Para que sean eficaces cualquiera de los sistemas de farmacovigilancia aplicados, precisan de la notificación de todos los profesionales sanitarios en contacto con los pacientes usuarios de los medicamentos. No se debe olvidar que toda esta información debe ser centralizada por un organismo dedicado y avalada por la autoridad sanitaria, para ser diseminada a la comunidad.

Se persigue como fin una mayor seguridad en el uso de los medicamentos, a través de una detección rápida de reacciones adversas graves, de forma especial de los medicamentos de reciente aparición, determinando la frecuencia de aparición de efectos adversos, los factores predisponentes, la relación de causalidad, las interacciones medicamentosas y estudiando los grupos de población especiales (niños,

---

<sup>9</sup> Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries WHO/PSM/QSM/2007.3.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

embarazadas, insuficientes renales y hepáticas, pacientes con SIDA). También, cumplen con los objetivos desarrollando programas de formación e información para el personal sanitario a participar activamente.

El principal propósito de un sistema de notificación es aprender de la experiencia. La notificación por sí misma no mejora la seguridad, es la respuesta a las notificaciones la que conduce a cambios. El punto importante es que un sistema de farmacovigilancia debe producir una respuesta visible útil por el destinatario, no sólo para justificar los recursos gastados en notificar, sino para estimular a los individuos e instituciones a hacerlo. La notificación conduce en distintas formas a aprender y mejorar la seguridad, generando alertas, diseminando la experiencia, analizando las tendencias de riesgos y mejorando el funcionamiento de los sistemas.

Los sistemas Farmacovigilancia de América Latina y el Caribe tendrán que ser más propositivos que reactivos frente a las alertas y/o retiros de medicamentos del mercado, generar mecanismos de cooperación para el desarrollo de capacidades y ampliar las posibilidades de funcionamiento como una red latinoamericana de farmacovigilancia<sup>10</sup>. Sin embargo, cualquier esfuerzo será vano si no va acompañado de acciones más amplias dirigidas a fortalecer el razonamiento clínico y terapéutico antes de utilizar un medicamento.

#### **4. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA**

##### **4.1. PRINCIPIOS GENERALES**

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia son un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que se deben cumplir para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Están basadas en la adquisición de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, también conocido como notificación de casos.

##### *Objetivo*

Las buenas prácticas de Farmacovigilancia están destinadas a garantizar:

- La veracidad de los datos recogidos para la correcta evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos.
- La confidencialidad de la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas.

<sup>10</sup> Boletín de Farmacovigilancia, septiembre –noviembre 2006 INVIMA.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- El uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales y alertas.

Como la Farmacovigilancia efectiva recae en la contribución de muchas personas con formación muy variada, para obtener un sistema de farmacovigilancia coherente, es importante desarrollar guías de procedimientos operativos estándares (ver 4.3.2.3 Procedimientos) en los cuales se describan los detalles prácticos del flujo de información<sup>11</sup>. Estas guías deben clarificar y unificar la información sobre:

- ¿Qué constituye un evento adverso reportable?
- ¿Quién se espera que notifique una observación de sospecha de problemas relacionados con los medicamentos?
- La disponibilidad y práctica de llenado de formularios de notificación o tarjetas amarillas.
- Procedimientos para el envío o colecta de informes.
- Rutinas de evaluaciones, seguimiento y procesamiento de las notificaciones de casos en los centros de Farmacovigilancia.
- Procedimiento para el análisis de información agregada y opciones de acción.
- Buenas prácticas de comunicación.
- Una descripción de indicadores mediante se pueda medir el progreso del sistema de monitoreo.

Para cumplir con estas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:

- Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas o problemas relacionados con medicamentos deben registrarse de acuerdo al principio de veracidad de los datos suministrados.
- Debe documentarse al máximo todas aquellas notificaciones que por su gravedad o novedad de la sospecha de reacción adversa lo precisen.
- La información relacionada a cualquier sospecha de reacción adversa o problema relacionado con medicamentos, debe poder ser contrastada, verificando su autenticidad y su coherencia con los documentos originales siempre que sea posible.
- Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad.
- Debe tratarse la información manteniendo la fiabilidad de los datos, recogiendo los términos de la forma más similar a la empleada por el notificador.

---

<sup>11</sup> Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) March 2005 Clinical Medical.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Deben cumplirse escrupulosamente los plazos establecidos para la comunicación de sospecha de reacciones adversas graves, tratándolas con la máxima prioridad.
- Cada individuo comprometido en la evaluación de una reacción adversa debe estar calificado para realizar su labor, por educación, formación y experiencia.
- Debe tratarse con reserva toda información aun no validada.
- Toda la información relacionada a reacciones adversas debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.
- Previamente a la comunicación de una reacción adversa a la comunidad científica, debe haberse notificado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.
- Se deberán establecer los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad en los procesos de generación, gestión y tratamiento de la información sobre reacciones adversas.
- La información recogida en las notificaciones de sospecha de reacción adversa no será utilizada en ningún caso para realizar juicios de valores acerca de la actuación médica.

#### **4.2. Organización de Sistemas Nacionales y Centros de Farmacovigilancia**

Para establecer un sistema de notificaciones de reacciones adversas se necesitan ciertas capacidades simples o complejas. Es indispensable plantearse claridad en: *objetivos, de quién debe notificar; sobre cómo obtener las notificaciones; mecanismos para recibir las mismas y manejar los datos; análisis de expertos; capacidad de responder a las notificaciones; un método de clasificación de los eventos notificados; la capacidad de diseminar los hallazgos; infraestructura técnica y seguridad de los datos.*

Para comenzar un centro es necesario:

*Divulgación:* Cuando el centro comienza en un ámbito nacional, debe recordarse que serán necesarios muchos esfuerzos, especialmente de divulgación, antes de que participen una proporción importante de profesionales.

*Continuidad administrativa:* Cuando un centro es parte de una organización más amplia, por ejemplo, una unidad de control toxicológico, un departamento de farmacología clínica o una farmacia hospitalaria se debe proporcionar continuidad administrativa; que puede conseguirse destinando un profesional, por ejemplo, un farmacéutico o un médico, que tenga como responsabilidad principal la farmacovigilancia.

*Recursos gubernamentales:* Cualquiera que sea la ubicación del centro, la farmacovigilancia debe estar estrechamente vinculada a la regulación de medicamentos. Los recursos gubernamentales son necesarios para la coordinación nacional.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

*Colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas:* Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir competiciones innecesarias o duplicidades son necesarias una buena colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas.

#### **4.2.1 Acciones básicas en el establecimiento de un Centro de Farmacovigilancia**

Un nuevo centro de Farmacovigilancia puede ponerse en marcha con relativa facilidad. Sin embargo, el desarrollo de un sistema de Farmacovigilancia, desde el estado inicial hasta llegar a ser una organización efectiva y establecida, es un proceso que necesita tiempo, visión, dedicación, competencia y continuidad.<sup>12</sup>

Se debe preparar un plan (!!!) para el establecimiento del sistema de Farmacovigilancia de acuerdo a los puntos siguientes:

- Realizar contactos con autoridades sanitarias y con instituciones y grupos locales, regionales o nacionales, que se dediquen a medicina clínica, farmacología y toxicología, resaltando la importancia del proyecto y sus propósitos.
- Crear el centro: oficina, personal técnico, locales, teléfonos, procesadores de texto, capacidad en gestión de bases de datos, bibliografía y otros.
- Diseñar un formulario de notificación (ejemplo en el Anexo I) y comenzar a reunir datos mediante su distribución a hospitales, clínicas, médicos de familia en atención primaria de salud y farmacias.
- Elaborar material impreso para informar a los profesionales de la salud sobre definiciones, objetivos y métodos del sistema de farmacovigilancia.
- Encargarse de la formación del personal de farmacovigilancia en relación a:
  - a. recolección y verificación de datos,
  - b. interpretación y codificación de las descripciones de reacciones adversas,
  - c. codificación de los medicamentos,
  - d. evaluación de la relación de causalidad,
  - e. detección de señales,
  - f. gestión de riesgos.
- Instalar una base de datos, es decir un sistema para el almacenamiento y recuperación de los datos.
- Organizar reuniones en hospitales, universidades y asociaciones profesionales para exponer los principios y exigencias de la farmacovigilancia, y sobre la importancia de la notificación.

<sup>12</sup> VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD *de los* MEDICAMENTOS Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Published by *the* Uppsala Monitoring Centre (*the* UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2002



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Promover la importancia de la notificación de reacciones adversas a medicamentos a través de revistas médicas y otras publicaciones profesionales.

#### **4.2.2 Recursos económicos**

Un centro de Farmacovigilancia debe tener **fuerza de financiación básica y regular (!!!)**, para asegurar la continuidad de su trabajo. Los costos están principalmente en el personal a cargo, entrenamiento, comunicación, computadoras y programas, producción de literatura promocional y producción de tarjetas de notificación.

Tales recursos pueden obtenerse como parte de las tasas o impuestos de registro o mediante una especial contribución obligatoria para farmacovigilancia. Ambas pueden incluirse en el presupuesto de la autoridad reguladora de medicamentos.

Adicionalmente a los recursos básicos, el centro puede intentar conseguir más fondos (!!) de otras entidades que tengan interés en la Farmacovigilancia. Las siguientes instituciones son algunos ejemplos de aquellas a las que se pueden recurrir:

- . Departamentos gubernamentales con interés en la seguridad de medicamentos.
- . Compañías de seguros sanitarios y fondos de seguros médicos.
- . Departamentos universitarios.
- . Asociaciones profesionales.

Con motivo de las importantes consecuencias en salud pública, y comerciales que tienen las reacciones adversas, debe garantizarse la continuidad de los recursos económicos de farmacovigilancia y no estar expuestos a los posibles grupos de presión, a los cambios políticos o a los factores económicos.

Se puede estimar la cantidad de recursos económicos que se necesitan para la farmacovigilancia mediante el cálculo en función de la tasa de notificación requerida y el tamaño de la población. La recolección de datos, tanto cuantitativa como cualitativamente, la evaluación y distribución cuidadosas de tal información tiene un costo.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

#### 4.2.3 Localización

Es indispensable contar con un **espacio físico específico (!!!)** con la dotación correspondiente. La localización más idónea de un nuevo centro de farmacovigilancia puede depender de la organización y desarrollo del sistema nacional de salud en el país y otros aspectos locales.

Un departamento gubernamental (autoridad sanitaria, autoridad nacional reguladora de medicamentos) puede ser un buen lugar para un centro de farmacovigilancia. No obstante, como entorno inicial para desarrollar la farmacovigilancia puede utilizarse cualquier departamento de un hospital o de una universidad, que trabaje en farmacología clínica, farmacia clínica, toxicología clínica o epidemiología. La notificación de reacciones adversas a medicamentos puede comenzar de forma local, quizás en un hospital, y después ampliarse a otros hospitales y centros de salud en la región, progresando paso a paso hasta el ámbito nacional. En algunos países, las asociaciones profesionales tales como asociaciones nacionales médicas son utilizadas para ubicación del centro.

#### 4.2.4 Equipamiento necesario

La infraestructura técnica requerida puede ser muy simple. Como medio de comunicación se necesita como mínimo teléfono, correo o fax para recibir las notificaciones. Los sistemas basados en la Web ofrecen el uso fácil a los que notifican y también disminuyen la necesidad de personal para la entrada de datos.

El equipamiento consiste en:

- Teléfono multi-conexión (!!!).
- Ordenador/computadoras con la capacidad (hardware y software) acorde con el desarrollo del centro (base de datos, procesador de texto) (!!!).
- Impresora (!!!).
- Fax (!!!).
- Correo electrónico (*e-mail*) (!!!).
- Fotocopiadora (!!).
- Página web (!!).
- Acceso a bases de datos especializadas adquiridas, según un plan de selección y necesidades (!!).

Además, se debe contar con la infraestructura técnica suficiente para la entrada de las notificaciones en una base de datos computarizada. Finalmente, todos los sistemas deben proveer soporte técnico a los usuarios, quienes pueden requerir asistencia con las planillas de papel o los formularios que funcionan en línea.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

#### 4.2.5 Personal

Los conocimientos necesarios en las tareas de un centro de Farmacovigilancia incluyen: Medicina Clínica, Farmacología, Toxicología, y Epidemiología. Las competencias para la evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas pueden alcanzarse mediante entrenamiento del personal del centro y mediante consultores especializados en forma permanente.

Sin embargo, un centro nuevo de Farmacovigilancia a veces comienza a funcionar sólo con un experto (!!!) a tiempo parcial, normalmente un farmacéutico o un médico y algún apoyo administrativo. Al poco tiempo puede ser necesario tener un experto como responsable de Farmacovigilancia durante la mayor parte del tiempo y también que el trabajo de secretaría se amplíe.

Cuando se incrementa el nivel de notificación de reacciones adversas se puede calcular los requerimientos de personal, si estima un promedio de tiempo por cada notificación individual, que dependerá de la infraestructura del centro.

Idealmente, un efector central necesita como mínimo (!!):

- Un farmacéutico o médico o especializado en Farmacoepidemiología.
- Personal administrativo.
- Un programador o analista de sistemas a demanda.
- Un procesador de datos dedicación a demanda.
- Especialistas o consultores a demanda.
- Profesionales noveles del área de la salud que se inicien en el centro como aprendices.

Los centros o unidades de Farmacovigilancia deberán elaborar un organigrama que indique claramente los puestos de trabajo y su dependencia jerárquica, para poder definir las obligaciones y trabajos del personal del equipo que allí trabaja. Es por ello que se aconseja organizar el personal de acuerdo a:

- Organigrama del Centro, donde se definen los puestos de trabajo y las jerarquías (!!!).
- Descripción de los puestos de trabajo, indicando las funciones básicas, obligaciones y responsabilidades y dependencia jerárquica (!!).
- Los técnicos de Farmacovigilancia que desarrollen su actividad en los centros deben poseer la calificación (!!!) requerida según los estándares que se establezcan en el Sistema de Farmacovigilancia. Esto se refleja en el *curriculum vitae*.
- Instrucciones escritas para cada puesto de trabajo (!!).



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Entrenamiento inicial y continuo de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, como en los procedimientos de garantía de calidad (!!!).

#### 4.2.6 Continuidad en el servicio

La continuidad en la **accesibilidad y en el servicio (!!!)** es una característica básica para el éxito de un centro de farmacovigilancia. Por consiguiente, el centro necesita una secretaría permanente, para las llamadas telefónicas, correo, mantenimiento de base de datos, documentación científica, coordinación de actividades. La continuidad de la secretaría puede conseguirse mediante la colaboración con otros departamentos relacionados, siempre que exista suficiente capacidad para ello (ver **6.5.2.**).

#### 4.2.7 Comités consultivos

Es conveniente y deseable que el centro cuente con un comité consultivo multidisciplinar (!!) que lo respalde en el asesoramiento a otras disciplinas y también en la calidad de los procedimientos de:

- Recolección y evaluación de datos.
- Interpretación de los datos.
- Publicación de la información.

Un comité consultivo puede incorporar las siguientes disciplinas: Medicina general, Farmacología clínica, Toxicología, Epidemiología, Patología, Regulación de medicamentos y garantía de calidad, Información de medicamentos, Fitoterapia, Vacunas y otros.

Además, es de gran utilidad tener una red de expertos en distintas especializaciones. En el caso de localizarse el centro en un hospital, es más fácil de conseguir asesorías especializadas. (Ver **6.5.4 Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano**).

#### 4.2.8 Servicio de información

Una tarea básica de todo centro de Farmacovigilancia es proporcionar un **servicio de información de alta calidad (!!)**, lo que también supone un estímulo para la notificación. Para este fin y para la evaluación de los casos individuales notificados, el centro debe tener acceso a bases de datos de información independiente y actualizada, el UMC puede proporcionar una lista de referencias de literatura relevantes.

La ubicación del centro en un hospital puede tener la ventaja de poseer una biblioteca. Los centros nacionales de farmacovigilancia pueden tener acceso directo (en línea) a la base de datos del UMC. Además, pueden estar en el directorio de correo los boletines de medicamentos y de reacciones adversas



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

editados por la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) y por algunos centros nacionales o regionales de todo el mundo.

Se debe brindar información sobre lo aprendido de las notificaciones a los profesionales que notificaron (!!!). Esta devolución estimula y solidifica el proceso de notificación. La devolución de lo informado actúa sobre el dato generado invita a volver a informar, sino los notificadores se desaniman a hacerlo otra vez.

El servicio de información debe también promover (!!!) en la comunidad, hospitales, universidades y asociaciones profesionales a originar, diseñar y desarrollar programas de farmacovigilancia activa para poblaciones especiales (niños, gerontes, embarazadas, patologías prevalentes) y medicamentos que lo necesiten.

#### **4.3 Documentación**

La buena documentación constituye parte fundamental de un sistema de garantía de calidad y de las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia.

La importancia de esto radica en que lo notificado puede generar señales. Por ello, la calidad de las notificaciones es crítica para una apropiada evaluación de la relación entre el medicamento y los eventos adversos.

##### **4.3.1 Características de las notificaciones**

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en Farmacovigilancia. Como se describió en la introducción, en algunos países la notificación de sospechas de reacciones adversas es voluntaria, pero en otros se han establecido normas legales que obligan a los profesionales sanitarios a realizar notificaciones, aunque no es habitual multar una falta de notificación. Existen países donde es obligatorio para las compañías farmacéuticas que notifiquen las sospechas de reacciones adversas a las autoridades sanitarias.

Tan importante como la notificación espontánea, son los métodos de Farmacovigilancia Activa, ya que proporcionan datos relevantes y específicos de poblaciones especiales y medicamentos. Como ejemplos podemos citar la Vigilancia de Acontecimientos ligados a la Prescripción (Prescription Event Monitoring PEM), la Vigilancia Caso-control (*Case-Control Surveillance*) y la conexión de registros (*record linkage*) entre bases de datos diferentes. Por último, los datos de consumo ó utilización de medicamentos son importantes para la evaluación de la seguridad. Sin duda, es indispensable promover este tipo de estudios



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

programados, para mejorar la seguridad del paciente, e implementarlos en forma conjunta con el sistema de notificación espontánea.

Las notificaciones de eventos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia se caracterizan por ser **voluntarias, espontáneas y confidenciales**. Estas son especialmente útiles en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.

En Farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir como: *una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento*. Se efectúan en una formulario de notificación, ficha o tarjeta de color amarillo (Anexo I ver modelo), al igual que otros impresos de notificación de efectos adversos internacionales, para indicar atención, cuidado o precaución. También se notifican allí las sospechas de fallas terapéuticas asociadas a los medicamentos comercializados en la región.

El contenido de las fichas puede ser diferente de acuerdo al país pero todas tienen cuatro secciones a ser completadas: datos del paciente, descripción del evento, datos del medicamento y del notificador.

Esta es la información mínima (!!!) que debe contener:

- 1) Datos del paciente: peso, edad, sexo, en algunos países se necesita especificar el origen étnico y breve historia clínica (cuando sea relevante).
- 2) Descripción del evento adverso: naturaleza, localización e intensidad, incluyendo el fecha de comienzo de los signos y síntomas, evolución y desenlace.
- 3) Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico o marca comercial, dosis, vía de administración, fecha de inicio comienzo y fin del tratamiento, indicación de uso, fecha de vencimiento, número de lote y fabricante.
- 4) Datos del paciente sobre su enfermedad: condición médica basal antes de la toma de la medicación, condiciones de co-morbilidad, historia de enfermedad familiares relevantes.
- 5) Medicamentos concomitantes. Todos los demás medicamentos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
- 6) Datos del profesional que notifica. El nombre y la dirección del notificador, debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Es deseable y conveniente (!! ) poder obtener los siguientes datos:

- 7) Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al medicamento sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
- 8) Documentación del diagnóstico del evento, incluyendo los métodos utilizados.
- 9) La evolución clínica del paciente y los resultados (hospitalización o muerte). Los resultados del paciente pueden no estar disponibles al tiempo de iniciar la notificación, en estos casos se hará el seguimiento de la notificación.
- 10) Determinaciones de laboratorio relevantes en el basal, durante la terapéutica y en las terapias subsecuentes, incluyendo niveles sanguíneos.
- 11) Información sobre la respuesta de retirada y reexposición.
- 12) Cualquier otra información relevante (Por ejemplo, detalles relacionados al evento o información sobre beneficios recibidos por el paciente, si fueran importantes para la evaluación del evento).

Para las notificaciones de errores de medicación, una buena notificación también incluye la descripción completa de la siguiente información (!! ), cuando esté disponible:

- 13) Productos involucrados: incluyendo la marca y el fabricante, dosis, forma farmacéutica tipo y tamaño del envase.
- 14) Secuencia de eventos que condujeron al error.
- 15) Entorno laboral en el cual sucedió el error.
- 16) Tipos de personal involucrados con el error, tipo(s) de errores, y factores que pueden contribuir en ellos.

No existe una ficha única de sistema de notificación espontánea, esto fue analizado por la OMS indicando que no sería lo más efectivo. Por lo cual, sólo se han establecido guías para el diseño conteniendo los datos mínimos para la confección de las fichas, como las descripciones establecidas en los párrafos precedentes. Los principios se deben poder aplicar en cualquier idioma<sup>13</sup>.

Muchas de las autoridades creen que es importante incluir una parte narrativa para transmitir el significado. La parte narrativa proporciona la oportunidad de capturar el contexto rico y la línea de la historia, lo que permite ver en que condiciones el error o efecto debe ser explorado y entendido. Ciertamente, algunos creen que solamente las notificaciones narrativas son capaces de proveer información significativa de los efectos que causan el evento<sup>9</sup>. Los sistemas que facilitan textos narrativos

---

<sup>13</sup> The need for a generic form for spontaneous reporting of drug related problems *Sten Olsson, the Uppsala Monitoring Centre*.2007.02.01 . En línea. < <http://www.who-umc.org/graphics/13018.pdf>> [acceso octubre de 2008].





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

abiertos requieren recursos adicionales para el análisis e interpretación de los datos, a diferencia de los sistemas con formato estandarizado, campos fijos y elecciones predefinidas; que se leen, entran rápido y fácilmente se clasifican, haciendo posible el análisis agregado a bajo costo.

Otra consideración es el **efecto de la notificación sobre el notificador**. Si se les proporcionan oportunidad de relatar la historia, implica valor a sus observaciones. Cuando el notificador puede confiar en una respuesta considerada y no punitiva, se eleva el estado de alerta sobre la seguridad del paciente y siente la responsabilidad de notificar.

Un Sistema Nacional de Farmacovigilancia puede contemplar un tipo de *notificación obligatoria*, que se aplicará a aquellos medicamentos en vigilancia intensiva. En esta categoría se incluyen medicamentos útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades pero que, por sus características, pueden producir efectos indeseables graves. No sólo para medicamentos, sino también poblaciones especiales (gerontes, niños, embarazadas, patologías determinadas).

En cuanto a los estudios de Farmacovigilancia Activa, los formularios y cuestionarios se diseñan especialmente cuando se define los objetivos y número de pacientes del estudio. En este caso se incluirán otros datos relevantes como:

- Número identificación del paciente en el estudio.
- Barrio, distrito y ciudad donde vive.
- Contactos.

Los detalles a ser registrados dependerán del estudio, como en el Programa de Farmacovigilancia de antirretrovirales en los países de pobres recursos económicos, los cuestionarios utilizados se pueden consultar en la bibliografía<sup>9</sup>.

La notificación debe ser fácil y lo más económica posible. Se pueden distribuir formularios especiales a los profesionales en las áreas seleccionadas (por ejemplo, cuatro distribuciones al año). Puede ser eficaz incluir formularios con franqueo pre-pagado en los formularios nacionales, boletines de medicamentos o revistas profesionales. También, otros métodos ágiles para notificar son el teléfono, el fax y el correo electrónico o a través de formularios vía Internet, cuando la tecnología esté disponible.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

#### 4.3.2 Otros documentos

Además de las tarjetas amarillas, existen otros documentos que articulan el funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia como los manuales de calidad y los procedimientos operativos de trabajo, los registros.

Para cumplir con las buenas prácticas es conveniente que la documentación reúna los siguientes atributos<sup>14</sup>:

- Los documentos deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos de acuerdo a su funcionalidad.
- Los documentos tienen que ser aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas y adecuadas.
- Los documentos deben estar redactados de forma que se evite toda ambigüedad; su título, naturaleza y objetivo deben figurar claramente. La disposición de los mismos debe ser ordenada y de forma que permita una fácil comprobación.
- Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos patrón no debe permitir la introducción de ningún error en el proceso de la reproducción.
- Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados. Cuando se modifique un documento, se debe prever un sistema para evitar el uso inadvertido de los documentos ya sustituidos.
- Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la introducción de datos (registros), estas entradas pueden escribirse a mano con letra clara, legible e indeleble. Debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.
- Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse; la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la modificación.
- Los documentos relacionados con una misma notificación de sospecha de reacción adversa deben mantenerse en el mismo expediente o, en su defecto, con una clara referencia a su ubicación, de manera que pueda hacerse un seguimiento de las actividades significativas relativas a la notificación, documentación y/o evaluación de la misma.
- Debe existir un libro de registro en el que figure el número correlativo de la notificación, fechas de notificación y entrada, datos del origen de la notificación y descripción somera de la reacción adversa

---

<sup>14</sup> Guía para Autoridad Sanitaria Buenas prácticas de Farmacovigilancia y Evaluación Farmacoepidemiológica Documento en discusión Segunda versión elaborada por los docentes Claudia Vacca, José Orozco, Esperanza Holguín, Julián López, María Fernanda Parra, Giovanni Montoya. En el marco del convenio 07 de 2007 INVIMA.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

y de los medicamentos. En dicho libro se señalarán otros datos como algoritmo de imputabilidad, comunicación con el notificador y otras observaciones. Este libro puede generarse a través de una base de datos informática.

- Los datos pueden quedar registrados mediante sistemas electrónicos de tratamiento de datos, o medios fotográficos o de otro tipo fiable. Pero deben conservarse procedimientos detallados relativos al sistema utilizado y hay que comprobar la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja con métodos electrónicos de tratamiento de datos, estos solo podrán ser introducidos o modificados en el ordenador por personas autorizadas y habrá que llevar un registro de cambios y supresiones. El acceso debe restringirse mediante el uso de contraseñas u otros medios de seguridad y el resultado de la introducción de datos fundamentales debe comprobarse independientemente.
- La confidencialidad de los datos relativos al paciente y al notificador debe preservarse mediante la utilización de códigos. Los archivos de notificaciones conservados electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad, de manera que pueda accederse fácilmente a los datos durante el periodo que se conserven.

**Registros:** Todas las actividades de recepción, seguimiento, evaluación y transmisión de una notificación de sospecha de reacción adversa deben quedar registradas adecuadamente para que, en cualquier momento pueda hacerse una verificación de datos y criterios relativos a dichos procesos.

En dichos registros deberá mantenerse igualmente la confidencialidad de los datos identificativos del paciente y del notificador.

#### **4.3.2.1 Manuales**

**Manual de calidad:** Es un documento que describe los objetivos, medios y procedimientos de calidad. Es un documento importante a través del cual, tanto personal interno como externo puede hacerse una idea del sistema de garantía de calidad existente.

**Manual de procedimientos:** Es un documento que debe recoger, de forma ordenada y lógica, los Procedimientos Normalizados de Trabajo que se utilizan en el centro, describiendo la interrelación existente entre ellos, para dar una idea de conjunto del sistema de garantía de calidad.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

#### 4.3.2.2 Procedimientos

Es necesario disponer de una descripción escrita de las actividades relacionadas con una notificación de sospecha de reacción adversa. Para decidir si un determinado proceso se ha realizado correctamente o no, es preciso poder cotejarlo con una normativa establecida previamente.

Los procedimientos operativos de trabajo (también conocidos como SOP, del inglés *Standard Operating Procedures*) constituyen una parte muy importante de la documentación de un Sistema de Garantía de Calidad, y se definen como las instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una actividad específica. Son la base fundamental para las auditorías internas o externas.

De forma orientativa, debe disponerse de **procedimientos escritos y de los registros (!!!)** correspondientes de las actividades realizadas en las siguientes áreas:

1. Recogida y transmisión de la información.
  - Recepción de notificaciones.
  - Validación de la información.
  - Documentación de la reacción adversa.
  - Obtención de información complementaria.
  - Transmisión de notificaciones.
2. Actividades de carácter administrativo.
  - Carga de datos en la base de datos.
  - Archivo de la documentación.
  - Protección de los registros informáticos.
  - Modificación de datos.
3. Evaluación de notificaciones y elaboración de informes.
  - Aceptación y rechazo de notificaciones.
  - Elaboración de información de retorno.
  - Evaluación y codificación de notificaciones.
  - Elaboración de informes.
  - Prevención de duplicaciones.
  - Detección y manejo de señales de alerta.

En todos los Procedimientos Operativos de Trabajo deben estar identificados como mínimo con los siguientes datos (!!!):

- Nombre del procedimiento y código que se le ha asignado.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Fecha de su redacción definitiva.
- Nombre y firma de la persona que lo ha elaborado.
- Nombre y firma del responsable que lo ha aprobado.
- Nombre y firma del responsable de Garantía de Calidad.
- Nombre de los Procedimientos Operativos de Trabajo relacionados.
- Circulación de ejemplares: Se debe definir que personas o departamentos o secciones tienen copia del mismo.

#### **4.3.2.3 Documentación adicional**

La documentación adicional es toda aquella que viene a completar la información contenida en el formulario de recogida de reacción adversa. Puede consistir en informes de conversaciones telefónicas con el notificador, documentos en soporte papel o informático, copias de informes médicos, copias de pruebas complementarias, correspondencia relacionada con la notificación, informe de evaluación, informe de codificación, informe de experto u otras.

Esta documentación debe mantenerse archivada junto a la notificación original en el mismo expediente durante todo el tiempo que éste se conserve.

#### **4.4 Sistemas informáticos**

Cuando se utilicen sistemas informáticos, deberán estar **validados (!!!)**. Se deberá disponer de procedimientos que contemplen las siguientes operaciones de los sistemas informáticos utilizados:

- Funcionamiento del sistema.
- Mantenimiento.
- Seguridad.
- Control de acceso y copias de seguridad.

Esto se traduce en que se deberán hacer copias de seguridad de la información regularmente **(!!!)**. Los registros deben conservarse al menos 5 años, o de acuerdo a la legislación de cada país.

Además, se debe tener una lista de personas que estén autorizadas a introducir y hacer cambios en los datos. El acceso a la documentación debe estar restringido sólo a personas autorizadas y cualquier acceso debe quedar registrado **(!!!)**.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Cualquier modificación a los datos originales durante el procesamiento, debe hacerse permitiendo que puedan conocerse los datos anteriores y las observaciones con los datos procesados, garantizando la trazabilidad de los mismos. Debe indicarse el motivo del cambio y quedar registrado (!!!).

Se deben realizar controles periódicos de la calidad de los datos con la finalidad de detectar errores sistemáticos de codificación y procesamiento de los datos (!!).

Los responsables del centro decidirán los programas informáticos para usar. Se puede obtener información y asistencia en el UMC. La base de datos debe tener los campos necesarios para la valuación de los análisis de casos y seguimiento. Puede no ser eficiente (costo-efectivo) diseñar desde la improvisación un sistema informatizado o computerizado para el tratamiento de las notificaciones de reacciones adversas. Existen programas comerciales que han sido probados adecuadamente y pueden adaptarse al usuario según las necesidades locales, incluyendo el idioma autóctono.

#### **4.5 Gestión de las notificaciones**

Para gestionar toda la información de un Centro es importante disponer del recurso humano con las herramientas tecnológicas (!!!) que permitan hacer retroalimentación continua, oportuna y valiosa a los reportantes. Esto a fin de incentivar las actividades de notificación, y además, para que sirvan de apoyo en procesos de análisis e investigaciones.

La gestión de las notificaciones implica que el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando recibe las tarjetas amarillas, realiza las siguientes actividades:

- Considerar todas las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios. Cuando la notificación provenga de un profesional sanitario que no sea médico, es conveniente que exista la posibilidad de recabar información complementaria del prescriptor o médico responsable del paciente. Cuando el que notifica es un consumidor o paciente, es importante obtener el permiso para contactarse con el profesional médico que lo atendió para obtener información médica precisa.
- Verificar que la notificación contenga la información mínima para ser considerada válida: un notificador identificable (nombre, dirección y profesión); un paciente identificable (nombre y/o historia clínica, sexo, edad, fecha de nacimiento), uno o varios medicamentos sospechosos identificados y una o varias reacciones adversas. Además, es importante conocer la fecha de inicio de la reacción adversa.
- Realizar el máximo esfuerzo para obtener la información completa y necesaria según las características del evento adverso. Esta información mínima permite la generación de señales o



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

alertas, pero es insuficiente para su evaluación. Si la notificación inicial no se realiza por escrito, esta debe ser validada.

- Realizar un seguimiento de las notificaciones incompletas, principalmente cuando se refieren a eventos adversos graves o inesperadas, para obtener información adicional a partir del notificador inicial y/o de otros documentos fuentes disponibles. Como por ejemplo el informe de alta hospitalaria, resultados de pruebas de laboratorio, informe del especialista, prescripciones u otros.
- Establecer procedimientos para estimular la notificación entre los profesionales sanitarios, haciendo especial énfasis en la notificación de reacciones adversas inesperadas o graves y en aquellas que involucran a medicamentos de reciente comercialización.

En las primeras etapas del centro, las notificaciones de casos pueden tratarse manualmente. Cuando las notificaciones se incrementan, se recomienda utilizar un sistema informatizado que permita este proceso y la recuperación de los casos, según los medicamentos sospechosos y las reacciones adversas.

El sistema informatizado que se utilice debe incluir un fichero jerárquico de medicamentos que permita registrar bien por el nombre genérico del medicamento, el nombre comercial y por la categoría terapéutica. De forma similar, se debe emplear una terminología jerárquica de reacciones adversas. Esto es necesario para admitir el registro específico de los detalles de la información del caso, y permiten también recuperar la información por niveles superiores<sup>12</sup> (la codificación aconsejada se trata en el 4.5.3. Codificación y registro de datos).

#### **4.5.1 Métodos de envío de notificaciones**

Los métodos para enviar las notificaciones (correo electrónico, fax, Internet, correo, llamadas telefónicas) varían de acuerdo a la infraestructura local y tecnología:

- El correo, fax, y llamadas telefónicas son las más ampliamente usadas, debido a que son los más disponibles (!!!).
- Para las notificaciones recibidas por correo electrónico o Internet, se debe organizar un proceso racional; esto puede ser muy rápido y fácil, pero costoso establecer la infraestructura técnica (!!).

#### **4.5.2 Cómo mejorar la notificación**

Se deben establecerse procedimientos para estimular la notificación de profesionales sanitarios (!!!), tales como:

- Fácil acceso a las tarjetas amarillas (o formularios, boletas, fichas) con franqueo en destino y otros medios de notificación, como el correo electrónico o a través de la página web.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Acuse de recibo, agradeciendo cada notificación de sospecha de reacción adversa, mediante carta personal o llamada telefónica.
- Proporcionar retroalimentación a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas u hojas informativas.
- Participación del personal de los centros en reuniones científicas o cursos educativos, tanto de pregrado, como de postgrado.
- Colaboración con comités locales de farmacovigilancia o de medicamentos, colaboración con asociaciones profesionales.
- Integración de la farmacovigilancia en el desarrollo de la Farmacia clínica y Farmacología clínica del país.

#### 4.5.3 Codificación y registro de datos

Se debe definir la codificación y en registro de los datos para el Centro:

- El sistema de Farmacovigilancia debe asumir las categorías de **codificación y las terminologías (!!!)** adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las conferencias internacionales de armonización).
- La codificación debe realizarse conforme a lo establecido en el manual de codificación.
- El Centro Nacional o coordinador debe realizar controles periódicos de la calidad de los datos con la finalidad de detectar errores sistemáticos de codificación y carga (!!!).
- La gestión de los datos debe permitir que se proteja la identidad de las personas (!!!), tanto del notificador como del evento, como fuera definido en **Características de las notificaciones**.
- Se debe garantizar la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información (!!!).
- Se debe registrar la fecha de recepción y asignar un número de identificación a cada notificación (!!!).

Es deseable utilizar terminologías aceptadas internacionalmente para los medicamentos y las reacciones adversas:

- Los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, por ejemplo utilizando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO Drug Dictionary) que se basa en la nomenclatura DCI/INN y en la clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) de la OMS.
- Para la codificación de la reacciones adversas se debe utilizar la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS, (WHO-ART Adverse Reaction Terminology), u otra terminología aceptada internacionalmente como MedDRA, (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y para la transmisión internacional de datos.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se debe prestar especial cuidado para conseguir compatibilidad con los requerimientos de notificación establecidos en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Como ya se mencionó, en el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC) se pueden solicitar las instrucciones detalladas sobre cómo organizar los datos informatizados de cada notificación para su envío a la base de datos de la OMS. Recientemente, se ha implementado el MedDRA en la Vigibase (base datos del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala), este es un paso muy importante para la detección de señales<sup>15</sup>. Esto ayuda al intercambio, educación, entrenamiento, investigación y evaluación de las reacciones adversas.

#### **4.5.4 Revisión de la base de datos**

Una base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es una fuente importante de información para la detección de señales de seguridad. A partir de las cuales puede surgir la necesidad de desarrollar estudios para confirmarlas, caracterizarlas, cuantificarlas y valorarlas.

Para tal fin se requiere que la base de datos tanto locales o propias de cada institución estén ligadas a bases de datos que acumulen la información regional y globalmente para los propósitos de la farmacovigilancia descritos en 4.5.3.

Se deben tomar las medidas pertinentes para evitar la existencia de notificaciones duplicadas en la base de datos, desde antes del ingreso de los datos a la base, los casos duplicados identificados se deberán combinar en un solo caso de acuerdo con las guías de ICH E2B (M).

En cualquier estado en el que se pueda consignar información de eventos adversos (papel, electrónico, etc.), así como el procesamiento de los datos de farmacovigilancia, se deben tomar medidas necesarias para asegurar la seguridad y confidencialidad de la información allí descrita (!!!).

Se evaluará de la siguiente manera:

- Para cargar la base de datos es muy importante verificar que todos los campos de la base estén completos según el Instructivo de la base de datos (!!!).
- Se pondrá como evento adverso principal la que defina la gravedad del paciente (!!!).

---

<sup>15</sup> UMC and ICH MedDRA Management Board announce MedDRA's implementation in Vigibase Uppsala, March 17, 2008. En línea. < <http://www.ich.org> > [acceso septiembre de 2008]



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Definir la causalidad: se utilizará como método común de evaluación de la relación de causalidad entre las sospechas de RAM y los tratamientos farmacológicos, las definiciones de causalidad de la OMS y el Algoritmo de Naranja o FDA (Anexo III).
- Revisión: el Centro designado revisará los datos procedentes de otros Centros periféricos homogeneizando la información, la cual será enviada al Centro Nacional 2 veces al mes, los días 15 y 30 de cada mes. En el mes de Diciembre se hará un solo envío, el día 20.
- La base de datos nacional podrá ser utilizada para informes periódicos, investigaciones sobre RAM, docencia, retroalimentación del sistema, consultas de información, tesis de terminación de diplomado, especialidad, maestría y doctorado, conservando el principio de confidencialidad de la misma (!!).

#### 4.5.5 Evaluación de notificaciones

Para que las notificaciones puedan influenciar la seguridad, se requiere del análisis de expertos y la diseminación de la lección aprendida. La sola colecta de los datos contribuye poco al avance en la seguridad de los pacientes. Se requiere del análisis de expertos y supervisar los datos para determinar las tendencias del seguimiento. **El sistema de respuesta es más importante que el sistema de notificación**<sup>9</sup>.

En la evaluación de las notificaciones de casos se pueden distinguir los siguientes aspectos:

**a. Calidad de la información:** exhaustividad e integridad de los datos, calidad del diagnóstico, seguimiento). Los elementos básicos de una notificación individual fueron enumerados en **Características de la notificación y gestión de la notificación**.

**b. Codificación:** como ya se señaló en punto anterior, los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, (*WHO Drug Dictionary*) o por medio de la Clasificación ATC de la OMS (es una clasificación anatómico-terapéutica-química de los medicamentos) y para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la WHO-ART o MedDRA vistos en **Codificación y registro de datos**.

**c. Relevancia:** de la detección de nuevas reacciones, la regulación de medicamentos o de valor educativo o científico. Especialmente pueden hacerse las siguientes preguntas:

**¿Medicamento nuevo?** Los medicamentos comercializados que lleven menos de 5 años en el mercado se consideran normalmente "nuevos medicamentos"

**¿Reacción desconocida?** Por ejemplo, no incluida en la Ficha Técnica autorizada o Resumen de las Características del Producto (*Summary of Product Characteristics-SPC*). También, es importante saber si



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

la reacción está descrita en la literatura, por ejemplo, en el Formulario Nacional, en Martindale, en *Meyler's Side Effects of Drugs*, o consultar al Centro Internacional de Uppsala si existen antecedentes en otros países.

**¿Reacción grave?** Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar de leve, moderada o severa, según afecto o no, y en que medida al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente.

**d. Identificación de notificaciones duplicadas.** Ciertas características de un caso (sexo, edad o fecha de nacimiento, fechas de exposición al medicamento y otro) pueden utilizarse para identificar si una notificación está duplicada.

**e. Evaluación de la causalidad o imputación.** Se han desarrollado diferentes aproximaciones para alcanzar una determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos, como por ejemplo la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO (ver Glosario). Estos sistemas se basan principalmente en los siguientes aspectos: *la relación temporal* entre la administración del medicamento y el acontecimiento, *la plausibilidad médica o farmacológica* (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo), *probabilidad o exclusión* de otras causas.

Para la evaluación completa de las notificaciones se pueden hacer las siguientes preguntas:

*¿Existe una explicación alternativa de la reacción observada?*

*¿Se administraron otros medicamentos no citados en la notificación?*

*¿Existe seguridad de que el paciente había tomado el medicamento según las indicaciones?*

*¿El paciente había tomado anteriormente este medicamento u otro análogo?*

*¿Cuántos casos han sido notificados de esta nueva reacción, al Centro Regional, Nacional o al Centro Internacional de Uppsala?*

No todas las tarjetas contienen esta información, se puede intentar obtener información adicional por teléfono o correo electrónico a partir del notificador. En general, los datos que se suelen solicitar son los referentes a posibles enfermedades subyacentes, otros medicamentos tomados por el paciente que pudieran no haber sido mencionados en la notificación original, efectos del mismo medicamento o de otros similares en tomas anteriores u otra información relevante (como dosis, vía de administración, duración del tratamiento, edad). Casi siempre se solicita información adicional cuando las notificaciones describen patologías



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ías graves, reacciones adversas previamente desconocidas o hacen referencia a medicamentos de reciente introducción en terapéutica.

#### **4.5.5.1 Gravedad de las reacciones**

La gravedad de las reacciones se clasifica en cuatro categorías:

a) **Letales o fatales:** contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

b) **Graves:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización. (ej. tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico)

c) **Moderadas:** la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente, (disonía aguda, hepatitis colestásica )

d) **Leves:** con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización. (náuseas, diarrea)

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

#### **4.5.5.2 Secuencia cronológica**

Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa. Pueden ser:

1. Administración previa del medicamento y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
2. Administración del medicamento previa a la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico; por ejemplo agranulocitosis que aparece después de tres meses de retirada del medicamento.
3. No se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal.
4. Según los datos de la notificación no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento.

#### **4.5.5.3. Relación de Causalidad o imputabilidad**

Para la evaluación de la relación causa-efecto (causalidad e imputabilidad) se aplica el algoritmo de Naranjo y colaboradores (Anexo III). Consiste en una escala de probabilidad que contempla la secuencia



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

temporal entre el/los medicamentos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posible existencia de causas alternativas. También contempla la existencia de información adicional a partir de exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene la ventaja de ser internacionalmente aceptado y fácil de usar, en el Anexo III se encuentran el algoritmo de Naranjo y también el utilizado por la FDA de los EE.UU.

De acuerdo al algoritmo de Naranjo las sospechas de reacciones adversas quedan clasificadas en las siguientes cuatro categorías discretas propuestas: 1) Reacción adversa probada o definida, 2) Probable, 3) Posible y 4) No relacionada o dudosa.

Es razonable postular que en algunos casos el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento implicado aunque exista una relación temporal y no haya una causa alternativa, de este modo se agregaría una categoría de causalidad que es la condicional.

1. **Probada o Definitiva** (*certain*): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada; *dechallenge*) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición (*rechallenge*) concluyente.

2. **Probable** (*likely*): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar (*dechallenge*) el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (*rechallenge*) para asignar esta definición.

3. **Posible** (*possible*): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

4. **Dudosa o no relacionada** (*unlikely*): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.

La OMS ha agregado una quinta categoría:

5. **Condiciona** (*conditional*): la secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento implicado.

**Efecto de la retirada del medicamento sospechoso**

1. El efecto indeseable mejora con la retirada del medicamento independientemente del tratamiento instituido y/o hubo una única administración. El período de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el del proceso fisiopatológico.
2. La reacción no mejora con la retirada del medicamento, exceptuando de este grupo las reacciones mortales.
3. No se ha retirado el medicamento sospechoso y el cuadro presente tampoco mejora
4. No se ha retirado la medicación y el cuadro mejora (se excluye de este grupo la aparición de tolerancia).
5. En la notificación no hay información respecto a la retirada del medicamento
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseado es de características irreversible. Aquí es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de medicamentos durante el embarazo.
7. A pesar de no retirar el medicamento el cuadro mejora debido al desarrollo de tolerancia.

**Efecto de la readministración del medicamento sospechoso**

La readministración del medicamento en forma accidental o provocada en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque muchas veces puede no ser ética. La reexposición puede ser:

1. Positiva, la reacción aparece nuevamente ante la readministración del medicamento sospechoso.
2. Negativa: cuando no reaparece la RAM.
3. No hubo reexposición o la notificación no contiene información sobre la readministración del medicamento.
4. El efecto indeseable presenta característica irreversible (muerte, malformaciones congénitas o reacciones que dejan secuelas permanentes).

**Existencia de una causa alternativa**

También se evalúan causas alternativas, pueden ser:



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

1. La explicación alternativa es más importante que la relación causal con el medicamento.
2. Hay una posible explicación alternativa, pero es menos importante que la reacción medicamento-reacción adversa.
3. No hay suficiente información en la tarjeta para poder evaluar la explicación alternativa.
4. No se dispone de todos los datos para descartar una explicación alternativa.

Esta evaluación permite resumir toda la información necesaria para valorar la relación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa.

#### **4.5.5.4 Mecanismos de las reacciones adversas**

Para definir el mecanismo por el cual se producen las RAM, se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del medicamento administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson cita es la más aceptada. Según esta clasificación las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos de acuerdo al mecanismo de producción: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A o *augmented*) y las que son efectos farmacológicos anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B o *bizarre*).

**Efectos Tipo A** (*'acciones del medicamento'*): son aquellos que son debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Los efectos de Tipo A tienden a ser bastante frecuentes, dosis-dependientes (por ejemplo, más frecuentes o intensos con dosis superiores) y, a menudo, pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual. Estos efectos pueden normalmente ser reproducidos y estudiados experimentalmente y, frecuentemente, están ya identificados antes de su comercialización. Interacciones entre medicamentos, especialmente las interacciones farmacocinéticas, pueden clasificarse como efectos de Tipo A, aunque se restrinjan a una sub-población de pacientes (por ejemplo, los usuarios del medicamento que interacciona).

**Efectos Tipo B** (*'reacciones del paciente'*): característicamente suceden en solo una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis.

Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de reproducir en experimentación. Los efectos de Tipo B pueden ser tanto inmunológicos, como no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (*rashes*), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a un enzima determinada,



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida. Las RAM de tipo B pueden ser de causas desconocidas o idiosincrásicas e inmunoalérgicas:

*Idiosincrásicas:* El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen.

*Inmunoalérgicas o de hipersensibilidad:* son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes.

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

Se ha propuesto que los **efectos de Tipo C** serían los asociados a tratamientos prolongados (por ejemplo, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos). Los de **Tipo D** (*delayed*) serían los efectos diferidos, ajenos al tratamiento y que aparecen un tiempo después de la administración del medicamento en los pacientes e incluso sus hijos. Son poco frecuentes, los más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis.

## **5. LAS BUENAS PRÁCTICAS DE ANÁLISIS Y GESTIÓN DE RIESGOS**

La Farmacovigilancia involucra principalmente la identificación de señales de alerta o seguridad. También debe analizar y gerenciar los riesgos de los medicamentos una vez que están en el mercado. De acuerdo a esto se pueden definir dos fases Análisis de riesgos y Gestión de riesgos.

El análisis de riesgos se ocupa de la identificación, la cuantificación y la evaluación de los riesgos. Mientras que la Gestión se ocupa de la implementación y del seguimiento de las medidas reguladoras adoptadas para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud y/o la población en general, y determinar las medidas preventivas. El análisis de riesgo está conducido por el dato mientras que la

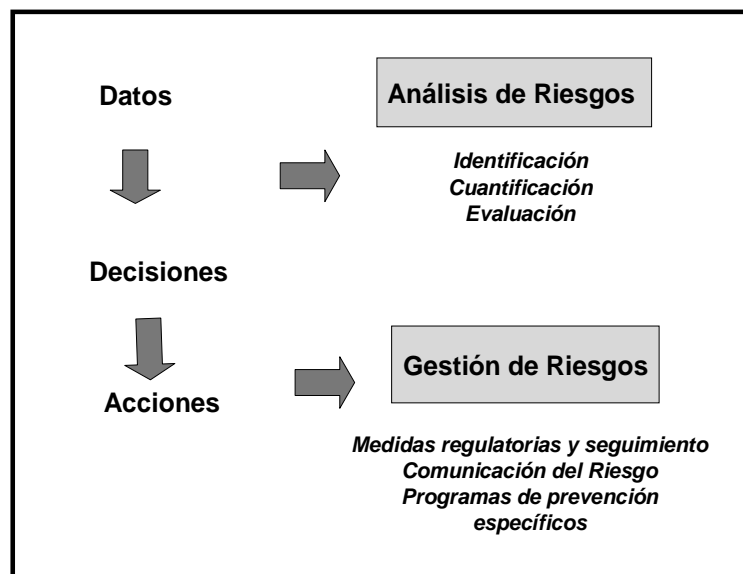




**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

gestión de riesgo es el conducido por la acción y las decisiones tomadas constituyen un puente entre las dos áreas (Figura 1).<sup>16</sup>

**Figura 1. Esquema de gestión y Manejo de Riesgos<sup>17</sup>**



Luego de la entrada de datos de acuerdo a las buenas prácticas, se realiza el Análisis de Riesgos en tres pasos y luego se aplica la Gestión de riesgos:

- Identificación de riesgos
- Cuantificación de riesgos
- Evaluación de riesgos.
- Gestión de riesgos
- Comunicación de riesgos

<sup>16</sup> WHO Drug Information Vol 18, No. 3, 2004 Safety and Efficacy Issues.

<sup>17</sup> Presentación realizada por Francisco J de Abajo. División Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española para los Medicamentos y Productos de la Salud, en la 11 Conferencia Internacional de Autoridades regulatorias (ICDRA). 16-19, Madrid España.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### **5.1. Identificación de riesgos**

*Generación de señales y evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales.*

Una señal es la información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada. Una señal de seguridad o alerta se refiere a una inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían ser esperados a estar asociados con el uso de un producto<sup>11</sup>. Las señales generalmente indican la necesidad de futuras investigaciones las cuales pueden conducir o no a la conclusión de que el medicamento causó el evento. Después que una señal es identificada, adicionalmente debe ser evaluado si esta señal representa un riesgo potencial en la seguridad, y si otras acciones deben ser tomadas.

Se evaluarán las señales generadas a través de la notificación voluntaria u otros métodos, y se realizará una revisión cuidadosa de los casos y una búsqueda de casos adicionales. Estas señales pueden proceder de estudios de post comercialización u otras fuentes, como datos preclínicos y eventos asociados con otros productos de la misma clase farmacológica, principalmente se detectan por:

- Descripciones de pacientes aislados.
- Publicación de casos en la literatura biomédica.
- Notificación espontánea al Sistema de Farmacovigilancia.
- Estudios observacionales en poblaciones: estudios de casos y controles o de cohortes. y,
- Estudios experimentales: ensayos clínicos.

Es posible que un sólo caso notificado, bien documentado, pueda ser visto como una señal, particularmente si describe una reexposición positiva o el evento es extremadamente raro en la ausencia del medicamento usado.

#### **5.1.1 Análisis descriptivo de una serie de casos**

Se evaluará la causalidad de los casos individuales, y si uno o más casos, pueden indicar una señal de seguridad que requiera de una investigación adicional.

Para la evaluación de la relación causal entre el uso de un medicamento y la ocurrencia del evento adverso se tendrá en cuenta (!!!):



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- La ocurrencia del evento adverso en el tiempo esperado, por ejemplo, reacción alérgica que ocurre dentro de los días de terapia, cánceres que desarrollan después de años de la terapia.
- La ausencia de síntomas que relacionan el evento a la exposición.
- La evidencia de discontinuación positiva del tratamiento o la reexposición positiva.
- La consistencia del evento con los efectos farmacológicos/toxicológicos establecidos del medicamento, o para las vacunas, la consistencia con los mecanismos inmunológicos establecidos de la lesión.
- La consistencia del evento con los efectos conocidos de otros medicamentos de la misma clase.
- La existencia de otras evidencias de apoyo (Estudios Preclínicos, Ensayos Clínicos, y/o Estudios Farmacoepidemiológicos de Seguridad).
- Ausencia de explicaciones alternativas al evento, por ejemplo, no hay medicaciones concomitantes que pudieran contribuir con el evento; o no hay condiciones médicas de co o pre-morbilidad.

Como parte de la revisión de los casos se sugiere evaluar cada caso sobre el contenido clínico que este completo y sino seguirlo con los notificadores. Es importante eliminar los duplicados. En la evaluación es importante mirar las características que pudieran sugerir una relación causal ente el uso del medicamento y los eventos adversos, incluyendo:

También se tendrán en cuenta, las categorías recomendadas y utilizadas por la OMS para la valoración de la causalidad:

- Definitiva
- Probable
- Posible
- Dudosa o no relacionada
- Condicional

En el caso que se detecte una serie de casos, es recomendable un resumen descriptivo de la información clínica para caracterizar el riesgo de seguridad potencial y para identificar, en lo posible, potenciales factores de riesgo. Una serie de casos normalmente incluye el siguiente análisis (!!):

- Las manifestaciones clínicas, resultados del laboratorio y el curso del evento.
- Las características demográficas de los pacientes con los eventos (por ejemplo, edad, sexo, raza).
- La duración de la exposición.
- El tiempo de iniciación de la exposición del producto al evento adverso.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Las dosis usadas en los casos, incluyendo las dosis etiquetadas, las mayores dosis de uso y la dosis tóxica.
- El uso de medicaciones concomitantes.;
- La presencia de condiciones mórbidas, particularmente cuando no se conoce la causa del evento adverso. También si están bajos los niveles de enzimas hepáticas y hay un deterioro o renal.
- La vía de administración (por ejemplo, oral vs. parenteral) y los lotes usados en los pacientes con los eventos.
- Los cambios en la proporción de notificación del evento durante un tiempo o ciclo de vida de producto.

#### **5.1.2 Uso del manejo de datos para la identificación de asociaciones entre medicamentos y eventos adversos**

El *data mining* (manejo de datos) consiste en la extracción no trivial de la información que reside de manera implícita en los datos. Bajo este nombre se engloba todo un conjunto de técnicas encaminadas a la extracción de conocimiento procesable, implícito en las bases de datos. Dicha información era previamente desconocida y podrá resultar útil para algún proceso. En otras palabras, el manejo de datos prepara, sondea y explora los datos para sacar la información oculta en ellos. Para un experto, o para el responsable de un sistema, normalmente no son los datos en sí lo más relevante, sino la información que se encierra en sus relaciones, fluctuaciones y dependencias.

En los varios pasos de la identificación y la evaluación de los riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de eventos adversos usando manejo de datos se puede proveer información adicional acerca de la existencia de eventos adversos reportados para un medicamento<sup>11</sup>. Por aplicación de las técnicas de *data mining* a base de datos extensas como las de UMC o FEDRA<sup>18</sup> o el sistema de Farmacovigilancia Español, también las de FDA: AERS<sup>19</sup> o VAERS<sup>20</sup>, es posible identificar un evento adverso inusual, o inesperado relacionado con el medicamentos que garanticen futuras investigaciones.

El *Data Mining* puede ser usado para aumentar las estrategias de detección de señales existentes es especialmente útil para evaluar patrones, tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones

---

<sup>18</sup> FEDRA (Base de Datos de Reacciones Adversas, base de datos de reacciones adversas del Sistema Farmacovigilancia español.

<sup>19</sup> Base de datos del Sistema de reporte de eventos adversos (AERS) de la FDA. En línea. <[www.fda.gov/cder/aers](http://www.fda.gov/cder/aers)> [acceso septiembre de 2008].

<sup>20</sup> El Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS, En línea. <[www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov)> [acceso septiembre de 2008].



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

farmacológicas (!!). El uso del manejo de datos puede proporcionar información adicional sobre la existencia o características de una señal como por ejemplo el algoritmo Gamma Poison<sup>21, 22</sup>, el teorema de Bayes. El manejo de datos no es una herramienta útil para establecer atribuciones de causalidad ente el producto y los eventos adversos.

Es de utilidad para identificar eventos raros o inesperados brindando oportuna información a las investigaciones que se realicen. Se pueden investigar (!!):

- Nuevos eventos adversos no declarados en el etiquetado, sobre todo si son graves.
- Un aparente incremento en la gravedad de un evento declarado en el etiquetado.
- Un aumento de la frecuencia de eventos adversos graves raros.
- Nuevas interacciones entre medicamentos, medicamento-alimentos, o medicamento–suplemento.
- Las poblaciones de riesgo previamente no reconocidas (por ejemplo, poblaciones con predisposiciones raciales o genéticas específicas o co-morbilidades).
- La confusión real o potencial del nombre de un medicamento, etiquetado, empaquetamiento o uso.
- Las preocupaciones que se generen de la manera en un medicamento es utilizado (por ejemplo, eventos adversos, defectos de calidad o efectividad terapéutica, etiquetados con altas dosis, o en poblaciones no recomendadas para el tratamiento.
- Preocupaciones que se generen del inadecuado potencial de implementación de planes de acción para la minimización de riesgos.
- Otras preocupaciones identificadas por los Sistemas de Vigilancia establecidos.

Los resultados obtenidos con estos métodos se analizaran por un grupo de expertos multidisciplinario (!!!). Los métodos de manejo de datos actuales generan puntajes de comparación, la fracción de todas las notificaciones para un evento particular, por ejemplo insuficiencia hepática, para un medicamento específico, la fracción de notificaciones observadas, con la fracción de notificaciones para el mismo evento particular para todos los medicamentos.<sup>23</sup>

---

<sup>21</sup> DuMouchel W and Pregibon D, Empirical Bayes screening for multi-item associations, *Seventh ACM SigKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. 2001.

<sup>22</sup> Szarfman A, Machado SG, and O'Neill RT Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database, *Drug Safety* 2002. 25(6): 381-92.

<sup>23</sup> Evans SJ, Pharmacovigilance: A science or fielding emergencies? *Statistics in Medicine* . 2000, 19(23):3199-209; Evans SJW, Waller PC, and Davis S., Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2001, 10:483-6.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El puntaje generado por el manejo de datos cuantifica la desproporción entre los valores observados y esperados para una combinación dada de medicamento-evento. Un exceso potencial de eventos adversos está definido como cualquier combinación de medicamento-evento con un puntaje que excede el umbral específico.

También se debe analizar en el contexto epidemiológico, esto incluye:

- una descripción de la base de datos usada,
- una descripción de las herramienta de manejo de datos usada (algoritmo, eventos de los medicamentos y estratificaciones del análisis) una referencia apropiada y
- una cuidadosa evaluación individual de las notificaciones de casos y otra información relevante de seguridad relacionada a una combinación medicamento con el evento de interés, por ejemplo resultados preclínicos, farmacoepidemiología y otros estudios disponibles.

*Estimación de frecuencias cuando existen observaciones incompletas*

En la estimación de frecuencias de reacciones adversas se presenta a menudo el problema de que hay observaciones incompletas: pacientes que abandonan, pérdidas de seguimiento, etc. Aunque existen métodos estadísticos para tratar este tipo de observaciones, nos encontramos que no se suelen utilizar cuando se estiman frecuencias de reacciones adversas y que los datos perdidos simplemente se ignoran, con lo que probablemente la frecuencia estimada resulta optimista<sup>24</sup>.

Otro problema que se presenta en la estimación de frecuencias de reacciones adversas es que, salvo cuando se trata de reacciones graves o incluso fatales, éstas pueden ocurrir en repetidas ocasiones para el mismo paciente, en cuyo caso además de considerar el número de pacientes con reacción adversa, es necesario también indicar el número de veces que éstas ocurren.

Estos problemas y la estimación de la probabilidad para una reacción adversa que todavía no ha ocurrido se pueden profundizar en el artículo de la referencia<sup>25</sup>.

---

<sup>24</sup> Análisis de datos de reacciones adversas Preparado por Luis M. Molinero (Alce Ingeniería) Asociación de la sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial Mayo 2004. En línea. < [www.seh-ielha.org/stat1.htm](http://www.seh-ielha.org/stat1.htm) > [acceso septiembre de 2008]

<sup>25</sup> Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) March 2005, FDA.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## 5.2 Generación de señales

Es responsabilidad de los técnicos en Farmacovigilancia, evaluar periódicamente la información contenida en la base de datos con el fin de identificar señales:

- 1 Las señales generadas se deben discutir en reuniones del Centro Nacional o Coordinador, donde también se deben valorar la pertinencia de proponerlas como asunto para discusión con la autoridad nacional reguladora (!!!).
- 2 Cuando se considere que la señal que se ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerlo en conocimiento inmediato a todos los Centros de Farmacovigilancia (!!!).

Se pueden analizar dos casos que resultan ejemplares de cómo la generación de una señal o alerta debido a notificaciones espontáneas llevó a la retirada de dos medicamentos: *ebrotidina* y *cerivastatina*<sup>4,26</sup>.

## 5.3 Cuantificación de Riesgos

### *Cuantificación de la fuerza de asociación*

Una vez que un presumible nuevo riesgo de un medicamento ha sido identificado, el siguiente paso será cuantificar la fuerza de la asociación entre la reacción adversa y el medicamento y su impacto en términos de salud pública (!!!). Si bien la notificación espontánea ofrece a menudo una aproximación razonable al problema de la relación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa, no permite cuantificar la fuerza de la asociación ni estimar la incidencia con la que aparece.

La utilización de datos de consumo de medicamentos permitirá una aproximación del denominador expresándolo en meses o años de tratamiento a partir de la dosis diaria media, o bien en prescripciones para poder calcular el riesgo.

### 5.3.1 Estudios para cuantificar riesgos

En la mayoría de las ocasiones este segundo paso del análisis de riesgos solo podrá hacerse con rigor a través de estudios epidemiológicos analíticos. Se pueden utilizar diferentes diseños de los Estudios de Vigilancia postcomercialización que permitan cuantificar riesgos. Estos tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAM y el uso de un medicamento, pueden ser:

---

<sup>26</sup> Rodríguez J.M. ; Aguirre C.; García M.; Palop R. Farmacovigilancia. Farmacia Hospitalaria Capítulo 2.10. En línea. [http://www.sefh.interquias.com/libros/tomo1/Tomo1\\_Cap2.10.pdf](http://www.sefh.interquias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2.10.pdf) [acceso septiembre de 2008].



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ***Estudios analíticos observacionales***

Se clasifican en dos grandes tipos atendiendo al criterio de selección de los pacientes: los estudios de cohorte y los de casos y controles. A continuación se describen a grandes rasgos las características principales de cada uno de ellos.

### ***Estudios de cohorte***

Son de carácter observacional y analítico, permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento.

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

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

### ***Cohortes de monitoreo de eventos***

Las cohortes de monitoreo de eventos tienen su modelo en los estudios de Monitoreo de la Prescripción (*prescription event monitoring*, PEM), que han sido aplicados en Nueva Zelanda y en Inglaterra, algo similar en China con los anticonceptivos y recientemente se ha implementado con este método el programa desarrollado por la OMS para el seguimiento de los antirretrovirales en los países en desarrollo<sup>9</sup>. Son estudios de Farmacovigilancia intensiva, para obtener información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad. Especialmente cuando se hace necesario determinar: la frecuencia de las reacciones adversas, identificar factores predisponentes, patrones de uso de medicamentos, entre otros.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El término Cohortes de monitoreo de eventos son los estudios de cohorte prospectivos observacionales del uso de medicamentos en los pacientes que son la población blanco para ese medicamento. En este caso todos los eventos adversos son registrados y no solamente los que se sospechan reacciones adversas. Esto lo vuelve particularmente efectivo para identificar la reacciones adversas inesperadas previamente no reconocidas.

Existen dos requerimientos básicos para la colecta de datos:

- Establecer una cohorte de pacientes para cada medicamento y/o combinación de de medicamentos;
- Registrar los eventos adversos de los pacientes en las cohortes por un periodo definido de uso del medicamento.

Las cohortes deben ser completas y lo más representativas posibles. El registro de todos los eventos adversos es esencial si no se quieren perder nuevas señales. En estos casos se deben diseñar y establecer los procedimientos apropiados de seguimiento para obtener la información sobre cualquier evento adverso y entrenar al personal en la metodología.

Estos estudios tienen muchas ventajas ya que producen índices, descripción completa del perfil de RAM del medicamento de interés, y su caracterización en términos de edad, sexo, duración, factores de riesgo. Se pueden establecer los registros de embarazo, todas las defunciones y produce rápidos resultados para la población definida<sup>9</sup>. Estas ventajas ayudan superar las deficiencias del sistema de notificación espontánea, el que igual permanece esencial porque cubre a la población total y su tiempo no es limitado. Los dos sistemas son complementarios.

### ***Estudios de casos y control***

Se identifican pacientes con una reacción adversa y se comparan con los controles, que tienen las mismas características, pero que no padecen la reacción adversa.

En este tipo de estudios, los pacientes son seleccionados según presenten o no una enfermedad determinada. Los casos serán pacientes con la enfermedad y los controles pacientes seleccionados aleatoriamente de la misma población fuente de la que surgen los casos y que no presentan la enfermedad en el momento de su selección.

Este diseño es especialmente útil cuando se quiere estudiar reacciones adversas poco frecuentes o que requieren periodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número suficiente de casos sin necesidad de seguir a todos los sujetos de la población fuente de la que



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

derivan, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte. Otra ventaja de los estudios de casos y controles es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente.

Es frecuente utilizar en los estudios de casos y controles una medida de asociación conocida como razón de ventaja, o más comúnmente por su término inglés *odds ratio* (OR), si los controles se han muestreado de forma aleatoria de la población fuente, se demuestra fácilmente que OR y RR coinciden.

Es importante resaltar que aunque la vigilancia pasiva, notificación espontánea, es realmente valiosa, es necesario realizar actividades de vigilancia activa, ya que proveen de una mayor sensibilidad para identificar, confirmar, caracterizar y cuantificar posibles riesgos. Las actividades de farmacovigilancia activa incluyen el diseño y desarrollo de estudios de utilización y/o seguridad post-comercialización que permitan una aproximación más formal a la prevención de riesgos.

### ***Ensayo clínico controlado***

Es el paradigma de la investigación clínica y la herramienta básica para evaluar la eficacia de los medicamentos. Su aplicación en la evaluación de la seguridad después de la comercialización, sin embargo, se suele considerar poco eficiente, salvo en aquellos casos en los que el problema de seguridad constituya un objetivo muy definido, suficientemente frecuente y, sobre todo, cuando concurren factores de confusión de difícil ajuste (especialmente la confusión por indicación).

## **5.4 Evaluación de Riesgos**

### **5.4.1 Evaluación de la Relación Beneficio/Riesgo**

El tercer paso del análisis es juzgar si el riesgo identificado y cuantificado, es aceptable para la sociedad y en qué condiciones. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial y los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas cuando existan. En definitiva, procurar establecer si la relación beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable.

Resulta difícil cuantificar esta relación, entre otras razones, porque el beneficio y riesgo no suelen expresarse en las mismas unidades, por ejemplo, muertes prevenidas por el tratamiento versus muertes inducidas por reacciones adversas. Pero incluso en esta situación particular, es muy probable que el número de muertes no recoja enteramente el beneficio del medicamento, la calidad de vida, ni tampoco todos sus riesgos. También, dificulta que no hay una definición clara respecto al límite que separaría lo aceptable de lo inaceptable, fuera del ámbito de cada individuo.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

La evaluación de la relación beneficio/riesgo es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor. Para la evaluación de la aceptabilidad social de los riesgos asociados es necesario utilizar el asesoramiento de expertos o comités de expertos. Las relacionadas con la cuantificación y evaluación del riesgo<sup>14</sup>:

- Supervisión, aprobación y asesoría en estudios farmacoepidemiológicos.
- Revisión sistemática de la literatura científica y de cualquier otra información sobre reacciones adversas a medicamentos y sobre los principios activos motivo de las notificaciones.

### 5.5 Gestión de Riesgos

El manejo de riesgos es un proceso iterativo de evaluación del balance beneficio/riesgo de un medicamento. Consiste en el desarrollo e implementación de herramientas para la minimización del riesgo preservando los beneficios, herramientas que implican la reevaluación continua del balance riesgo-beneficio, y que conducen a hacer ajustes, si es apropiado, para la minimización de riesgos con un incremento subsiguiente del balance beneficio/riesgo. Este proceso deberá ser continuo a través del ciclo de vida del producto, con los resultados de la evaluación de riesgo, el responsable de un producto tomará decisiones para disminuir el riesgo<sup>14, 25</sup>.

El novedoso concepto de Sistema de Gestión de Riesgos en las autoridades reguladora de medicamentos fue introducido en la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, al considerar las guías de eficacia y calidad de ICH de gestión de los riesgos de calidad y planes de riesgo en farmacovigilancia, y constituyen una etapa de desarrollo superior en la garantía de calidad, seguridad y eficacia de los productos y procesos que deberán ser valorados para su inclusión en nuestro contexto.

Concluida la fase de análisis del riesgo, todo queda dispuesto para llevar a cabo las acciones oportunas, que denominamos como gestión de los riesgos. Desde el punto de vista específico de la farmacovigilancia tres son las acciones relevantes:

- Adoptar medidas administrativas de reducción del riesgo.
- Comunicar a los profesionales sanitarios y a los pacientes la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto.
- Establecer estrategias específicas de prevención.

Las actividades relacionadas con la gestión del riesgo incluyen (!!):

- Elaboración, aprobación y envío de los comunicados, interinstitucionales o informativos.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general.
- Comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización relativas a farmacovigilancia.
- Evaluación y comunicación inmediata de cambios en la relación beneficio/riesgo de los medicamentos a la industria farmacéutica y a los profesionales sanitarios.
- Coordinación de procesos de capacitación, entrenamiento y asesoría los miembros de la red de notificación y a los profesionales de salud.
- Difusión de información y educación a la población general sobre los problemas relacionados con medicamentos y el uso adecuado de los mismos.

#### **5.5.1 Plan de Minimización de los Riesgos**

Para asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos los laboratorios farmacéuticos deben buscar maximizar los beneficios y minimizar los riesgos (!!!). Para la mayoría de los medicamentos, las medidas de minimizar los riesgos son suficientes. Estas medidas que involucran una buena descripción en el prospecto de los usos de medicamento, de la seguridad y de la eficacia. Además, de actualizaciones constantes provenientes de las evaluaciones post comercialización, con los nuevos beneficios, formulaciones, indicaciones. Sin embargo es importante y aconsejable diseñar un Plan de Minimización de los Riesgos<sup>25</sup>.

Este término significa un programa estratégico de seguridad para alcanzar metas y objetivos específicos, para minimizar los riesgos conocidos de los medicamentos mientras se preservan sus beneficios. Puede ser considerado también como un Plan selectivo de acción de seguridad, tal como fue definido por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E2E: *Pharmacovigilance Planning*). El desarrollo de un plan de minimización se aplica tanto en las fases preclínica, clínica y postcomercialización de los medicamentos. Sólo con la información apropiada entre estos estudios, el intento de uso y población de aplicación se puede desarrollar un plan efectivo.

Es recomendable que este plan se desarrolle con objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar las metas y esto dependerá del tipo frecuencia y severidad del riesgo específico. Actualmente, se usan una variedad de herramientas en los planes de minimización de los riesgos, que se encuentran en tres categorías:

- Educación orientada y dirigida a comunicar los riesgos y los comportamientos de seguridad a los profesionales de la salud. Son cartas y entrenamientos específicos;



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Sistemas de recordatorio de procesos, o forma de adoptar usos y prescripciones de que reduzcan el riesgo. Son entrenamientos con evaluación, consentimiento a los pacientes, sistemas de recogida de datos en las farmacias entre otros; y
- Sistemas de acceso que guíen el uso, la prescripción y la dispensación de los medicamentos a las poblaciones adecuadas. También que el acceso les confiera mayores beneficios y minimizar los riesgos particulares. Estos son prescripción por especialistas, comercialización limitada a ciertas Farmacias, dispensación a los pacientes con pruebas de laboratorio.

En el diseño del plan, siempre se debe analizar caso por caso de acuerdo al medicamento y teniendo en cuenta (!!!):

- 1) La naturaleza y la relación beneficio/riesgo conocida. Hay que evaluar:
  - Tipo, magnitud, y frecuencia de riesgos y beneficios.
  - Poblaciones de mayor riesgo o las que tengan mayor beneficio.
  - La existencia de tratamientos alternativos.
  - La reversibilidad de los eventos adversos observados.
- 2) La prevención de los eventos adversos:
- 3) La probabilidad de beneficios.

También es importante que en el diseño de plan se evalúe durante su desarrollo y sus herramientas para que sea realmente costo efectivo.

### **5.5.2 Medidas administrativas de reducción del riesgo**

Las Autoridad Reguladora Nacional y los laboratorios farmacéuticos, como responsables de la autorización y de la comercialización del medicamento, son las encargadas de tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar su uso. La decisión de tomar una medida de carácter regulador, debe tener en cuenta la aceptabilidad social del riesgo en función del beneficio que procura, si bien otros factores suelen entrar en juego, cuando la información disponible es insuficiente o dudosa. Las medidas pueden ser diversas, desde informar del nuevo riesgo, hasta la retirada inmediata del medicamento. Esta decisión debe ser basada en evidencias, experiencia, objetividad y transparencia.

Las medidas administrativas de reducción de Riesgo llamadas *Medidas Sanitarias de Seguridad* de dependerá del riesgo detectado, que pueden ser clasificados de acuerdo al riesgo en:

- 1) Riesgo inminente o grave para la salud
- 2) Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- 3) Riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso\_
- 4) Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso

1) *Riesgo inminente o grave para la salud:*

- La retención de lotes del medicamento o todo el producto del mercado.
- Puesta en cuarentena.
- Clausura temporal parcial o total de las actividades o servicios.
- Clausura del establecimiento farmacéutico de forma temporal, parcial o total.

2) *Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso*

Se considerará el "mantenimiento del *status estatus* al Registro Sanitario o del régimen de la comercialización y adoptarán las siguientes medidas:

- Inclusión de información en la hoja informativa y prospecto.
- Introducción de información para aclarar especificidades de las reacciones adversas, brindando recomendaciones para el tratamiento de las mismas.
- Introducción de nueva información para aclarar la forma apropiada de utilizar el producto y su administración, la utilización de bajas dosis, terapias alternativas o uso concomitante con otro medicamento con el objetivo de prevenir riesgos.
- Se comunicará la información necesaria sobre esta introducción o ante la evidencia de que se han producido sospechas infundadas o la ausencia de riesgos para la salud pública, así como la adopción de medidas adicionales para prevenir los riesgos.
- Liberación de lote(s) del producto del mercado o todo el producto del mercado retenidos o en cuarentena.

3) *Riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso\_*

Se considerará la "modificación al Registro Sanitario o alteración del régimen de la comercialización":

Modificaciones:

- Reducción de la dosis recomendada.
- Restricción de indicaciones terapéuticas.
- Eliminación de una o más indicaciones.
- Introducción de nuevas reacciones adversas, contraindicaciones, advertencias, precauciones o interacciones medicamentosas.
- Eliminación de informaciones.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Restricción a ciertos grupos de población.
- Recomendación de la realización de pruebas de seguimiento clínicas o analíticas.
- Restricción del nivel de dispensación:
- Uso exclusivo de hospital.
- Venta por receta médica.
- Uso por servicios determinados.
- Medicamentos de especial control.
- Programas de monitoreo intensivo o de uso compasivo.
- Restricción del nivel de prescripción a determinadas especialidades.
- Restricción de ciertas presentaciones.
- Cambios en la forma farmacéutica.
- Cambios en el envase.
- Modificación de la presentación.
- Cambios en la formulación.
- Cambios en la composición
- Cambios en el almacenamiento o forma de preparación.

*4) Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso*

En el caso que:

- Resulte ser nocivo o no seguro en las condiciones normales de empleo.
- Resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- Por cualquier otra causa que suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas.
- Muestre una relación beneficio - riesgo desfavorable.

Medidas Sanitarias de Seguridad:

- Retirada de lote(s) del producto del mercado.
- Retirada del producto o ingrediente farmacéutico activo del mercado. Puede ser inmediata o progresiva, a solicitud del titular del registro o por mandato legal. Esta medida trae consigo en todos los casos la Suspensión o cancelación del Registro Sanitario o Registro Sanitario Temporal.
- Decomiso.
- La destrucción del producto.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Multas.
- El desvío a otros usos del producto en los casos que proceda.
- Clausura temporal o permanente, parcial o total de las actividades o servicios.
- Clausura del establecimiento farmacéutico de forma temporal o permanente, parcial o total.

## **5.6 Comunicación de riesgos**

### **5.6.1 Informes Periódicos de Seguridad**

Los Informes Periódicos de Seguridad, son documentos oficiales donde se presentan todos los datos de farmacovigilancia, de un medicamento en un determinado periodo, marcado por su fecha de autorización.

El objetivo es que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos de notificaciones, evalúen la información de seguridad recogida y la presenten de manera estandarizada a la Autoridad Reguladora que ha aprobado el medicamento. Tienen que brindar la experiencia nacional e internacional sobre la seguridad de un medicamento, con los objetivos de:

- 1) Comunicar toda la nueva información relevante sobre seguridad procedente de fuentes adecuadas.
- 2) Presentar de forma resumida la situación de la Autorización de Comercialización en distintos países y cualquier modificación importante relacionada con la seguridad.
- 3) Facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluación de la seguridad y decidir si se modifica la información terapéutica de la especialidad farmacéutica.

Los individuos tienen derecho a ser informados verazmente y de forma completa sobre los riesgos que para su salud comportan las nuevas tecnologías y sólo excepcionalmente, para evitar un mal mayor, podría justificarse la no comunicación total o parcial de la información. Este planteamiento ético, constituye el modo más eficaz de gestionar las situaciones de riesgo. En farmacovigilancia existe un cierto consenso en considerar que el procedimiento más apropiado es el que involucra a los profesionales sanitarios como receptores primarios de la información, lo que les permite actuar como referencia para el ciudadano potencialmente afectado. Sólo después de esta primera fase es cuando la noticia del riesgo debiera, en su caso, ponerse en conocimiento de la población, bien sea a través de los medios de comunicación de masas o de otros procedimientos.

Es importante distinguir dos situaciones diferentes: cuando se trata de un riesgo conocido y cuando es un riesgo emergente.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

La primera debe formar parte de la rutina de la práctica clínica diaria. Como norma la información debería ser lo más completa posible, dentro de lo que el paciente sea capaz de ir asumiendo, partiendo desde luego de unos mínimos que serían los riesgos considerados evitables y los graves impredecibles. La información complementaria por escrito, especialmente cuando no exista un prospecto genuino dirigido al paciente, puede ayudar mucho en esta labor.

En relación con la segunda situación, un riesgo emergente, se ha discutido sobre el modo más adecuado de informar a los ciudadanos para que tomen decisiones consecuentes sin crear innecesarias situaciones de pánico y alarma social, pero de momento no existen unas directrices asumidas por todos que sirvan de guía y eviten las improvisaciones, siendo todavía una asignatura pendiente para la mayoría de las Autoridades reguladoras de medicamentos.

Se diseminarán las medidas adoptadas utilizando canales de comunicación apropiados, tales como:

- El etiquetado oficial establecido (envase primario, envase secundario, literatura interior o prospecto, hoja informativa o monografía y resumen de las características del producto).
- Carta de respuesta a quejas y reclamaciones.
- Comunicaciones de Riesgo dirigidas a Profesionales Sanitarios.
- Resoluciones de Medidas Sanitarias de reducción de riesgos.
- Boletines disponibles por vía impresa, correo electrónico o en mediante la utilización de Internet.
- Artículos científicos.
- Advertencias públicas en medios de difusión masiva (prensa escrita, radio, televisión o en Internet).

### **5.6.2 Manejo de Crisis**

La crisis se produce cuando se da a conocer información nueva sobre la seguridad o eficacia de un producto, que puede tener un impacto importante en salud pública y que por tanto requiere acciones inmediatas. Algunas veces también se puede originar una crisis cuando se producen comunicados en los medios masivos, en los que se expone una cierta preocupación acerca de un determinado producto.

Cuando se produce una crisis, la autoridad reguladora debe analizar la información disponible y en base a ella tomar las decisiones pertinentes. Estas pueden ser medidas reguladoras, buscar o generar mayor información y siempre comunicar el riesgo a la ausencia del mismo. En cualquiera de los casos, debe existir una cooperación estrecha entre las partes involucradas y se debe tener la capacidad de tomar acciones urgentes, cuando se tengan evidencias de que hay un riesgo y un impacto importante en la salud pública<sup>14</sup>.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Si la crisis se produce, la autoridad reguladora de medicamentos debe cumplir con ciertas acciones con el fin de hacer una adecuada canalización de la información:

- Poner en contacto las partes involucradas.
- En lo posible concertar con los actores involucrados para tener una opinión unificada a cerca del tema y de su aplicación a nivel local.
- Convenir con los actores involucrados un comunicado único para el público, incluyendo pacientes y personal de salud, de no ser posible, la autoridad sanitaria hará pública su posición frente al problema.

Para asegurar que los anteriores objetivos se cumplan, deben seguirse los siguientes pasos (!!!):

- 1) Confirmación de la crisis.
- 2) Si se considera necesario, iniciar el proceso de manejo.
- 3) Aproximación científica rápida sobre el riesgo/beneficio de la crisis.
- 4) Definición de la estrategia a seguir.
- 5) Recomendaciones sobre si es necesario tomar acciones, de acuerdo a los informes disponibles por las partes involucradas.
- 6) En caso que la autoridad reguladora determine que se deben tomar acciones, se debe monitorizar el seguimiento de las mismas.
- 7) Desarrollo de un plan de acción y seguimiento del mismo.

En cualquier caso, la autoridad regulatoria debe establecer un mecanismo de comunicación con los medios y la prensa con el fin de dar información oportuna que evite especulaciones y que permita un manejo de la crisis desde la perspectiva segura de la autoridad regulatoria.

### **5.7 Prevención de riesgos**

Se deben diseñar estrategias de prevención, ya que una parte importante de los acontecimientos adversos esta dado por errores en las prácticas de utilización y reacciones adversas evitables (!!).

La prevención de riesgos debería realizarse de forma rutinaria. Los profesionales sanitarios (médicos, odontólogos, farmacéuticos, enfermeros), los usuarios, las compañías y las autoridades de salud tienen responsabilidad compartida. La comunicación entre estos agentes juega un papel clave en la prevención de rutina. También se pueden desarrollar programas de Farmacovigilancia intensiva o de seguimiento sobre determinados medicamentos (como ejemplo la clozapina) o sobre grupos de riesgo (ej. embarazadas, niños, ancianos). Respecto a las reacciones adversas **no evitables**, se debe pretender al menos su detección precoz, lo que no deja de ser una medida de prevención de la magnitud del daño. La



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes constituye sin duda la mejor estrategia.

### 5.8 Evaluación del sistema de Farmacovigilancia

La evaluación debe ser construida dentro del sistema de monitoreo. El Centro Nacional coordinador y revisor debe evaluar periódicamente el funcionamiento del sistema, sí y en qué grado:

- Las notificaciones se completan, en cuanto a tiempo y precisión;
- Las respuesta han sido rápidas;
- La gestión de los casos ha sido apropiada; y
- Si la acción ha sido adecuada para evitar los errores.

Idealmente, ciertos criterios de evaluación del sistema deben estar determinados, como por ejemplo:

- Distribución de las notificaciones por categoría profesional, especialización o pacientes.
- Calidad de las notificaciones: información completa, precisión de la descripción, valor de la contribución para la toma de decisión.
- Proporción de notificaciones, que describen reacciones serias o desconocidas.
- Rapidez en la notificación.
- Índice de notificación, como el número de casos reportados por unidad de población o trabajadores de la salud.
- Evaluación del impacto de las reacciones adversas sobre la morbilidad, mortalidad y costos en salud (realizado generalmente del dato de admisiones hospitalarias por RAM).

Como se menciona en el documento de la OMS, Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente<sup>1</sup> se describen aquí las **Características de Un Sistema de Notificación exitoso:**

---

<b>No punitivo</b>	Los notificadores están libres sin miedos de ser castigados o recibir represalias por la notificación
<b>Confidencial</b>	La identidad de los pacientes, los notificadores y las instituciones no son reveladas nunca.
<b>Independiente</b>	El sistema de notificación es independiente de cualquier autoridad con poder de castigar al notificador o la institución.
<b>Análisis de expertos</b>	Las notificaciones son evaluadas por los expertos quienes entienden las circunstancias clínicas y están entrenados para reconocer las causas subyacentes al sistema.
<b>Temporalidad</b>	Las notificaciones son analizadas rápidamente y las



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

recomendaciones se diseminan rápidamente a los que necesitan conocerlas, especialmente cuando se identificaron peligros serios.

**Sistemas orientados**

Las recomendaciones se enfocan sobre los cambios de los sistemas, procesos y productos mas que el desarrollo individual.

**Respuestas**

La autoridad regulatoria que recibe la notificación es capaz de diseminar recomendaciones.

---

**6. FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DE LOS AGENTES IMPLICADOS**

La Farmacovigilancia es un trabajo cooperativo y una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes o actores implicados con los medicamentos: autoridades de salud, laboratorios farmacéuticos o titulares del registro de comercialización, hospitales y establecimientos universitarios, asociaciones médicas y farmacéuticas, organizaciones no gubernamentales, centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos, profesionales de la salud, pacientes, consumidores, medios de comunicación. Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir competiciones innecesarias o duplicidades, son necesarias una buena colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas entre estos.

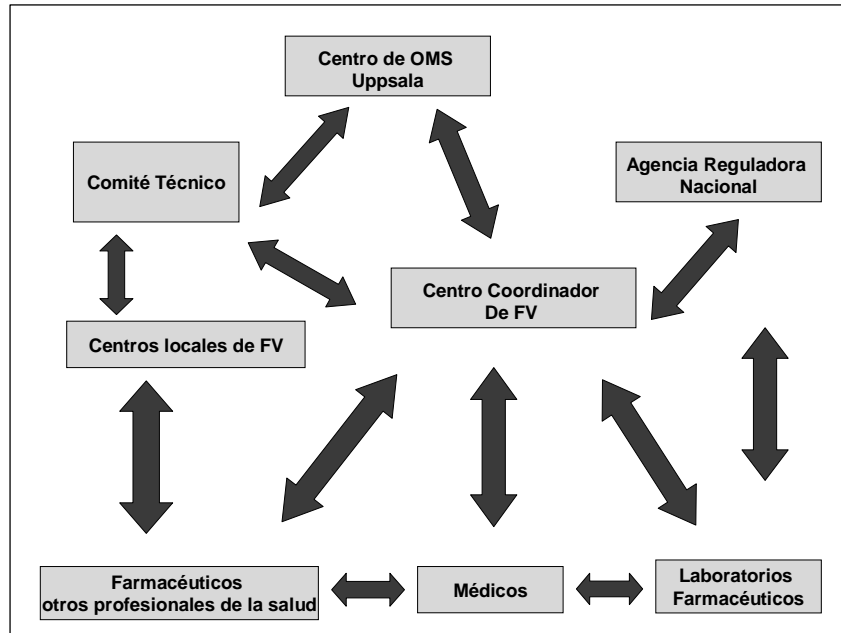
En esta guía definiremos los objetivos, obligaciones, interrelaciones de los principales agentes o actores:

- Autoridad Reguladora de Nacional.
- Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia.
- Profesionales sanitarios.
- Laboratorios farmacéuticos o titular del registro.
- Otras instituciones de salud.

El siguiente es un esquema de las relaciones entre los agentes en un Sistema de Farmacovigilancia, sin embargo, existen otros modelos de interrelación.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.



## 6.1. AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL

Es competencia de los gobiernos de los países velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces, y de calidad, y por su correcta utilización. El organismo responsable de la salud pública debe conocer sobre los riesgos de las reacciones adversas, su diagnóstico, notificación y manejo. Los recursos gubernamentales son necesarios para la coordinación nacional de la farmacovigilancia. Como se ha mencionado la colaboración multidisciplinaria reviste gran importancia, y en este sentido es especialmente necesario que la autoridad sanitaria establezca los vínculos necesarios entre los diversos departamentos del ministerio de salud y los otros sectores interesados que interviene en el uso racional de los medicamentos y el control de la farmacoterapia.

### *Elementos esenciales*

Para cumplir adecuadamente esas funciones el organismo responsable de la salud pública:

- Debe crear o utilizar (si ya existe), un organismo nacional de reglamentación farmacéutica, en este documento llamado **Autoridad Reguladora de Nacional (ARN)** de medicamentos que elabore la legislación y/o reglamentación sobre el control de los medicamentos. Esto incluye también aparatos o productos médicos, hierbas, reactivos de diagnóstico que pudieran afectar a la salud humana.
- Debe desarrollar **políticas nacionales y planes de acción**.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Debe crear un **Sistema Nacional de Farmacovigilancia**.
- Debe designar y/o crear un centro oficial, **Centro Nacional o Coordinador** para el estudio de las reacciones adversas.

Es deseable que la Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos cuente con un comité asesor, o un **Comité de Seguridad de medicamentos de Uso Humano**, para analizar y evaluar las evidencias obtenidas, los resultados de investigaciones y las notificaciones de eventos adversos a medicamentos, que soporten la toma de decisiones.

Estos son elementos esenciales para el funcionamiento de la Farmacovigilancia en un país, siempre unido a una política nacional definida sobre los medicamentos y deben servir para cumplimentar con los objetivos para la salud pública:

- Uso racional y seguro de los medicamentos por los profesionales de la salud;
- Evaluaciones y comunicaciones de los riesgos y efectividad de los medicamentos usados; y
- Educación e información a pacientes y profesionales de la salud.

La Autoridad Reguladora Nacional del país debe tener la voluntad y el potencial de reaccionar frente a las señales que surgen de los Sistemas Nacionales y/o Centros de Farmacovigilancia y de tomar las medidas reguladoras apropiadas. Además, debe monitorizar el impacto de las actividades de estos mediante indicadores de proceso y resultado. También debe proveer información continua de las RAM a profesionales y consumidores, y brindar la formación continuada de los profesionales.

Tiene como misión la protección de la salud, al vigilar la relativa inocuidad y la eficacia de los productos destinados a protegerla y reestablecerla. Esto incluye no sólo los medicamentos y los alimentos, sino también, cosméticos, reactivos de diagnóstico y todo tipo de aparatos o productos médicos o de uso doméstico que pudieran afectarla.

#### *Actividades*

Para los medicamentos autorizados por la Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos, ésta debe asegurar que se llevan a cabo de acuerdo con la legislación vigente, las siguientes actividades<sup>27</sup>:

- Notificación y gestión de las sospechas de reacciones adversas.
- Elaboración y/o revisión de informes periódicos de seguridad.

---

<sup>27</sup> Buenas prácticas en Farmacovigilancia, Generalitat de Catalunya Departament de Sanitat i Seguretat Social Direcció General de Recursos Sanitaris. En línea. < <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/esbpfarvig01cas.pdf> > [acceso septiembre de 2008]



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Responder rápida y completamente cualquier petición de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.
- Evaluación continua de la relación beneficio/riesgo durante el periodo de postautorización y comunicación inmediata a las autoridades competentes de cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación.
- Establecimiento de criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales o alerta.
- Supervisión de los estudios de seguridad post-autorización.
- Revisión periódica de la literatura científica sobre reacciones adversas espontáneas a los principios activos de los que el fabricante o industria es titular.
- Cooperar con los centros de farmacovigilancia en temas de seguridad de medicamentos.

*Relación con los titulares de registro*

La Autoridad Reguladora de Medicamento verificará que los laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro cuenten con programas de seguimiento de los medicamentos comercializados y en investigación. Se debe exigir a los laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro la disponibilidad de toda la información relevante del balance beneficio/ riesgo de cualquiera de sus productos de manera oportuna y completa de acuerdo al marco regulatorio.

La Autoridad Reguladora de Medicamento verificará que las actividades de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro sean desempeñadas por personal capacitado.

La Autoridad Reguladora Nacional deberá establecer los procedimientos de inspección pertinentes que aseguren el cumplimiento de las obligaciones de los titulares de la autorización de comercialización indicadas en el apartado correspondiente a responsabilidades de laboratorios, por lo tanto podrá auditar cualquier departamento de Farmacovigilancia de laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro y determinar la calidad, idoneidad y funcionamiento del mismo.

Asimismo, determinará y solicitará la necesidad o no de cualquier medida correctiva, modificación estructural, o sanción, a la que haya lugar, de acuerdo a la reglamentación vigente.

*Certificación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica*

El Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia deberá ser expedido por la Autoridad Reguladora Nacional. La Autoridad certificará las Compañías Farmacéuticas que:

- Implementen programas de Farmacovigilancia que a su vez cumplan con las reglamentaciones vigentes y demuestren adherencia a los lineamientos de buenas prácticas de Farmacovigilancia establecidos en el presente documento.
- Asistan y participen activamente en las capacitaciones programadas por la Autoridad Sanitaria.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Demuestren a través de sus notificaciones a la Autoridad que las actividades de Farmacovigilancia se están llevando a cabo bajo parámetros de calidad.

Aquellas instituciones que cuenten con programas de Farmacovigilancia previamente avalados por Autoridades Sanitarias externas (FDA, EMEA), toda vez que lo demuestren se certificarán automáticamente, aunque tendrán que asistir a las actividades programadas por su Autoridad Sanitaria Local.

## **6.2. Sistema Nacional de Farmacovigilancia.**

Los Sistemas de Farmacovigilancia están destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las reacciones adversas, recomendando las medidas que deben adoptarse<sup>6</sup>. Éstos actúan como **efectores centrales**, recibe las notificaciones provenientes de los efectores periféricos, de profesionales de la salud o de usuarios de medicamentos. Los evalúan y jerarquizan la información recibida para finalmente formular recomendaciones a los sectores involucrados en el sistema de salud, sobre los riesgos y/o beneficios detectados de un medicamento y de toda aquella información farmacológica, terapéutica y toxicológica que hayan evaluado y considerado difundir. Un sistema de farmacovigilancia debe estar apoyado por el organismo regulador como se menciona en la división punto 6.1.

Las necesidades específicas de los países para sus sistemas diferirán de acuerdo a las iniciativas de farmacovigilancia. Los esfuerzos requeridos dependerán sobre los sistemas existentes e infraestructuras de cada uno. Algunos países tienen centros nacionales de farmacovigilancia en funcionamiento bien desarrollados, que están respaldados por una Autoridad Reguladora Nacional. En tales países hay un departamento de salud pública con plantel relacionado verticalmente con el programa de salud determinado. En otros países, el departamento de salud pública puede emplear el mismo plantel que maneja diferentes programas de enfermedades y los centros de farmacovigilancia pueden ser rudimentarios, en otros casos ausentes.

Para organizar un Sistema de Farmacovigilancia se debe tener un claro sentido de las preguntas que éste desea contestar antes de desarrollar el plan de trabajo (!!!). Solamente con metas claras se puede instrumentar una colecta de datos apropiada y un plan analítico<sup>8</sup>. Las fortalezas deben asentarse en el desarrollo de nuevos métodos para evaluar la seguridad de los medicamentos, incluyendo estudios activos, mejor análisis de los datos y de los procesos de señales de detección. Otra fortaleza de estos sistemas de considerable importancia para la salud pública, es el entrenamiento y pericia en la evaluación





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

de efectividad/riesgo y su comunicación a la población, un componente esencial de las buenas prácticas en Farmacovigilancia y un imperativo ético<sup>28</sup>.

Sobre los requerimientos funcionales, variarán entre los países y dependerán de los sistemas de salud y la autoridad reguladora de cada país. Pero es indispensable producir organigramas claros especificando roles y responsabilidades del personal, localización física, y el nivel de responsabilidades preciso (ejemplo nacional, estado, distrito, centros primarios de salud y otros).

Los Sistemas de Farmacovigilancia tienen las siguientes funciones:

- i. Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar la Farmacovigilancia en todo el territorio nacional.
- ii. Establecer el Centro Coordinador o Nacional de Farmacovigilancia el cual ejerza las funciones principales: reportar, recoger datos, coordinar, investigar y gestionar las reacciones adversas del país.
- iii. Manejar de la Base de Datos, evaluar la causalidad y análisis de los datos.
- iv. Promover la formación de una Comisión Nacional de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.
- v. Coordinar la toma de decisiones en relación a los riesgos y/o seguridad relacionada con el uso de medicamentos.
- vi. Promover las buenas prácticas en Farmacovigilancia en los distintos niveles de su organización y en el territorio nacional.
- vii. Coordinar con las actividades reguladoras.
- viii. Entrenar a los profesionales de salud para informar las reacciones adversas y en todos los aspectos de la Farmacovigilancia.
- ix. Promocionar las actividades de Farmacovigilancia.
- x. Ser el nexo internacional con otros países y el centro internacionales.

#### **6.2.1. Efactor central de Farmacovigilancia**

Los Sistemas de Farmacovigilancia se ejecutan a través de los centros nacionales y son responsables de:

- Actuar como centro de referencia en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en el país.
- Recibir, evaluar, codificar y cargar en la base de datos de Farmacovigilancia las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos que le sean

---

<sup>28</sup> Effective communications in pharmacovigilance containing The Erice Declaration on communicating medicine safety information. Uppsala, Sweden, Uppsala Monitoring Centre, 1998.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

remitidas por los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro de comercialización de los medicamentos.

- Vigilar la seguridad y confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencia de datos.
- Coordinar las actividades de cada uno de los centros de Farmacovigilancia del país dentro de normas establecidas.
- Actuar como interlocutor del Sistema Nacional de Farmacovigilancia con la industria farmacéutica, laboratorios farmacéuticos o titulares del registro sanitario de medicamentos de uso humano.
- Cuidar que toda notificación de sospecha de reacción adversa grave sucedida en el territorio nacional se registre y comunique lo más pronto posible.
- Administrar la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización.
- Garantizar la calidad de la base de datos.
- Desarrollar métodos para obtener señales de alerta precoces.
- Coordinar el seguimiento de las publicaciones de reacciones adversas ocurridas localmente y publicadas en revistas médicas nacionales o internacionales.
- Velar que los datos de las notificaciones recogidas, sean conforme a estas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, y evitar al máximo la existencia de notificaciones duplicadas.
- Un nuevo centro de farmacovigilancia debe establecer contacto con la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, Suiza y con el Centro Monitoreo de Uppsala, UMC. Es útil establecer contactos con centros nacionales de farmacovigilancia de países vecinos. Si estos países tienen más experiencia, su colaboración será útil en el entrenamiento del nuevo personal. ANMAT está suscripta
- Actuar como centro nacional de referencia en el Sistema Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, enviando periódicamente al menos cada 2 meses, las reacciones adversas y participar en las reuniones que organice la OMS sobre temas de Farmacovigilancia.
- Transmitir cualquier medida reguladora urgente motivada por un problema de seguridad a los Comités Terapéuticos, y a todos los organismos competentes según lo establecido en los procedimientos sobre la comunicación de riesgos.
- Realizar estudios para evaluar la seguridad de los medicamentos de uso humano.
- Promover la información y formación de la Farmacovigilancia en todos los servicios de salud del país, mediante becas, charlas, seminarios, etc.
- Instruir los procedimientos derivados de las infracciones relacionadas con la Farmacovigilancia de los medicamentos cuando corresponda.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Debe asumir las categorías de codificación y las terminologías adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las conferencias internacionales de armonización).
- Instrumentar la devolución de los resultados de las notificaciones a los notificadores (profesionales sanitarios), ya que son los pilares del sistema de notificación.

### **6.2.2. Efectores periféricos de Farmacovigilancia**

Los centros locales o efectores periféricos pueden ser independientes u originados espontáneamente, pero deben reportar a los centros nacionales. Entre las funciones se contemplan las siguientes:

- Implementar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el Sistema de Notificación Espontánea, así como otros programas, de conformidad con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- Recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas producidas en su ámbito territorial, comunicado por los profesionales sanitarios, consumidores o por la industria farmacéutica, así como las procedentes de la bibliografía científica y de los estudios post-autorización, cuando proceda.
- Las sospechas de reacciones adversas graves deberán enviarse al centro coordinador en la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en el plazo máximo de diez días naturales, desde su recepción.
- Editar y distribuir tarjetas de notificación de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla) y problemas relacionados con medicamentos a los profesionales sanitarios en su demarcación geográfica.
- Documentar y validar información sobre notificaciones de sospechas de reacciones adversas hasta donde sea posible, verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales accesibles.
- Mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones de sospechas de reacciones adversas manteniendo la terminología más similar a la empleada por el notificador.
- Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.
- Dar respuesta o devolución en tiempo y forma de las notificaciones a los profesionales que notificaron, estimular su participación.
- Archivar y custodiar de forma segura todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas.
- Desarrollar métodos para obtener señales o alerta precoces.
- Contribuir al progreso científico mejorando los métodos de Farmacovigilancia, así como el conocimiento y la comprensión de la naturaleza y mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Dar respuesta a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por profesionales sanitarios en su ámbito territorial. Mantener un registro tanto de las solicitudes como de las respuestas ofrecidas.
- Dar respuesta a las solicitudes de información de las Autoridades sanitarias.
- Promover y participar en la formación de profesionales sanitarios en materia de Farmacovigilancia.
- Participar en las reuniones del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- Establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

### 6.3. Profesionales Sanitarios

La efectividad de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud. Éstos tienen la mejor posición para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Todos los profesionales de la salud médicos, farmacéuticos, enfermeras, dentistas y otros deberían informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aún si están en duda de la relación precisa con la medicación<sup>29</sup>.

Originalmente, sólo los médicos estaban invitados a notificar los eventos adversos, por su capacidad de identificar por diagnóstico diferencial si los síntomas son debido a medicamentos o a enfermedad. Además, se argumentaba que los datos eran de muy alta calidad y minimizaba las notificaciones no relacionadas.

Sin embargo, se demostró con distintos estudios que para la detección de un espectro mayor de reacciones adversas es necesario que estén involucrados todos los agentes de la salud. Todos los sectores del cuidado de la salud deben participar: hospitales públicos y privados, las salas de primeros auxilios, dispensarios y clínicas, consultorios, farmacias, vacunatorios. El personal sanitario que trabaje en estos lugares, brinda un cuadro representativo de la realidad.

Entre las funciones de los profesionales sanitarios se contemplan las siguientes:

- Notificar toda sospecha de reacción adversa grave o inesperada y todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización, así como problemas relacionados al uso de medicamentos.
- Enviar dicha información lo más pronto posible al Centro Local o Nacional correspondiente, mediante la tarjeta amarilla de notificación espontánea utilizada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia,

---

<sup>29</sup> Safety of Medicines A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action World Health Organization Geneva 2002 WHO/EDM/QSM/2002.2 Original: English.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento en caso necesario.
- Cooperar con los responsables técnicos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, proporcionando los documentos fuentes necesarios, que se soliciten, para ampliar o completar la información de la notificación del caso de sospecha de reacción adversa.
- Mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen, o administren.
- Colaborar, aportando información, con los responsables de Farmacovigilancia de los Laboratorios farmacéuticos o titulares del registro, cuando la soliciten, tras conocer la existencia de una reacción adversa en un paciente que ha utilizado un medicamento.

En el caso de que las reacciones adversas se notifiquen directamente por los pacientes a un centro nacional o local, es útil contemplar la posibilidad de comunicación con sus médicos para ampliar la información y verificar los datos.

#### **6.4. Laboratorio farmacéutico o Titular del Registro**

El laboratorio farmacéutico fabricante o titular del registro de comercialización del medicamento es el responsable legal de la seguridad de sus medicamentos. Éste debe asegurar que las sospechas de reacciones adversas a sus medicamentos sean notificadas a la autoridad competente del país.

El laboratorio farmacéutico fabricante o titular del registro de comercialización del medicamento debe tener un sistema adecuado de Farmacovigilancia que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones de los medicamentos que tiene autorizados en el mercado, y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario. Sus obligaciones básicas son:

- a) Llevar un registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas que se produzcan con sus especialidades medicinales en Argentina. Las notificaciones de sospechas de casos individuales de reacciones adversas que cumplan los criterios señalados se comunicarán preferentemente por vía electrónica. Los titulares de autorizaciones de comercialización utilizarán la terminología médica internacionalmente aceptada.
- b) Registrar y comunicar las sospechas de reacciones adversas graves y/o inesperadas ocurridas en Argentina a la ANMAT. Dicha notificación debe realizarse de forma inmediata, y en cualquier caso dentro de los 15 días corridos siguientes a la recepción de la información. Deben notificarse tanto las sospechas de reacciones adversas graves/serias asociadas a medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas. Las notificaciones de reportes no



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

serios deberán enviarse por vía electrónica de manera bimestral con un formato preestablecido creado por esta Administración.

c) Realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas en los que existan sospechas razonables de que el causante es un principio activo de un medicamento de cuya autorización de comercialización en Argentina sea titular. Estos casos se comunicarán de conformidad con los criterios especificados en el párrafo b.

d) Garantizar que las sospechas de reacciones adversas graves/serias que ocurran durante el transcurso de un estudio post-autorización, y de las que pueda esperarse que razonablemente tengan conocimiento, sean comunicadas utilizando los criterios especificados en el párrafo b. siempre y cuando la droga se encuentre registrada en nuestro país.

e) Presentar a la ANMAT-FVG todas las sospechas de reacciones adversas ocurridas en el país exclusivamente o nacionales e internacionales, acorde al tipo de empresa farmacéutica de que se trate (capital Nacional o Multinacional) en un informe periódico de seguridad. Este informe de productos de laboratorios multinacionales o de productos licenciados a laboratorios nacionales que es denominado P.S.U.R. según siglas en inglés (Periodic Safety Update Report) suele ser redactado en forma globalizada y consta de varios ítems, concluyendo si se requiere alguna modificación en el prospecto o en alguna característica de comercialización. De este informe deberá presentarse exclusivamente el "resumen", mientras que la presentación deberá efectuarse inmediatamente frente a una solicitud de la ANMAT. Asimismo, de forma periódica en función de los plazos establecidos internacionalmente, siempre que no se hayan determinado otros requisitos como condición para conceder la autorización de comercialización del medicamento (ver más adelante).

En el caso de las especialidades medicinales que solo son comercializadas en nuestro país, los laboratorios deberán confeccionar un informe periódico de seguridad con los lineamientos establecidos por esta Administración (ver punto m.) y presentar los mismos anualmente para todas sus especialidades medicinales comercializadas en cualquiera de las modalidades (venta oficina de farmacias, venta hospitalaria, etc.) .

En caso de productos innovadores (moléculas nuevas, nuevas indicaciones, etc.) el laboratorio titular del certificado podrá solicitar la modificación de la periodicidad, junto con la solicitud de autorización o bien, una vez concedida la misma, conforme al procedimiento previsto en la normativa por la que se regula la evaluación, registro, autorización y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. En todo caso, el inicio de la periodicidad será obligatorio cuando se añada una indicación para uso pediátrico de un medicamento que no la tuviera previamente.

f) Realizar estudios post-autorización para generar información adicional sobre las características del uso de los medicamentos, confirmar, cuantificar o caracterizar riesgos potenciales, o bien para aportar



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

información científica nueva sobre la relación beneficio riesgo de los medicamentos autorizados en Argentina.

g) Realizar una evaluación continua de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que tenga autorizados en Argentina y comunicar inmediatamente a la ANMAT toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio/riesgo o bien pueda requerir la modificación del prospecto. Asimismo, deberá comunicar de forma inmediata a la ANMAT cualquier restricción, suspensión o prohibición impuestas por las autoridades competentes de cualquier país.

h). Suministrar un informe de la relación beneficio-riesgo cuando la ANMAT lo solicite.

i). Llevar a cabo los planes de farmacovigilancia "activa" y de gestión de riesgos que para cada medicamento se establezcan, incluyendo los estudios que las autoridades competentes juzguen necesarios para evaluar la seguridad del medicamento o para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

j). No comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento autorizado sin que previamente se haya comunicado, con al menos 24horas de antelación, a la ANMAT. El titular de la autorización de comercialización se cerciorará de que la información se presente de manera objetiva y no sea engañosa, y sin omitir información de seguridad relevante. La ANMAT adoptará las medidas necesarias para garantizar el cumplimiento de esta obligación.

k). Llevar a cabo en Argentina las medidas reguladoras adoptadas por razones de seguridad para los medicamentos del que es titular, así como todas aquellas medidas y estudios incluidos en el plan de gestión de riesgos y que se prevean realizar en Argentina.

l) Establecer los procedimientos adecuados para que los visitantes médicos cumplan con el deber de notificarles todas las informaciones relativas a la utilización de los medicamentos de cuya promoción se ocupen, indicando especialmente las reacciones adversas que las personas visitadas les comuniquen.

m) El informe periódico de actualización de Seguridad (I.P.A.S) deberá incluir la historia de la Especialidad Medicinal desde su registro (las unidades vendidas (cualquier modalidad, aclarando si es por año, mes etc.), el cálculo de los pacientes expuestos, los reportes de efectos adversos serios y no serios recibidos para esa especialidad medicinal y si considera necesario alguna modificación en el prospecto del mismo. En caso de no haber recibido ningún reporte se hará igualmente un informe aclarando que no se ha recibidos reportes

n) Las sospechas de eventos adversos en vacunas (ESAVI), tanto de vacunas incluidas en el programa de vacunación como extraprogramáticas deberán reportarse acorde al párrafo b. con la excepción de aquellas incluidas en farmacovigilancia activa . Se sugiere que los eventos serios e inesperados de vacunas de calendario sean, además, enviados al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), dependiente de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- o) Para el caso de nuevos productos los programas de Farmacovigilancia "estimulada" o planes de "Minimización de Riesgos", deben ser presentados al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT para ser autorizados y se acordará en cada caso las actualizaciones requeridas.
- p) Los programas de farmacovigilancia intensiva que se llevan a cabo para cada droga deberán estar de acorde a lo establecido por las disposiciones específicas.
- q) Es indispensable que los reportes enviados tengan como datos mínimos: la fecha de comienzo del evento adverso y la fecha de comienzo de la medicación sospechosa. La edad, sexo, descripción del evento completa y nombre de la droga o drogas implicadas.
- r) El titular de la autorización de comercialización de un medicamento de uso humano deberá disponer en Argentina, de manera permanente y continua, de una persona adecuadamente calificada como responsable en materia de farmacovigilancia (RFV). El titular de la autorización de comercialización comunicará a la ANMAT el nombre de este responsable. La ANMAT mantendrá un registro de estos responsables.
- s) El TAC debe garantizar que todo el personal de la compañía tenga formación adecuada a sus responsabilidades en materia de farmacovigilancia.
- t) El TAC puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones a otra empresa, pero la *responsabilidad final*, en materia de farmacovigilancia, recae en el TAC. En el supuesto de acuerdos de comercialización conjunta entre varias compañías, deben establecerse acuerdos mutuos, claramente establecidos, en materia de farmacovigilancia. Cualquier transferencia de obligaciones y funciones en materia de farmacovigilancia debe estar documentada mediante un acuerdo escrito firmado entre representantes de las dos empresas. Las funciones no transferidas mediante este acuerdo siguen siendo asumidas por el TAC. Así mismo el TAC debe comunicar esta transferencia de obligaciones y funciones a las autoridades sanitarias correspondientes.
- u) El TAC debe garantizar el cumplimiento de los procedimientos de trabajo apropiados, basándose en los documentos (SOPs) aprobados en el Área de calidad de la empresa a la que pertenece.
- v) El TAC debe garantizar un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación relacionada con las responsabilidades y actividades de farmacovigilancia. Las responsabilidades en la gestión del archivo tienen que estar definidas por escrito.
- w) El TAC debe establecer un programa de auditorías, con el fin de garantizar que el sistema de farmacovigilancia se adecua a las buenas prácticas de farmacovigilancia.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### **Responsabilidades del responsable de farmacovigilancia (RFV)**

El RFV será el único interlocutor válido en términos de farmacovigilancia ante las autoridades sanitarias competentes, es decir, ANMAT- Dpto. de Farmacovigilancia.

Por lo tanto, el RFV debe presentarse a las autoridades sanitarias competentes, como miembro responsable del área, proporcionando su nombre, teléfonos y dirección electrónica de contacto.

El TAC debe facilitar al RFV toda información referente a la seguridad de cada especialidad farmacéutica autorizada, convenientemente actualizada.

El RFV debe garantizar el cumplimiento de las siguientes actividades, en lineamiento con las Autoridades Regulatorias locales:

- a) Crear y mantener un sistema para recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas notificadas al personal de la empresa y a los visitantes médicos, con el fin de que sea accesible.
- b) Notificación de sospechas de reacciones adversas (SRA), cumpliendo los plazos previamente descriptos.
- c) Elaboración y/o revisión de informes periódicos de seguridad (IPAS).
- d) Responder, en tiempo y forma, cualquier petición de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.
- e) Evaluación permanente de la relación beneficio-riesgo durante el periodo de post-autorización, y comunicación inmediata a las autoridades competentes de cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación.
- f) Asegurar los mecanismos necesarios para llevar a cabo en Argentina las medidas reguladoras adoptadas por razones de seguridad para los medicamentos de cuya farmacovigilancia es responsable, así como todas aquellas medidas y estudios incluidos en el plan de gestión de riesgos y que se prevean realizar en nuestro país.
- g) Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales de alerta.
- h) Supervisión de los estudios de seguridad post-autorización (ESPA).
- i) Revisión periódica de la literatura científica sobre SRA de los principios activos de los que el TAC es titular.
- j) Actuar como punto de contacto para las inspecciones de Farmacovigilancia realizadas en Argentina



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## **6.5. Otras instituciones de salud**

La expansión del conocimiento científico en la seguridad de los medicamentos es atribuible a la gran conciencia e interés académico. El esfuerzo de los departamentos de Farmacología clínica y Farmacia en todo el mundo ha permitido el desarrollo de la Farmacovigilancia como una disciplina clínica. Los centros de Farmacología y Farmacia en los hospitales y Universidades han jugado un papel importante a través de la enseñanza, entrenamiento, desarrollo de políticas, investigación clínica, comités de ética y servicios clínicos.

### **6.5.1. Hospitales y otros centros de internación**

Las RAM que causan ingreso o prolongación de estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada sub-notificación de las mismas motivada en parte por la baja participación de la mayoría de profesionales de los hospitales o centros de internación.

Los hospitales constituyen centros de gran importancia para el trabajo en Farmacovigilancia por la alta incidencia de reacciones adversas mortales y de ingresos por las mismas, que se plantea en los diferentes estudios realizados a nivel internacional.

El trabajo de Farmacovigilancia en los hospitales será centrado por el farmacoepidemiólogo del hospital y en su defecto por el director técnico de la farmacia del hospital, quienes tendrán entre sus principales funciones:

- Distribuir los formularios de notificación a todos los profesionales sanitarios del hospital.
- Recibir, valorar, procesar las notificaciones de sospecha de reacciones adversas que le lleguen provenientes de los profesionales sanitarios del hospital.
- Complementar con el notificador, la información que no esté disponible y sea necesaria para profundizar en la búsqueda de una posible señal o alerta.
- Definir las notificaciones válidas y pasarla al centro coordinador desechando las no válidas.
- Enviar la información antes de las 24 horas al centro coordinador. las notificaciones de casos mortales o graves ocurridos en el hospital,
- Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.
- Revisar y depurar las notificaciones recibidas para evitar duplicidad.
- Profundizar y revisar la literatura científica disponible en el campo de las reacciones adversas.
- Proponer y desarrollar estudios farmacoepidemiológicos en su hospital, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Dar respuesta, a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por los profesionales del hospital.
- Promover y participar en la formación de los profesionales y técnicos de la salud en materia de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología del hospital.
- Respetar las normas y procedimientos establecidos por la autoridad en salud del país.
- Realizar la retroalimentación a los notificadores.

### **6.5.2. Universidades**

Un aspecto importante de la Farmacovigilancia es la formación de los profesionales sanitarios, tanto en el grado, como en el postgrado. Las actividades formativas adecuadas pueden mejorar el conocimiento y comprensión de las reacciones adversas a medicamentos y motivar la notificación.

Los conocimientos en Farmacovigilancia deben estar en la currícula de la formación de grado de las carreras de medicina, farmacia, odontología y enfermería.

Los centros de Farmacovigilancia pueden contribuir y participar en los programas formativos de post-graduados. Las hipótesis o los hallazgos del sistema de Farmacovigilancia pueden tener un interés potencial para realizar estudios adicionales con relación a los mecanismos, la frecuencia de las reacciones y otros. Estos pueden ser aprovechados por los departamentos o instituciones universitarios de epidemiología o de farmacología<sup>12</sup>.

La implementación de un sistema de Farmacovigilancia siempre se fortalece con la alianza entre los laboratorios farmacéuticos, la academia y las actividades reguladoras y esto tiene gran implicancia para el desarrollo de la Farmacovigilancia<sup>3</sup>.

### **6.5.3. Centros de Información de Medicamentos y Centros de Información Toxicológica**

Los centros de información de medicamentos y de toxicología tienen mucho en común con los centros de Farmacovigilancia, tanto en la organización como al aspecto científico. Si la Farmacovigilancia se inicia en un país donde ya existe un centro de toxicología o un centro de información de medicamentos, será eficiente desarrollar una estrecha colaboración con ellos. Las instalaciones costosas, como los servicios de secretaría, recursos informáticos y de biblioteca, podrían compartirse. En cualquier caso la colaboración será un objetivo deseable.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

A su vez los centros de información de medicamentos y los comités de Formulario locales o nacionales pueden beneficiarse de una colaboración con el centro de Farmacovigilancia.

#### **6.5.4. Comité de seguridad de Medicamentos de Uso Humano**

Generalmente, son órganos colegiados que asesoran a la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos y afines, en materia de seguridad de medicamentos.

En su seno se evalúan los problemas de seguridad que surgen con los medicamentos comercializados, proponiendo medidas encaminadas a reducir el riesgo detectado. La conformación del comité puede ser flexible y en lo posible incorporar profesionales destacados de los grupos de la red nacional, la academia y de grupos internacionales de Farmacovigilancia, actúan de acuerdo a un estatuto.

Para cada uno de los temas se designa a un ponente, (experto que puede ser miembro del Comité o ajeno al mismo), quien elabora un informe de evaluación y presenta para su discusión. Tal como establece el estatuto, cuando el Comité recomienda que se lleve a cabo una modificación sustancial, revocación o suspensión de la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, es su competencia informar de oficio al laboratorio farmacéutico interesado sobre su derecho a audiencia ante el Comité. En caso de que el laboratorio farmacéutico desee ejercer este derecho es convocado a la reunión del Comité, en la que debe realizar una exposición oral sobre el asunto objeto de debate. Los acuerdos que se hayan alcanzado en el seno del Comité, serán adoptados por la dirección de la Autoridad reguladora de Medicamentos, se notifican por escrito a los laboratorios farmacéuticos afectados para su ejecución.

Las funciones de Comité que pueden citarse son:

- Evaluar la relación beneficio/riesgo de medicamentos motivada por problemas de seguridad, el Comité tiene otras funciones. Esta es la principal.
- Proponer estudios e investigaciones en materia de Farmacovigilancia,
- Colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del Sistema de Farmacovigilancia en la evaluación de estudios post-autorización.
- Prestar asesoramiento técnico a los representantes de la Autoridad Nacional Reguladora que asisten a los grupos de trabajo y reuniones de la OPS sobre asuntos de Farmacovigilancia.

#### **6.5.5. Asociaciones profesionales de médicos y de farmacéuticos**

Numerosas asociaciones, colegios médicos o farmacéuticos desarrollan sistemas de seguimiento de las reacciones adversas y errores de la medicación. Estas asociaciones brindan información actual del ámbito



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

donde se desarrollan y, además, pueden proveer de infraestructura que facilite estudios y entrenamiento del personal.

#### **6.5.6. Organizaciones de consumidores y medios de comunicación**

El apoyo de las organizaciones nacionales de consumidores y de pacientes puede ayudar a la aceptación general de la Farmacovigilancia y promover la notificación y defender los derechos de los pacientes.

Las buenas relaciones con periodistas líderes pueden ser muy útiles, por ejemplo, para las relaciones públicas en general y como parte de la estrategia de gestión de riesgos, en cualquier momento que surge un problema agudo de medicamentos. Se debe tener una precaución especial en explicar a los periodistas las limitaciones de los datos de Farmacovigilancia (ver 5.6 Comunicación de riesgos).

### **7. PUBLICACIÓN EN FARMACOVIGILANCIA**

La publicación y divulgación es un aspecto importante que no debe retrasarse, la información obtenida y evaluada deberá hacerse pública con los medios adecuados:

- Deberán difundir rápidamente las informaciones de que dispongan sobre sospechas de reacciones adversas en forma de publicaciones, ya sean profesionales sanitarios, Titulares del registro de comercialización, Sistemas de Vigilancia establecidos u otras instituciones y Autoridad Reguladora de Medicamentos.
- Deberán notificar previamente, a través de los métodos establecidos a las instituciones pertinentes y a la Autoridad Reguladora de Medicamentos, las reacciones graves o inesperadas y, de forma más general, indicar, antes de su aparición, las publicaciones que se van a realizar; así mismo se notificará al responsable de la comercialización del medicamento involucrado.
- Deberán poner a disposición de los responsables editoriales todos los elementos que permitan asegurar la autenticidad de los datos.
- Deberán indicar en el título de la publicación la reacción adversa y los medicamentos sospechados.
- Deberán incluir en la publicación, los elementos que permitan evaluar de forma óptima la observación, teniendo en cuenta las características y el número de observaciones que se relatan y la existencia de casos ya notificados anteriormente en la literatura biomédica, según se establece.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se deberá tener especial cuidado con la siguiente información:

- Descripción de las características del sujeto involucrado: sexo, edad, antecedentes y enfermedades actuales.
- Descripción de la supuesta reacción adversa: fecha de aparición, parámetros clínicos y biológicos de diagnóstico, la evolución y la duración, la gravedad evaluada según los criterios internacionales.
- Descripción de los medicamentos sospechados y de los tratamientos simultáneos: denominación común internacional, nombre de la especialidad farmacéutica, forma farmacéutica, indicaciones, posologías, fechas de inicio y final del tratamiento, si procede.
- Datos que permitan evaluar la relación de causalidad: duración del tratamiento, efecto de la retirada y de la reexposición eventual del medicamento sospechoso, datos clínicos o biológicos que expliquen el posible papel del medicamento implicado.
- Elementos que permitan excluir la etiología no farmacológica.
- Anexar, si existieran, casos similares publicados en la literatura, que permitan evaluar la originalidad de la observación.

Se aceptará la ausencia de uno o varios de los elementos antes mencionados en los casos de reacciones graves e inesperadas, siempre que sea justificado.

La publicación de series de casos deberá permitir el mismo análisis que para los casos individuales. Si el número de casos impide la descripción detallada de cada observación, se presentarán los datos más importantes en forma de tablas (edad, sexo, tiempo de tratamiento y naturaleza de la reacción adversa, evolución después de interrumpir el tratamiento), mientras que el resto de la información mencionada anteriormente deberá estar disponible a petición de los responsables editoriales.

En este caso se resaltarán las observaciones que permitan establecer una relación causal y la identificación de factores de riesgo; informar, en la medida de lo posible, del número de casos con relación a los datos de consumo del medicamento sospechado, indicando el origen de la información.

Justificar la redacción precisa del título, en particular la posible relación de causalidad y las conclusiones en base a los datos notificados y mediante una discusión rigurosa.

#### **7.1. Participación de los responsables editoriales**

Los editores responsables deberán:

- Favorecer la publicación rápida de las reacciones adversas graves y además inesperadas.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

- Asegurarse que previamente a la aceptación, hayan notificado a las instituciones correspondientes y a la Autoridad Sanitaria, solicitando una carta de comprobación o acuse de recibo de la misma.
- Someterse las publicaciones a un comité de revisión que disponga de un experto en Farmacovigilancia.
- Comunicar el proyecto de la publicación a los responsables de la comercialización de los medicamentos involucrados, y ofrecer la posibilidad de publicar las eventuales respuestas relativas a la publicación, siempre que los argumentos presentados estén igualmente justificados de forma rigurosa.
- Solicitar al comité de revisión o redacción que realice las verificaciones pertinentes, con el fin de garantizar la calidad de la información de la publicación.

## **7.2. Directrices a considerar por parte de editores y autores al publicar reacciones adversas.**

*Notificaciones iniciales sobre una observación*

- Se presentarán como sospechas no revisadas, distintas de las siguientes (b).
- Su importancia radica en el grado de novedad.

*Notificaciones revisadas de casos:* la información general necesaria para una revisión externa, aceptación y publicación en la revista.

- Edad o fecha de nacimiento, sexo.
- Medicamento sospechoso y otros medicamentos administrados simultáneamente, con datos sobre las fechas de inicio, interrupción y reinicio, con dosis y vías de administración.
- Indicación terapéutica que justifique su uso.
- Secuencia temporal entre el acontecimiento (sospecha de RAM) y la administración del medicamento (y consecuencias).
- Otras enfermedades/factores ambientales relevantes y sus fechas correspondientes.
- Experiencia previa del paciente con este medicamento o antecedentes de RAM a otros medicamentos análogos.
- Información adicional del fabricante o de la autoridad reguladora.
- Publicaciones previas sobre el mismo caso, de cualquier extensión.
- Otros factores relevantes para verificar algunos tipos específicos de RAM (ejemplo, niveles sanguíneos en particular en sobredosis, datos de laboratorio, histología, erigen étnico, etc.).



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### 7.3. Publicaciones sobre series de múltiples casos.

Cualquier comunicación de una serie de casos debe incluir datos sobre:

- Edad, sexo.
- Número de pacientes tratados.
- Número de pacientes con RAM.
- Número de cada tipo de RAM.
- Información sobre publicaciones previas.
- Otros factores relevantes para verificar los tipos específicos de RAM.

## 8. GLOSARIO DE TÉRMINOS UTILIZADOS EN FARMACOVIGILANCIA

**Abuso.** Uso excesivo intencionado, permanente o esporádico de un medicamento que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos.<sup>30</sup>

**Evento adverso.** Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal.<sup>12</sup>

**Adulteración.** Condición en la que el contenido o naturaleza de un medicamento, producto biológico, dispositivo médico o suplemento dietético, resulta de un proceso de manufactura que no se ajusta a las Buenas Prácticas de Manufactura.<sup>31</sup>

**Adverse Event Reporting System (AERS).** Es la base de datos computarizada del sistema de notificación de eventos adversos computarizado de la FDA diseñada para avalar las evaluaciones de seguridad de los programas de postcomercialización para todos los medicamentos y productos biológicos aprobados.<sup>12</sup>

**Alerta o Señal.** Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

<sup>30</sup> De la Cuesta M V, Palop R, Ayani I. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Madrid. 2000; 2: 9-17.

<sup>31</sup> Términos Utilizados en Investigación Clínica. En: Laporte J-R. Principios Básicos de Investigación Clínica. 2ª ed Astra-Zeneca, 2001. En línea <<http://www.icf.uab.es/livre/Libre.htm>> [acceso mayo 2008].





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente". Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información.<sup>31</sup>

**Algoritmo.** Proceso sistematizado de decisión, que consiste en una secuencia ordenada de pasos, en el que cada uno de éstos depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores.<sup>32</sup>

**Armonización:** proceso de búsqueda de consenso sobre requisitos y procedimientos para el registro de productos farmacéuticos y otros asuntos regulatorios. En su proceso participan autoridades reguladoras y la industria farmacéutica.

**Base de datos de Farmacovigilancia.** Sistema informático que permite el registro de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas, y la generación de alertas o señales.<sup>30</sup>

**Beneficio.** Habitualmente se expresa como el efecto terapéutico demostrado que tiene un producto, aunque también debe incluir la valoración subjetiva del paciente acerca de estos efectos.<sup>32</sup>

**Beneficioso.** Efecto de una intervención terapéutica que se considera ventajoso para el paciente. Los efectos beneficiosos pueden haber sido buscados o ser inesperados.<sup>31</sup>

**Beneficio/riesgo, relación.** Relación entre los beneficios y los riesgos que presenta el uso de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, etc. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación.<sup>31</sup>

**Bioética.** Ética de la investigación clínica. Para que un ensayo clínico u otro estudio sea ético, es necesario (1) que haya razones para dudar de cuál es la estrategia con una relación beneficio/riesgo más

---

<sup>32</sup> Arias TD. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud. Washington D.C. OPS c1999.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

favorable (*equipoise*), o que, en caso de que sólo se pruebe un tratamiento, haya razones para suponer que sus beneficios son superiores a sus riesgos; (2) que el diseño sea correcto y los investigadores cualificados, (3) que los participantes lo sean con conocimiento de causa y libre y voluntariamente. Los cuatro principios básicos de la bioética son el respeto por las personas, la beneficencia, la justicia (enunciadas en el Informe Belmont) y la no maleficencia, enunciada por D Gracia.<sup>32</sup>

**Biológicos.** Producto médico preparado a partir de material biológico de origen humano, animal o microbiológico (como productos sanguíneos, vacunas, insulina, etc.).<sup>31</sup>

**Buenas prácticas de Farmacovigilancia.**

Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar:

La autenticidad y la de los datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos.

La confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas.

El uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.<sup>30</sup>

**Causa alternativa.** En la evaluación de la relación de la causalidad, la existencia de una explicación, una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente, más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.<sup>32</sup>

**Causalidad** (ver también Imputabilidad). El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, lleva a determinar una categoría de causalidad. ¡Error! Marcador no definido.

**Categorías de causalidad.** Las categorías descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala, son las siguientes:

- **Definitiva:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

- **Probable:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamento o sustancia, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- **Posible:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamento o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.
- **Condicional / No clasificada:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable / Inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.<sup>12</sup>

**Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC).** Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. En un primer nivel, incluye 14 grandes grupos de sistemas/órganos. Cada uno de estos grupos (primer nivel) está subdividido hasta cuatro niveles más; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco.<sup>33</sup>

**Centro Coordinador de Farmacovigilancia.** Centro de referencia nacional sobre farmacovigilancia, por lo general dependiente de la autoridad reguladora. Reconocido legalmente dentro del país con el conocimiento clínico y científico necesario para recoger, coleccionar, analizar y advertir la información

---

<sup>33</sup> Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. Unidad coordinadora nacional de farmacovigilancia. Cuba .2006.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

relacionada con la seguridad de los medicamentos. Armoniza las tareas de los centros locales, administra la base de datos nacional y representa al país en los foros internacionales.

**Centro local de Farmacovigilancia.** Es la unidad funcional vinculada al sistema sanitario, responsable de la realización de los programas oficiales de farmacovigilancia en un área determinada: programación, coordinación, recogida, evaluación, codificación, formación e información sobre reacciones adversas a los medicamentos.

**Combinación a dosis fija.** Producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos en cantidades determinadas.<sup>31</sup>

**Conferencia Internacional de Armonización** (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*). Organización fundada en 1990, que celebra conferencias periódicas en la cual participan las autoridades reguladores y las asociaciones farmacéuticas de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos y, como observadores, la de otros países y la OMS. Tiene como propósito prevenir la duplicación de estudios preclínicos y clínicos que ocurren debido a diferentes regulaciones de los distintos países así como, en general, estandarizar los procesos de regulación de los medicamentos y de la vigilancia de su calidad farmacéutica.<sup>34</sup>

**Confidencialidad.** Respeto del secreto de la identidad de la persona para la que se ha notificado una sospecha de reacción adversa a una unidad de farmacovigilancia y que se extiende a toda la información de carácter personal o médico. De forma similar, se mantendrá la confidencialidad de la información personal relativa a los profesionales notificadores. En todo el proceso de recopilación de datos de farmacovigilancia deben tomarse las precauciones precisas para garantizar la seguridad de los datos y su confidencialidad, así como su inalterabilidad durante los procesos de tratamiento y transferencia de la información.<sup>30</sup>

**Denominación común internacional, DCI.** (*International Nonproprietary Name for pharmaceutical substances, INN*). Nombre recomendado por la OMS para cada medicamento, su finalidad es conseguir una buena identificación de cada medicamento en el ámbito internacional.<sup>31</sup>

**Desenlace.** Curso final de una reacción adversa a un medicamento.<sup>31</sup>

---

<sup>34</sup> International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). En línea <<http://www.ich.org>> [acceso septiembre de 2008].



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Dispositivo médico.** Artículo, instrumento, aparato o artefacto, incluyendo sus componentes, partes o accesorios, fabricado, vendido o recomendado para uso en: 1) diagnóstico, tratamiento curativo o paliativo o prevención de una enfermedad, trastorno o estado físico anormal o sus síntomas, en un ser humano; 2) restauración, corrección o modificación de una función fisiológica o estructura corporal en un ser humano; 3) diagnóstico del embarazo en un ser humano; 4) cuidado de seres humanos durante el embarazo o el nacimiento, o después del mismo, incluyendo el cuidado del recién nacido. El dispositivo médico no logra su propósito para el cual se emplea a través de una acción química en el cuerpo o sobre el mismo, y además, no es biotransformado durante su empleo.<sup>35</sup>

**Documentos fuente.** Documentos, datos y registros originales (por ejemplo, registros de hospital, hojas clínicas, notas de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o listas de verificación de evaluación, registros de entrega de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de verificarse que son copia exactas, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilm, rayos x, expedientes de los sujetos y registros conservados en la farmacia en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico.

Todo documento original en relación con un informe de farmacovigilancia, especialmente:

Informe de la conversación telefónica o envío postal inicial del notificador, nota interna procedente del visitador médico;

Ficha de recogida de sospecha de reacciones adversas (cumplimentada por el notificador o una persona encargada de farmacovigilancia), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias; envíos postales (inicial, de seguimiento, final);

listados de recogidas informáticas (noticias, resúmenes, tablas) relacionadas con el informe.<sup>30</sup>

**Efectividad (ver también *Eficacia y Eficiencia*).** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada.<sup>31</sup>

**Efecto adverso (ver *Reacción adversa al medicamento*).** Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado.<sup>31</sup>

**Efecto colateral (ver *Reacción adversa al medicamento*).** Cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente.<sup>32</sup>

**Efectos tipo A.** Son aquellos debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Tienden a ser bastante frecuentes, dosis-dependientes y, a menudo, pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual. Estos efectos pueden normalmente ser reproducidos y estudiados experimentalmente y, frecuentemente, están ya identificados antes de su comercialización.<sup>13</sup>

**Efectos tipo B.** Característicamente suceden en solo una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de estudiar. Pueden ser un tanto inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (*rash*), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico.<sup>12</sup>

**Efectos tipo C.** Se refiere a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad "espontánea". Los efectos Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Pueden ser coincidentes, y a menudo, estar relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el medicamento.<sup>12</sup>

**Efectos tipo D.** Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis.<sup>12</sup>

**Efecto indeseado.** Es sinónimo de *reacción adversa* y de *efecto adverso*.<sup>31</sup>

**Efecto placebo.** Resultado de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser beneficioso o adverso. El efecto placebo también es parte del efecto global de un medicamento activo, y por extensión de cualquier intervención médica, atribuido al mismo.<sup>31</sup>



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Efecto secundario.** Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción, por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral.<sup>31</sup>

**Eficacia.** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un medicamento es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (por ej., aunque algunos fármacos pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial, de este efecto no se deriva necesariamente su eficacia para reducir el riesgo cardiovascular de un paciente hipertenso).<sup>31</sup>

**Eficiencia.** Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo.<sup>31</sup>

**Error de medicación :** Acontecimiento que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento pudiendo producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control de personal sanitario, paciente o consumidor.<sup>39</sup>

**Especialidad farmacéutica.** Medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la autoridad reguladora le otorga autorización para ser comercializado.<sup>30</sup>

**Especialidad farmacéutica copia.** Especialidad farmacéutica comercializada por un laboratorio farmacéutico que no ha recibido la sesión de derechos de comercialización. Esto es solo posible cuando no existe una legislación vigente sobre derechos de propiedad intelectual (patentes). Básicamente las protecciones legales de patentes en materia de medicamentos pueden ser de producto o de procedimiento; si fueran de procedimiento, un laboratorio puede fabricar cualquier medicamento protegido por una patente de procedimiento, siempre que el método de obtención fuera sustancialmente distinto del descrito por el inventor y fabricante original. Las especialidades farmacéuticas copia se denominan con un nombre comercial de fantasía.<sup>31</sup>

**Estudio analítico.** Estudio diseñado para examinar asociaciones, cuyo objeto final suele ser identificar o medir los efectos de factores de riesgo o de intervenciones específicas sobre la salud. Los estudios



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

analíticos pueden ser ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o estudios transversales.<sup>31</sup>

**Estudio de casos y controles.** Estudio en el que personas con una determinada enfermedad o síntoma (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad o síntoma en estudio (controles), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo. Ha sido mal denominado Estudio retrospectivo. En un estudio de casos y controles se examina una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones.<sup>31</sup>

**Estudio de cohortes.** Estudio en el que personas sometidas a una determinada exposición o tratamiento son comparadas con personas no sometidas ni expuestas. El término cohorte (del latín cohors) significa compañía de soldados. Hay estudios de cohortes prospectivos y estudios de cohortes retrospectivos; por eso el término no es sinónimo de "Estudio prospectivo". En un estudio de cohortes se examinan un solo medicamento o grupo de fármacos, pero varias enfermedades.<sup>31</sup>

**Estudio descriptivo.** Estudio diseñado únicamente con el fin de describir la distribución de ciertas variables, pero que no se ocupa de las asociaciones entre ellas. Generalmente es de diseño transversal.<sup>31</sup>

**Estudio observacional.** Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohortes, de casos y controles o transversal.<sup>31</sup>

**Estudio transversal.** Estrategia epidemiológica en la que se registran observaciones sobre numerosos factores en el mismo momento y luego se comparan entre ellas. La presencia o ausencia de una enfermedad y de otras variables (o bien, si son cuantitativas, su nivel) son determinadas en cada sujeto. El análisis de los resultados se puede hacer en dos sentidos: por comparación de todas las variables en los individuos que padecen la enfermedad de interés, comparados con los que no la padecen, o bien por comparación de la prevalencia de la enfermedad en diferentes subgrupos de población, definidos según la presencia o ausencia de ciertas variables. En un estudio transversal no se puede determinar la secuencia temporal de los hechos, de modo que no se puede saber si apareció antes la enfermedad de interés o cada una de las variables consideradas.<sup>31</sup>

**Evento adverso** (Ver acontecimiento adverso).<sup>31</sup>





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Excipiente.** Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un medicamento con el fin de darle una forma, consistencia, olor, sabor o cualquier otra característica que lo haga adecuado para su administración. En ocasiones los excipientes son causa de efectos indeseados, sobre todo de tipo alérgico.<sup>35</sup>

**Factor de confusión.** Variable que está simultánea e independientemente asociada al factor de riesgo estudiado y a la enfermedad estudiada, que puede modificar el resultado del estudio. Tal variable debe ser identificada y se debe evitar su influencia. Así por ejemplo, en un estudio que tuviera por objeto evaluar la relación entre el uso de antidiabéticos orales durante la gestación y un posible incremento del riesgo de malformaciones congénitas, la diabetes constituiría un factor de confusión, porque está simultáneamente asociada con el uso de antidiabéticos orales y con un incremento del riesgo de malformaciones (en este caso ocurriría una "confusión por indicación"). Cuando en el momento de diseñar un estudio se considera que una determinada variable puede ser un factor de confusión, su interferencia se puede evitar antes de la recogida de datos (mediante el emparejamiento o la restricción) o bien en la fase de análisis, mediante el análisis estratificado y la regresión múltiple.<sup>31</sup>

**Factor de riesgo.** Característica congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida que se asocia a la aparición de una enfermedad. *Falacia post hoc, ergo propter hoc.* Falacia consistente en sacar una conclusión sobre causalidad a partir de la observación de un cambio clínico en un paciente que ha sido sometido a una intervención terapéutica de cualquier tipo. Esta falacia ha conducido al uso en terapéutica de muchos medicamentos sin eficacia demostrada, antes de la introducción del ensayo clínico controlado: si los pacientes mejoraban después de que se les administrara una medicación, se concluía que ésta era eficaz.<sup>31</sup>

**Factor predisponente:** Condiciones sociales, económicas o biológicas, conductas o ambientes que están asociados con o causan un incremento de la susceptibilidad para una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones.<sup>36</sup>

**Falta de eficacia (Fallo terapéutico, Inefectividad terapéutica).** Fallo inesperado de un medicamento en producir el efecto previsto como lo determinó previamente una investigación científica.<sup>35</sup>

**Fármaco.** Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas.<sup>35</sup>



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Farmacoepidemiología.** Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones; Epidemiología del medicamento. Estudio del consumo y los efectos de los fármacos o medicamentos en la comunidad. Incluye estudios de utilización de medicamentos, ensayos clínicos y farmacovigilancia.<sup>35</sup>

**Farmacogenética.** Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias.<sup>31</sup>

**Farmacovigilancia.** Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.<sup>!Error! Marcador no definido.</sup>

Identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. Se ha sugerido que, en un sentido estricto, se debe distinguir entre monitorización y farmacovigilancia.<sup>35iv</sup>

Conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación, la evaluación cuantitativa del riesgo y la valoración cualitativa clínica de los efectos del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella.<sup>31</sup>

**Farmacovigilancia intensiva.** Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de manera **sistemática**, de **calidad** y **completa**, caracterizada por su elevada *sensibilidad* y *fiabilidad*; especialmente cuando se hace necesario determinar: la frecuencia de las reacciones adversas, identificar factores predisponentes, patrones de uso de medicamentos, entre otros.<sup>30</sup>

**FDA Food and Drug Administration.** Administración de Alimentos y medicamentos, Autoridad reguladora de los medicamentos y alimentos de los EE.UU.

**Ficha técnica.** Ficha normalizada en la que se recoge la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el titular de la autorización de comercialización. Debe ser aprobada por las autoridades sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización.<sup>30</sup>

**FEDRA.** Base de Datos de Reacciones Adversas del Sistema Farmacovigilancia español.<sup>30</sup>



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Forma farmacéutica.** Forma física que caracteriza al producto farmacéutico terminado, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, etc. Con el desarrollo de la biofarmacia y específicamente con el reconocimiento de la importancia de la biodisponibilidad, se ha enfatizado el papel que juegan las formas farmacéuticas como sistemas de liberación o de entrega de medicamentos o principios activos. Dicha concepción se traduce en la aceptación de la necesidad de evaluar su aptitud para liberar el principio activo, el cual es su principal característica.<sup>35</sup>

**Garantía de calidad.** Todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que las actividades de farmacovigilancia se realizan y se documentan de acuerdo con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y los requisitos reguladores pertinentes.<sup>30</sup>

**Genérico (Ver medicamento genérico).**<sup>12</sup>

**Gravedad de una reacción adversa (Ver también Intensidad).** Pueden distinguirse de la siguiente manera:

**Leve:** Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.

**Moderada:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

**Grave:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.<sup>12</sup>

**Hipersensibilidad (ver Reacción alérgica al medicamento).**<sup>12</sup>

**Hoja de notificación (ver tarjeta amarilla).**

**latrogenia.** Estado anormal o alterado debido a la actividad del médico u otro personal autorizado. En algunos países, el término tiene una connotación legal al referirse a una situación resultante de un "tratamiento indebido o erróneo".<sup>35</sup>



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Imputabilidad (ver también Causalidad).** Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y estandarizar el proceso de imputación, y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro.<sup>30</sup>

**Incidencia.** Término mediante el que se designan distintas medidas para cuantificar la dinámica de un acontecimiento en un grupo de sujetos durante un periodo definido.<sup>35</sup>

**Incidente adverso (IA).** Incidente adverso es un daño o potencial riesgo de daño no intencionado al paciente, operador o al medio ambiente, que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico (ver tecnovigilancia).<sup>41</sup>

**Indicación.** El o los usos al cual se destina/destinan un producto (medicamento, dispositivo médico, suplemento dietético, etc.), una vez que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determinada es efectivo y seguro. Es decir, que dicho uso se justifica en términos de la relación riesgo-beneficio que el producto proporciona en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o cura de una enfermedad o condición. Las indicaciones se incluyen en la rotulación del producto cuando ellas han sido aprobadas por la autoridad sanitaria.<sup>35</sup>

**Indicación inaceptable.** Cualquier indicación de un medicamento que es considerada inapropiada, obsoleta o que no ha sido recomendada por la autoridad competente o por publicaciones de amplio reconocimiento.<sup>35</sup>

**Indicación no incluida en la rotulación (off-label).** En Estados Unidos y algunos otros países, cualquier uso no aprobado por la FDA, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional que se da a un producto medicamentoso y que, por lo tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de prescripción que se consideran razonables y modernas y que se basan en el conocimiento del medicamento, la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder.<sup>35</sup>

---

<sup>35</sup> WHO Collaborating Centre for Drugs statistics methodology. The ATC/DDD system. En Línea: <  
<http://www.whooc.no/atcddd/>> [acceso septiembre de 2008].



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Indicador.** Variable, susceptible de ser medida directamente, que refleja el estado de salud de una comunidad.<sup>35</sup>

**Inefectividad terapéutica.** Problema relacionado con medicamentos, que puede ocurrir en una variedad de situaciones relacionadas con el uso inapropiado, las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y los polimorfismos genéticos.<sup>30</sup>

**Infranotificación.** Registro de efectos adversos inferior al comportamiento real de las reacciones adversas en la población. Desventaja principal del método de notificación espontánea de efectos indeseables.<sup>31</sup>

**Intensidad o severidad de una reacción adversa (Ver también Gravedad).** Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar de leve, moderada o severa, según afecto o no, y en que medida al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Se distingue del concepto de gravedad, que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente.<sup>30</sup>

**Interacción medicamentosa.** Cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un medicamento y un alimento y entre un medicamento y una prueba de laboratorio. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que ellas producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los efectos adversos. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que un determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio afectando su confiabilidad.<sup>32</sup>

**Medicamento.** Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar funciones medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos.<sup>31</sup>

**Medicamento adulterado.** Se entiende por medicamento adulterado para los efectos legales y reglamentarios: el que no corresponda a su definición o identidad que la farmacopea oficial o de referencia le atribuye en cuanto a sus cualidades físico químicas; el que no corresponda en identidad, pureza, potencia y seguridad al nombre y a las cualidades con que se anuncia en su rotulación; el que se presenta en enva-



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ses o envolturas no permitidas reglamentariamente, por estimarse que pueden adicionar sustancias peligrosas al medicamento o que pueden reaccionar con éste de manera que alteren sus propiedades; el que contenga colorantes u otros aditivos estimados técnicamente peligrosos para ser ese tipo particular de medicamentos; el que haya sido elaborado, manipulado o almacenado en condiciones no autorizadas o en condiciones antirreglamentarias.<sup>37</sup>

**Medicamento copia.** (Ver especialidad farmacéutica copia).

**Medicamento de reciente comercialización.** Todo medicamento que se encuentre en sus primeros cinco años de comercialización (no necesariamente coincidente con el plazo de su aprobación).

**Medicamento de venta libre (de dispensación sin receta, OTC –over-the-counter).** Medicamento cuya entrega o administración no requiere autorización facultativa. Pueden existir diferentes categorías para estos medicamentos de acuerdo con la legislación de cada país. Así, el lugar de dispensación de estos medicamentos puede estar limitado a las farmacias o puede darse en establecimientos comerciales generales. No debe confundirse la dispensación o venta si receta con la certificación de libre venta.<sup>36</sup>

**Medicamento falsificado.** Un medicamento falsificado es un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada o fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente. La falsificación puede ser de aplicación a productos de marca y genéricos y los productos falsificados pueden incluir productos con los ingredientes incorrectos, sin principios activos, con principio activo insuficiente o con envasado falsificado.<sup>37</sup>

**Medicamento genérico.** Medicamento que se distribuye o expende rotulado con el nombre genérico del principio activo, o sea, sin ser identificado con una marca de fábrica o marca comercial.<sup>31</sup>

**Medicamento multifuente.** Son medicamentos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los equivalentes terapéuticos son intercambiables. Se

---

<sup>36</sup> Promoción de la salud. Glosario. OMS. Ginebra, Suiza. 1998. En línea. < [http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario\\_sp.pdf](http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario_sp.pdf)> [acceso septiembre de 2008].

<sup>37</sup> Normas Jurídicas de Nicaragua. En línea <<http://www.bvspublica.org.ni/doc/farmacia/01.pdf>> [acceso septiembre de 2008].



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

pueden obtener de múltiples proveedores porque no está protegido por patentes o porque el propietario de la patente ha otorgado licencia a otros proveedores para producirlo o comercializarlo.<sup>38</sup>

**Medicamento innovador.** Generalmente es el medicamento que fue autorizado primero para comercialización con base en documentación de calidad, seguridad y eficacia.<sup>38</sup>

**Medicamentos esenciales.** Conjunto de medicamentos que son básicos, de la mayor importancia, indispensables y necesarios para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población. Este concepto fue propuesto por la OMS con el fin de optimizar los recursos financieros limitados de un sistema de salud.<sup>38</sup>

**Medicamento homeopático.** Medicamento empleado en la medicina homeopática, cuya forma de dosificación puede ser sólida o líquida y que se caracteriza por una concentración muy baja del principio activo. En el sistema homeopático las concentraciones se expresan en un sistema decimal de atenuaciones o diluciones.

**Metanálisis.** Método estadístico de amplio uso en la investigación científica moderna y de creciente empleo en la farmacología clínica. Sirve para integrar los resultados individuales obtenidos en dos y, generalmente, múltiples investigaciones sobre un mismo tema. Se emplea para aumentar el poder estadístico total por medio de la combinación de los resultados de investigaciones independientes o anteriores.<sup>35</sup>

**Monitorización (o monitoreo).** Recolección sistemática de datos sobre el uso de medicamentos. No debe emplearse como sinónimo de vigilancia del medicamento o farmacovigilancia.<sup>31</sup>

**Notificación (ver también Tarjeta amarilla).** La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a un centro de farmacovigilancia. Usualmente estas notificaciones se realizan mediante los formularios de recogida de reacción adversa (tarjeta amarilla), procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos.<sup>30</sup>

---

<sup>38</sup> WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40<sup>th</sup> Report. WHO Technical Report Series N° 937. Annex 7. Multisource (Generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Ginebra, Suiza. 2006.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Notificación validada.** Una notificación se dice que está validada, cuando se confirma la identidad del notificador y/o del origen de la notificación.<sup>30</sup>

**Notificación espontánea o voluntaria.** Información sobre reacciones adversas al medicamento obtenida mediante informe voluntario de médicos, hospitales y centros.<sup>31</sup>

**Notificador.** Todo profesional sanitario que haya sospechado de una probable reacción adversa a un medicamento y que lo haya comunicado a un centro de farmacovigilancia.<sup>30</sup>

**Off label (ver Indicación no incluida en la rotulación).**

**OMS (WHO).** Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).

**OPS (PAHO).** Organización Panamericana de la Salud (Panamerican Health Organization).

**Placebo.** Sustancia inerte, como la lactosa, usada como medicamento supuesto. No tiene actividad farmacológica por los efectos de sugestión asociados con su administración. O bien, sustancia con actividad farmacológica, por ejemplo, una vitamina, usada con una finalidad terapéutica no relacionada con sus efectos farmacológicos conocidos.<sup>32</sup>

**Plausibilidad biológica.** En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles.<sup>31</sup>

**Prevalencia.** Suele referirse al recuento de casos de una enfermedad o rasgo existentes en un momento determinado y una población dada. Cuantifica el fenómeno de manera estática, mientras que la incidencia lo cuantifica de forma dinámica.<sup>31</sup>

**Problemas relacionados con medicamentos.** Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.<sup>39</sup>

---

<sup>39</sup> Lacasa C, Humet C, Cot R. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. SEFH 1ra Ed EASO Barcelona 2001.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Prospecto de medicamento (Inserto, literatura interior).** Información sobre las propiedades, indicaciones y precauciones del uso de un determinado medicamento que se presenta en forma parte del envase primario del medicamento.

**Reacción adversa a medicamentos (RAM).** Según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere "efecto no deseado atribuible a la administración de..." y reservar la definición original de la OMS para el concepto de *acontecimiento adverso*, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese además que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis

Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa).<sup>13</sup>

**Reacción adversa inesperada.** Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido reportada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo (ver también Reacción adversa al medicamento).

Reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.<sup>30</sup>

**Reacción adversa grave.** Cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización, ocasiona una discapacidad o invalidez persistente o significativa, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.<sup>30</sup>

**Reacción alérgica al medicamento.** Reacción adversa al medicamento que se caracteriza por ser dosis-dependiente y que es mediada por el sistema inmunológico. Las reacciones alérgicas se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales:



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Tipo 1, conocido como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediado por la interacción del alérgeno (medicamento) y los anticuerpos de tipo IgE. Las reacciones producidas por administración de la penicilina constituyen un ejemplo de este tipo.

Tipo 2, o citotóxica consisten reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Estas reacciones incluyen las anemias hemolíticas provocadas por medicamentos, las agranulocitosis y otras.

Tipo 3, reacción mediada por un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco.

Tipo 4, resulta de la interacción directa entre el alérgeno (medicamento) y los linfocitos sensibilizados. También se conoce como reacción alérgica retardada e incluye la dermatitis por contacto.<sup>12</sup>

**Record linkage studies (Estudios de vínculo de registros).** Estudios realizados usando el método de unir información contenida en dos o más registros, por ejemplo, en diferentes grupos de registros médicos. Esto hace posible relacionar eventos significativos de salud que son remotos en tiempo y espacio.<sup>40</sup>

**Reexposición.** En la evaluación de la relación de causalidad, cuando la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.<sup>30</sup>

**Retirada del fármaco.** En la evaluación de la relación de causalidad, el acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.<sup>30</sup>

**Riesgo.** Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón, la probabilidad de un suceso.<sup>40</sup>

**Secuencia temporal.** En la evaluación de la relación de causalidad, valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción.<sup>31</sup>

**Seguridad.** Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es por lo tanto una característica

---

<sup>40</sup> D Capellà, JR Laporte. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En JR Laporte, G Tognoni - Principios de Epidemiología del Medicamento, 1993. En línea. <<http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap8.pdf>> [acceso septiembre de 2008].



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

relativa y en farmacología clínica su medición es problemática debido a la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales.<sup>35</sup>

**Señal (ver Alerta).**

**Sesgo.** Desplazamiento sistemático de todas las observaciones obtenidas sobre una muestra en relación al valor real o aceptado. Se emplea también para referirse a un error sistemático o constante en los resultados de una prueba o a una influencia en la selección de una muestra que hace que esta no sea representativa respecto a una variable dada.<sup>35</sup>

**Severidad de una reacción adversa (ver intensidad de una reacción adversa).**

**Significación clínica.** Probabilidad de que una diferencia observada tenga una repercusión sobre el curso del problema o enfermedad tratados que sea relevante para un paciente dado o para un conjunto de pacientes. No debe confundirse con la significación estadística: son frecuentes las descripciones de diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente significativas.<sup>31</sup>

**Significación estadística.** Probabilidad de que una diferencia observada sea resultado de la casualidad y no de los determinantes causales en un estudio. El hallazgo de una significación estadística no implica necesariamente significación clínica.<sup>31</sup>

**Síndrome de abstinencia.** Inicio de una serie predecible de signos y síntomas que resultan de una actividad alterada, principalmente del sistema nervioso central, debida a la interrupción abrupta o a una disminución rápida de la administración de un medicamento.<sup>35</sup>

**Sistema de notificación espontánea.** Método de farmacovigilancia, basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones realizadas por un profesional sanitario, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, dependencia de medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos.<sup>30</sup>

**Tarjeta amarilla.** Es el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas, editada en color amarillo (o blanca, celeste) y distribuida por el Programa Nacional de Farmacovigilancia a los profesionales sanitarios que les permite la notificación. Recoge información relativa al paciente (identificación, edad, sexo, peso), al medicamento sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de inicio y final, indicación terapéutica), a la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace,



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

efecto de la reexposición si ha existido, etc.) y al profesional notificador (nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.).<sup>30</sup>

**Tecnovigilancia.** conjunto de métodos y observaciones, que nos permite detectar incidentes adversos durante la utilización de un dispositivo médico, que puedan causar un daño al paciente, operador o al medio ambiente que lo circunda. Los problemas, mal funcionamiento, daño o potencial daño derivados de la utilización de los dispositivos médicos pueden ser incluidos en el término **incidente adverso (IA)**.<sup>41</sup>

**Teratogenicidad.** Capacidad del medicamento de causar daño en el embrión o feto y, en un sentido estricto, malformaciones estructurales durante cualquiera las etapas de desarrollo.<sup>31</sup>

**Toxicidad.** Grado en que una sustancia es nociva. Fenómenos nocivos debidos a una sustancia o medicamento y observados después de su administración.<sup>35</sup>

**Uppsala Monitoring Center (UMC).** Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Upsala dependiente de la OMS.<sup>38</sup>

**Verificación.** Procedimientos necesarios en farmacovigilancia para asegurar que los datos contenidos en la notificación final coinciden con las observaciones originales. Estos procedimientos pueden aplicarse a la historia clínica, a los datos del formulario individual, listados, tablas y análisis estadísticos.<sup>30</sup>

**Vigimed.** Es el nombre de la lista de discusión por correo electrónico que mantiene el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Upsala dependiente de la OMS. Permite a los centros de farmacovigilancia alrededor del mundo, el intercambio de información rápida de los problemas relacionados a los medicamentos.<sup>38</sup>

**WHO-ART (The WHO Adverse reaction terminology).** Diccionario de terminología de reacciones adversas de medicamentos que contiene un sistema de codificación de los mismos.<sup>42,43</sup>

<sup>41</sup> ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica. Tecnovigilancia. En Línea. < [www.anmat.gov.ar/tecmed/tvg.htm](http://www.anmat.gov.ar/tecmed/tvg.htm) > [acceso septiembre de 2008].

<sup>42</sup> Seguridad de los Medicamentos, Nota descriptiva N°293. OMS 2005. En línea. < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/> > [acceso septiembre de 2008].

<sup>43</sup> Adverse Reaction Terminology WHO-ART. En línea < <http://www.umc-products.com/graphics/3149.pd> > [acceso septiembre de 2008].



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## 9. SIGLARIO o acrónimos

**AERS:** *Adverse Event Reporting System*, FDA.

**ANMAT:** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina.

**ANVISA:** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil.

**DCI:** Denominación común internacional.

**EMA:** *European Medicines Agency*, Agencia de Medicamentos Europea.

**ESAVI:** eventos supuestamente atribuibles a vacunas o inmunización, fichas utilizadas para notificar eventos adversos a vacunas

**FDA:** *Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y medicamentos de EE.UU.

**FEDRA:** Base de Datos de Reacciones Adversas del Sistema de Farmacovigilancia de España.

**FV:** Farmacovigilancia.

**INVIMA:** Instituto Nacional de Vigilancia Médica y Alimentos de Colombia.

**RAM:** Reacción adversa medicamentos.

**OMS (WHO):** Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*).

**OPS (PAHO):** Organización Panamericana de la Salud (*Panamerican Health Organization*).

**UMC:** *Uppsala Monitoring Center*, Centro de Monitoreo de Uppsala.

**VAERS:** *Vaccine Adverse Event Reporting System*, sistema para notificar reacciones adversas a vacunas.

**WHO ver OMS**

**WHO-ART (*The WHO Adverse Reaction Terminology*):** Diccionario de Terminología par alas reacciones adversas a medicamentos de la OMS.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**10. ANEXO I. Modelo de Tarjeta de notificación espontánea**



**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**  
**COMUNICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS**

Pág.  de

País: Argentina		Provincia, Estado o Distrito:					
Tipo de evento adverso: <input type="checkbox"/> Evento adverso farmacológico <input type="checkbox"/> Falta de eficacia							
Datos del paciente: Apellido: ..... Nombre: ..... Peso: <input type="text"/> Edad: <input type="text"/> Sexo: <input type="text"/>							
Descripción del evento adverso (Incluyendo su duración)							
Exámenes complementarios relevantes (con fecha):  Diagnóstico presuntivo y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.)							
Medicación concomitante (Incluyendo terapias alternativas)							
Resultado (marque las necesarias) <input type="checkbox"/> Requirió tratamiento <input type="checkbox"/> Recuperado <i>ad Integrum</i> <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Requirió o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Muerte; fecha: <input type="text"/>							
Medicamento (escriba en primer lugar el producto sospechoso)							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Dosis, frecuencia y vía de admin.	Comienzo Dia/Mes/Año	Final Dia/Mes/Año	Indicaciones de uso	Fecha vencim.	N° de lote o serie
¿La suspensión o reducción de dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				Datos del comunicador del evento adverso (optativo): Nombre y apellido: ..... Lugar de trabajo: ..... Dirección: ..... Profesión: ..... Tel/fax: ..... E-mail: .....			
¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				Fecha comienzo del evento: <input type="text"/> dia / mes / año			
Fecha de este reporte: <input type="text"/> dia / mes / año							
<b>PARA USO DEL DPTO. DE FARMACOVIGILANCIA</b>							
Imputabilidad:				Notificación N°:			
Intensidad:				Código ATC:			
				Código R. Adv.:			

Dirección: Av. de Mayo 869, Piso 11, 1084, Buenos Aires. Tel.: (011) 4340-0800 int. 1164. Fax: (011) 4340-0866. E-mail: [infv@anmat.gov.ar](mailto:infv@anmat.gov.ar)



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**Instrucciones para el llenado de la ficha de Farmacovigilancia:**

**Nombre del paciente:** se pueden indicar solo las iniciales.

**Peso:** expresarlo en Kilogramos. Considerar dos decimales en los niños.

**Altura:** en metros, con dos decimales. Este dato tiene importancia cuando se trata de menores o en la aplicación de medicamentos de uso oncológico.

**Edad:** en años, si los afectados son niños menores de dos años, debe expresársela en meses, añadiendo la fecha de nacimiento. Cuando se trata de malformaciones congénitas; Informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección. Agregue la edad de la madre.

**Sexo:** indicar F si es femenino y M si es masculino.

**Descripción del cuadro clínico:** Indicar la enfermedad de base y toda condición médica previa de importancia

**Descripción del evento adverso:** indique los signos y síntomas del evento adverso que motivó la notificación, aunque se trate de una reacción adversa conocida

En caso de tratarse de malformaciones congénitas precisar el momento del embarazo en que ocurrió el impacto.

Si se detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicárselo como evento adverso.

En los casos de falla terapéutica es importante incluir más datos del medicamento (como ser Marca comercial, Número de lote, fecha de vencimiento)

**Medicamento o Fármaco:** señalar en primer término el fármaco sospechado, su nombre genérico (denominación común internacional) y comercial.

Notificar todos los demás fármacos administrados al paciente, incluidos los de automedicación.

\* Se han de considerar como medicamentos las vacunas, los medicamentos publicitarios, los fármacos radiactivos, las plantas medicinales, las fórmulas magistrales, los medicamentos homeopáticos y los gases medicinales

**Indicar la dosis diaria.** En pediatría indique por Kg de peso. Señalar la vía de administración: Oral, intramuscular, endovenosa.

**Finalidad terapéutica:** indicar la causa o síntoma que motivó la medicación.

CONSIDERACIONES DE LA REACCIÓN

**Resultado:** Después de sucedida la reacción, cuál el resultado final? Marcar con una cruz las distintas situaciones

Señalar si la reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa.

**Los efectos adversos motivados por elementos de tecnología (catéteres y otros) deben ser comunicados.**

**Datos del profesional notificador:** Pueden ser sólo iniciales y lo indispensable para canalizar una respuesta, y alguna consulta si fuera necesario.



**Ministerio de Salud**  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

**11. ANEXO II. Algoritmo de Naranjo y Col<sup>44</sup>.**

	SI	NO	No Se	Ptos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la RAM tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la RAM tras readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>PUNTUACION TOTAL</b>				

**Puntuación:**

Definida: 9 ó más puntos. Probable: 5-8 puntos Posible: 1-4 puntos Dudosa: 0 ó inferior

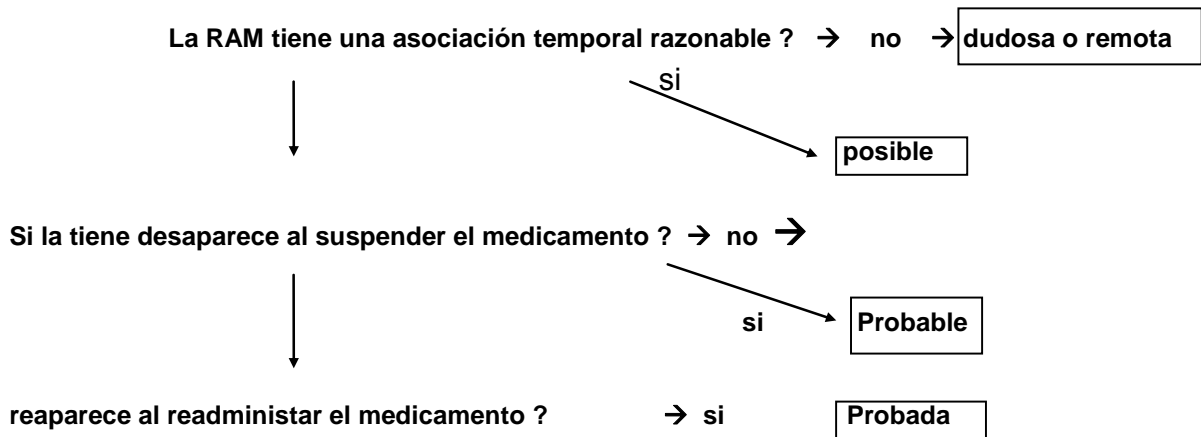
<sup>44</sup> Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981. 30:239-45.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**11. ANEXO II. Algoritmo de Causalidad de la FDA**





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## 12. ANEXO III. RESUMEN DE RESPONSABILIDADES EN FARMACOVIGILANCIA

---

<i>Pacientes, público</i>	Cumplir con el tratamiento prescripto y notificar los eventos adversos a los representantes de la salud o a la autoridad regulatoria nacional.
<i>Profesionales sanitarios</i>	Diagnosticar los eventos adversos. Manejar los eventos adversos. Derivar los pacientes con eventos adversos serios y severos a los hospitales cabecera para su manejo e investigación. Realizar una evaluación de causalidad básica. Notificar toda sospecha de reacción adversa grave o inesperada y problemas relacionados al uso de medicamentos. Enviar dicha información lo más pronto posible al Centro Local o Nacional correspondiente, mediante la tarjeta amarilla. Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos, Cooperar con los responsables técnicos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen, o administren. Educación de los pacientes. Prevenir errores. Promover el uso racional de medicamentos. Seguir los tratamientos guías. Comunicarse con los pacientes y el público. Asistir a reuniones para recibir la devolución del centro de farmacovigilancia dependiente. Tomar acción como le indique el Centro Local de Farmacovigilancia
<i>Hospitales y otros centros de internación</i>	Distribuir los formularios de notificación a todos los profesionales sanitarios del hospital. Recibir, valorar, procesar las notificaciones de sospecha de reacciones adversas que le lleguen de los profesionales del hospital. Complementar con el notificador, la información que no este disponible, y sea necesaria. Definir las notificaciones válidas y pasarla al centro coordinador Sobre los casos mortales o graves ocurridos en el hospital, enviar la información antes de las 24 horas a la centro coordinador. Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador. Revisar y depurar las notificaciones recibidas para evitar duplicidad. Profundizar y revisar la literatura científica disponible. Proponer y desarrollar estudios Farmacoepidemiológicos en su hospital, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos Dar respuesta, a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por los profesionales del hospital. Promover y participar en la formación de los profesionales y técnicos de la salud en materia de farmacovigilancia y Farmacoepidemiología del hospital. Respetar las normas y procedimientos establecidos por la autoridad en salud del país. Realizar la retroalimentación a los notificadores.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

---

<i>Centros Locales de Farmacovigilancia</i>	<p>Liderar el equipo de Farmacovigilancia de su región. Implementar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial las notificaciones. Recibir, evaluar y procesar las notificaciones en su ámbito territorial, Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves deberán enviarse al centro coordinador del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en el plazo máximo de diez días naturales. Editar y distribuir tarjetas de notificación. Documentar y validar información sobre notificaciones, verificar su autenticidad y coherencia con los originales. Mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones. Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador. Dar respuesta en tiempo y forma de las notificaciones a los profesionales, estimular su participación. Archivar y custodiar de forma segura todas las notificaciones. Desarrollar métodos para obtener señales o alerta precoces. Contribuir al progreso científico. Dar respuesta a las peticiones de información a profesionales y Autoridades sanitarias. Promover y participar en la formación de profesionales sanitarios. Participar en las reuniones del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Establecer un sistema de garantía de calidad que asegure las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Coordinar y completar la investigación de los Eventos Adversos. Notificar los Eventos Adversos y los detalles del seguimiento al Centro Coordinador con el responsable del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Evaluar la relación causalidad Tomar las decisiones sobre el medicamento a nivel local. Tomar la decisión según aconsejó el Comité de expertos de seguridad. Entrenar, supervisar los equipos de salud y centros locales.</p>
<i>Centro Nacional de Farmacovigilancia</i>	<p>Actuar como centro de referencia de Farmacovigilancia. Recibir, evaluar, codificar y cargar en la base de datos las notificaciones remitidas por los laboratorios farmacéuticos. Vigilar la seguridad y confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencia de datos. Coordinar las actividades de los centros periféricos. Cuidar que toda notificación de sospecha de reacción adversa grave sucedida en el territorio nacional se registre y comunique lo más pronto posible. Administrar la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Garantizar la calidad de la base de datos. Desarrollar métodos para obtener señales de alerta precoces. Coordinar el seguimiento de las publicaciones de reacciones adversas ocurridas. Velar que los datos de las notificaciones recogidas, sean conforme a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Establecer contactos con centros nacionales de farmacovigilancia de países vecinos. Actuar como centro nacional de referencia en el Sistema Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, Transmitir medidas urgentes motivadas por un problema de seguridad a los Comités Terapéuticos, y a todos los organismos competentes Realizar estudios destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos Promover la información y formación de la Farmacovigilancia en todos los servicios de salud del país. Instrumentar la devolución de los resultados de las notificaciones a los notifi-</p>



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

cadotes (profesionales sanitarios), ya que son los pilares del sistema de

<i>Comité de Expertos</i>	<p>Evaluar la relación beneficio/riesgo de medicamentos y emitir recomendaciones cuando sea necesario. Proponer estudios e investigaciones en materia de Farmacovigilancia, Colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del Sistema de Farmacovigilancia en la evaluación de estudios post-autorización. Prestar asesoramiento técnico.</p>
<i>Laboratorio farmacéutico</i>	<p>Informar toda sospecha de reacción adversa grave recibida de un profesional sanitario, Llevar registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas Debe designar y tener a su disposición un profesional calificado responsable de las tareas de Farmacovigilancia. Proponer, las modificaciones en la ficha técnica, etiquetado y prospecto, Garantizar un sistema de archivo que permita conservar la documentación Establecer un programa de auditorías,</p>
<i>Autoridad Reguladora Nacional</i>	<p>Desarrollar políticas nacionales y planes de acción. Crear un Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Designar y/o crear un centro oficial coordinador. Notificación y gestión de las sospechas de reacciones adversas. Elaboración y/o revisión de informes periódicos de seguridad. Evaluación continua de la relación beneficio/riesgo durante el periodo de postautorización de los medicamentos. Establecimiento de criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales o alerta. Supervisión de los estudios de seguridad post-autorización. Revisión periódica de la literatura científica sobre reacciones adversas espontáneas sobre los medicamentos autorizados. Cooperar con los centros de farmacovigilancia en temas de seguridad de medicamentos. Verificar que los laboratorios farmacéuticos tengan programas de seguimiento de los medicamentos Verificar las actividades de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos. Inspeccionar el cumplimiento de las buenas prácticas de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos.</p>



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**13. ANEXO IV**

Otros modelos de ficha : 1) para notificar eventos atribuibles a vacunas e inmunizaciones (ESAVI), 2) falta de eficacia y desvío de calidad, 3) para odontólogos, 4) para hierbas 5) errores de medicación 6) para pacientes-usuarios.