

# Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

## Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**

Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud



Red PARF Documento Técnico No. 5

## Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

---

Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

# Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas

Washington, DC  
Diciembre del 2010

La actualización, revisión, edición y traducción  
del presente documento fue posible gracias a un subsidio  
del Banco Interamericano de Desarrollo (IDB)  
2009-2011



Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág.

ISBN 978-92-75-33160-6

Publicado en inglés con el título: “Good pharmacovigilance practices for the Americas”

Publicado en portugués con el título: “Boas práticas de farmacovigilância para as Américas”

I Título

1. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA – legislación y jurisprudencia
2. SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA
3. LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA – normas
4. LEGISLACIÓN DE MEDICAMENTOS – economía
5. CONTROL DE MEDICAMENTOS Y NARCÓTICOS
6. POLÍTICA DE SALUD
7. AMÉRICAS

NLM QV 733.DA1

Aprobado por la V Conferencia de la Red PARF en 2008. Validado en 2010.
---

### © Organización Panamericana de la Salud 2010

Se reservan todos los derechos. Esta publicación puede solicitarse al proyecto de medicamentos y tecnologías sanitarias, Pan American Health Organization, World Health Organization, 525 23<sup>rd</sup> Street, NW, Washington, D.C., USA (tel.: +202-974-3483; e-mail: [castrojl@paho.org](mailto:castrojl@paho.org)). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OPS —ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales— deben dirigirse a: Knowledge Management and Communication, a la dirección precitada (fax: +202-974-3652; e-mail: [pubrights@paho.org](mailto:pubrights@paho.org)).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)

### **MIEMBROS DEL GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA 2005–2009:**

Martha C. Rodríguez, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), y Claudia P. Vacca, Universidad Nacional de Colombia, Colombia: Coordinación

Julián Pérez Peña, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), Cuba

Heather Sutcliffe, Health Canada, Canadá

Maryan Hinds, Barbados Drug Service, Barbados

María Cristina Alonzo, Ministerio de Salud, Uruguay

José Luis Castro, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS): *Secretariado*

### **MIEMBROS ALTERNOS:**

Murilo Freitas, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil

### **EXPERTOS DE RECURSO:**

Albert Figueras, Fundación Instituto Catalán de Farmacología (FICF), España

Mabel Valsecia, Universidad del Nordeste, Argentina

### **PARTICIPARON EN LA ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO:**

Martha C. Rodríguez (INVIMA) y Claudia P. Vacca (Universidad Nacional de Colombia); Julián Pérez Peña (Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba); Inés Bignone (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT, Argentina); Maximiliano Bergman (ANMAT, Argentina); Mabel Valsecia, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Argentina; Albert Figueras (FICF, España); María Sylvia Viola, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina; José Luis Castro, OPS/OMS

### **VALIDACIÓN Y APORTES FINALES A LA EDICIÓN DEL DOCUMENTO:**

Maryan Hinds, Barbados Drug Service, Barbados

Murilo Freitas, ANVISA, Brasil

Heather Sutcliffe, Health Canada, Canadá

Claudia P. Vacca, Universidad Nacional de Colombia, Colombia

Giovanni Montoya, Universidad Nacional de Colombia, Colombia

María Fernanda Parra, Universidad Nacional de Colombia, Colombia

Verónica Vergara, INVIMA, Colombia

María Cristina Latorre, OPS/OMS, Colombia

Lilly Gordillo, Ministerio de Salud y Asistencia Social, Guatemala

Juanita Rodríguez, OPS/OMS, Guatemala

El presente documento fue discutido y comentado en la reunión del Grupo de Investigación sobre la Utilización de Medicamentos (*Drug Utilization Research Group, Latin America [DURG-LA]*) llevada a cabo en Corrientes, Argentina, del 1 al 3 de septiembre de 2008.

La actualización, revisión, edición y traducción del presente documento fue posible gracias a un subsidio del Banco Interamericano de Desarrollo (IDB), 2009-2011.



---

# CONTENIDO

1. PRESENTACIÓN	1
2. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO	1
2.1. Estructura del documento	2
3. INTRODUCCIÓN	2
3.1. Concepto de farmacovigilancia	3
3.2. Metodología	4
3.3. Antecedentes y contexto internacional	4
3.4. Generalidades del sistema de notificación	5
4. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA	6
4.1. Principios generales	6
4.2. Organización de sistemas nacionales y centros de farmacovigilancia	7
4.2.1. Acciones básicas en el establecimiento de un centro de farmacovigilancia	7
4.2.1.1. Inclusión de la comunidad en los sistemas de farmacovigilancia	8
4.2.2. Recursos económicos	8
4.2.3. Localización	8
4.2.4. Equipamiento necesario	9
4.2.5. Personal	9
4.2.6. Continuidad en el servicio	10
4.2.7. Comités consultivos	10
4.2.8. Servicio de información	10
4.3. Documentación	11
4.3.1. Características de las notificaciones	11
4.3.2. Otros documentos	13
4.3.2.1. Manuales	14
4.3.2.2. Procedimientos	14
4.3.2.3. Documentación adicional	15
4.4. Sistemas informáticos	15
4.5. Gestión de las notificaciones	15
4.5.1. Formas de envío de notificaciones	16
4.5.2. Cómo mejorar la notificación	16
4.5.3. Codificación y registro de datos	17
4.5.4. Revisión de la base de datos	18
4.5.5. Evaluación de notificaciones	19
4.5.5.1. Secuencia cronológica	19
4.5.5.2. Relación de causalidad	19
4.6. Farmacovigilancia en estudios clínicos	21
5. BUENAS PRÁCTICAS DE ANÁLISIS Y GESTIÓN DE RIESGOS	21
5.1. Identificación de riesgos	21
5.1.1. Análisis descriptivo de una serie de casos	22
5.1.2. Uso de técnicas de explotación de datos extraídos para identificar asociaciones entre medicamentos y eventos adversos	23

---

5.2.	Generación de señales	24
5.3.	Cuantificación de los riesgos	25
5.3.1.	Cuantificación de la fuerza de asociación	25
5.3.2.	Estudios para cuantificar riesgos	25
5.4.	Evaluación de los riesgos	25
5.4.1.	Evaluación de la relación beneficio/riesgo	25
5.5.	Gestión de los riesgos	25
5.5.1.	Plan de minimización de riesgos	26
5.5.2.	Medidas administrativas de reducción del riesgo	27
5.6.	Comunicación de riesgos	29
5.6.1.	Informes periódicos de seguridad	29
5.6.2.	Publicación e información en farmacovigilancia	29
5.6.3.	Manejo de crisis	30
5.7.	Prevención de riesgos	31
5.8.	Evaluación del sistema de farmacovigilancia	31
6.	<b>FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DE LOS AGENTES IMPLICADOS</b>	<b>32</b>
6.1.	Autoridad reguladora nacional	32
6.1.1.	Elementos esenciales de una farmacovigilancia eficaz	33
6.1.2.	Actividades	33
6.1.3.	Relación con los titulares del registro sanitario	34
6.1.4.	Certificación de buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica	34
6.2.	Sistema nacional de farmacovigilancia	34
6.2.1.	Centros nacionales de farmacovigilancia	35
6.2.2.	Centros locales de farmacovigilancia	36
6.3.	Programas de salud pública y programas de inmunización	37
6.4.	Profesionales de la salud	37
6.5.	Laboratorio farmacéutico o titular del registro	37
6.6.	Otras instituciones de salud	38
6.6.1.	Hospitales y otros centros de internación	38
6.6.2.	Universidades	39
6.6.3.	Centros de información de medicamentos y centros de información toxicológica	39
6.6.4.	Comité de seguridad de medicamentos de uso humano	40
6.6.5.	Asociaciones profesionales de médicos y de farmacéuticos	40
6.6.6.	Organizaciones de consumidores y medios de comunicación	40
	<b>GLOSARIO DE CONCEPTOS Y TÉRMINOS UTILIZADOS EN FARMACOVIGILANCIA</b>	<b>41</b>
	<b>REFERENCIAS</b>	<b>43</b>
	<b>SIGLARIO</b>	<b>57</b>

---

ANEXO I.	INDICADORES DE EVALUACIÓN DEL PROYECTO DE AGENCIAS DE REFERENCIA, Y GUÍA DE APLICACIÓN	59
ANEXO II.	MODELO DE TARJETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA	69
ANEXO III.	ALGORITMO DE NARANJO Y SUS COLABORADORES Y ALGORITMO DE CAUSALIDAD, DE LA ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FDA)	73
ANEXO IV.	RESUMEN DE RESPONSABILIDADES	75





---

## 1. PRESENTACIÓN

Las posibles consecuencias tóxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas son una causa importante no solo de consulta médica sino también de ingreso hospitalario, y, en ocasiones, de la muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación beneficio/riesgo desfavorable no detectada cuando se autorizó la comercialización.

Como se describe en el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), *Alianza mundial para la seguridad del paciente* (1), entre los principales requisitos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes figuran la calidad y la capacidad de reunir la información más completa sobre reacciones adversas y errores de medicación, de modo que esos programas constituyan fuentes de conocimiento y sirvan de base para futuras actividades de prevención. Si no se toman medidas apropiadas ante una reacción adversa a un medicamento o cuando se conocen nuevas comprobaciones al respecto, sucede en general que la lección no se aprende, se pierde la oportunidad de generalizar el problema y no se manifestará la capacidad de producir soluciones efectivas y aplicables más amplias (1). Surgen de esto dos ejes fundamentales de acción: (a) la formación adecuada en farmacología clínica y terapéutica en todos los niveles para una mejor utilización de los medicamentos, y (b) el establecimiento de un sistema de farmacovigilancia.

Las necesidades en materia de salud y el uso de medicamentos varían mucho entre los países, por razones económicas, étnicas y culturales, así como por la carga de morbilidad, la dieta, el nivel de desarrollo del país y el sistema de regulación de los medicamentos; en consecuencia, las decisiones concernientes a la efectividad y la seguridad han de considerarse en el contexto específico de cada país. En tal sentido, la vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos debe ser una prioridad de la salud pública.

Los sistemas de farmacovigilancia son, por lo general, imperfectos. En América Latina y el Caribe la farmacovigilancia es aún débil, ya que presenta las mismas deficiencias que en los países desarrollados: subnotificación; notificación redundante de efectos adversos ya conocidos; conflictos de intereses debidos a las vinculaciones entre prescriptores y dispensadores por un lado y la industria farmacéutica por el otro; falta de motivación por parte de los profesionales de la salud para cumplir con las notificaciones. Pero a esas deficiencias se añaden otras: sistemas de salud inequitativos y poco solidarios; elevados porcentajes de población sin acceso al sistema de salud ni a la asistencia sanitaria; escasa interacción directa entre los pacientes y los profesionales de la salud, lo que fomenta el empleo de “remedios caseros” basados en el uso de hierbas medicinales que escapan a procedimientos industriales de manufactura y control. También existe en el mercado la oferta de medicamentos combinados en dosis irracionales, cuya eficacia no ha sido demostrada, así como de medicamentos con indicaciones no aprobadas, sin dejar de lado problemas mayores, tales como la adquisición de medicamentos sin receta, como los antibióticos, y la venta de medicamentos por Internet, entre otros.

Este es el contexto en el que debería abordarse la farmacovigilancia en el siglo XXI, y de ahí la gran importancia de asegurar su armonización en las Américas y de impulsar el desarrollo de guías de buenas prácticas de farmacovigilancia y de sistemas de gestión del riesgo. Es necesario poner en práctica programas activos de vigilancia basados en la farmacoepidemiología, ya que el planeamiento de las actividades antes de la aprobación de los medicamentos beneficiará la salud pública de la región.

La OPS/OMS está interesada en el desarrollo de guías de buenas prácticas que pueden emplearse para facilitar y perfeccionar el sistema de notificación de farmacovigilancia y mejorar así la seguridad de los pacientes. Este proceso conduce como mínimo a una retroalimentación de las conclusiones del análisis de datos. Idealmente, también incluye recomendaciones para cambios en los procesos y sistemas de salud, tales como la realización y aprovechamiento de análisis significativos y el aprender de las notificaciones. La difusión de lo aprendido requiere competencias y otros variados recursos humanos y financieros. Por su parte, la autoridad que recibe las notificaciones debe ser capaz de influir en las soluciones, así como de diseminar la información y de recomendar los cambios pertinentes (2).

## 2. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

Para la elaboración de este documento, el grupo de farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) se basó en la perspectiva de la OPS/OMS, que considera que la farmacovigilancia es un componente esencial de los programas de salud pública (3). Se trabajó con la intención de facilitar el desarrollo

---

de sistemas de farmacovigilancia en las Américas, así como su mejoramiento y fortalecimiento, y promover la adopción de buenas prácticas para aumentar la seguridad del paciente y de la población, de acuerdo con las necesidades de la región.

Este documento pretende establecer pautas para responder a dos preguntas:

- ¿Qué se debe hacer para implantar un sistema de farmacovigilancia?
- ¿Cómo mejorar un sistema de farmacovigilancia ya existente?

Las recomendaciones se basan en documentos de la OMS orientados a fortalecer no solo el sistema de notificación espontánea de eventos adversos, sino también a promover estudios de farmacovigilancia activa en la región de América Latina y el Caribe. Los países pueden seleccionar, adaptar o modificar las recomendaciones según sus necesidades y su legislación, de modo que se incluya a todas las partes involucradas. Como referencia, este documento va acompañado de una guía de aplicación (véase el Anexo I: Indicadores de evaluación del proyecto de agencias de referencia y Guía de aplicación).

## 2.1. ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

El documento está dividido en secciones numeradas. La sección 3 incluye una breve descripción de la farmacovigilancia en el contexto del uso de medicamentos. La sección 4 se ocupa específicamente de las buenas prácticas de esta disciplina; se detalla cómo establecer un centro de farmacovigilancia, desde los materiales hasta las acciones básicas que debe realizar. La sección 5 describe buenas prácticas para analizar y gestionar los riesgos identificados en el sistema y su comunicación. La sección 6 se ocupa de las funciones y responsabilidades del personal especializado a cargo. Las secciones siguientes incluyen información terminológica, una tarjeta de notificación genérica y diferentes pautas para el análisis de las notificaciones, tales como los algoritmos de causalidad y otros materiales de utilidad para las actividades de farmacovigilancia.

Para facilitar la selección y adaptación de los elementos que forman parte del documento, se ha marcado con los signos (!!!) lo indispensable y con (!!) lo deseable.

## 3. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o las diversas alteraciones del estado de salud; sin embargo, pese a todas las ventajas que estos 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 la muerte. Se estima que en algunos países las reacciones adversas a los medicamentos representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad (3–5).

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

En general, se necesita más información sobre el uso del medicamento en grupos de población concretos, en especial niños, mujeres embarazadas y ancianos. Por ejemplo, es crucial detectar efectos secundarios graves, raros o que solo se producen en los grupos de edad pediátrica, y también comprobar el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo en combinación con otros fármacos. La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos, y factores de riesgo no salen a la luz sino varios años después de la comercialización de un medicamento.

---

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos que permitan evaluar y controlar el grado de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. En la práctica, esto supone contar con un sistema de farmacovigilancia bien organizado.

### 3.1. CONCEPTO DE FARMACOVIGILANCIA

La OMS la define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.

Sus objetivos son:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.

Un buen servicio de gestión de la seguridad del medicamento y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados con medicamentos y la prevención de reacciones adversas a estos. Además, es una ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, en los aspectos individual, regional, nacional e internacional (5).

Es importante definir aquí el término reacción adversa a medicamentos: según la OMS, es la “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 alguna función biológica”. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere hablar de “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 estudia los efectos indeseados, o reacción adversa a los medicamentos, producidos principal, aunque no exclusivamente, por los fármacos, ya que las incumbencias de esta disciplina se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros (6). Le atañe también el empleo de medicamentos con indicaciones que no han sido aprobadas y que no cuentan con adecuada justificación científica; el uso de medicamentos subestándares; la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos o de otras sustancias utilizadas como tales; las evaluaciones de mortalidad relacionadas con los medicamentos; el abuso y el uso incorrecto de medicamentos, y las interacciones de medicamentos con otros remedios, sustancias químicas, alimentos y bebidas.

Durante los últimos años los medios de comunicación —prensa escrita, televisión, Internet— han fomentado la “medicalización”, induciendo al uso de medicamentos para “síntomas menores”, o simplemente para “mejorar la salud”. Todo ello produce o aumenta la aparición de reacciones adversas, en su mayor parte prevenibles y evitables, pero que pueden ser causa de muerte o discapacidad, o bien prolongar la hospitalización.

La nutrición y los hábitos alimentarios en una comunidad influyen en la eficacia terapéutica y en la seguridad de los medicamentos. Si no se cuenta con una buena guía y con profesionales de la salud entrenados en farmacovigilancia, puede aumentar el riesgo de errores de medicación, de reacciones adversas prevenibles, o de ambos.

---

Para enfrentar los riesgos derivados del uso de medicamentos, se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias a las que compete intervenir. El éxito y los futuros resultados dependerán principalmente de la voluntad permanente de colaboración. Los responsables han de trabajar en forma concertada para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas públicas, incluidas las de los administradores sanitarios, los planificadores, los políticos y los profesionales de la salud. Sin embargo, faltan mecanismos sólidos e integrados que posibiliten dicha colaboración. El principal obstáculo suele radicar en la escasa formación de profesionales así como en la falta de recursos, de apoyo político y, sobre todo, de infraestructura científica. Entender y afrontar estos problemas es un requisito previo indispensable para el desarrollo científico y práctico de la farmacovigilancia en el futuro (4). Es claro que los países de América Latina y el Caribe deben hallarse preparados para lograr progresos en la nueva farmacovigilancia.

El modelo de farmacovigilancia que se adopte ha de ser a la vez sólido y flexible, ya que no siempre se aplicará en países con sistemas de salud pública y farmacovigilancia preexistentes, sino también en países con programas débiles y deficientes. Deberá hacer hincapié en compartir los recursos humanos y en la difusión del conocimiento sobre la relación efectividad/riesgos, la colaboración, la comunicación efectiva, la integración, el entrenamiento y las capacidades edilicias.

### 3.2. METODOLOGÍA

Para desarrollar actividades de farmacovigilancia se emplean diversos métodos (2):

- Un sistema de notificaciones espontáneas basado en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas, por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Es la metodología utilizada por los centros participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- Procedimientos de farmacovigilancia intensiva, basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de población. Estos métodos se dividen en dos grandes grupos:
  - sistemas centrados en el medicamento;
  - sistemas centrados en el paciente.
- Estudios epidemiológicos, cuya finalidad es comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y su empleo. Pueden ser:
  - estudios de cohorte;
  - estudios de casos y control.

El más difundido de los métodos de farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea, también conocido como “sistema de la tarjeta amarilla”. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permitiría generar una alerta o “señal” sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de nuestra región (6). El éxito o fracaso de cualquier actividad de farmacovigilancia depende de la notificación de sospechas de reacciones adversas.

### 3.3. ANTECEDENTES Y CONTEXTO INTERNACIONAL

Como consecuencia de la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la talidomida en Europa a partir de 1960, varios países emprendieron una incipiente vigilancia de los medicamentos. En 1968, la OMS, en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, establecido actualmente en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, o UMC, por su sigla en inglés). En el Programa participan como miembros activos 86 países; los últimos que se han incorporado son Kazajstán y Barbados, en julio de 2008.

En la región de las Américas, América Latina y el Caribe están realizando grandes esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, pero estas actividades son relativamente recientes. Desde los años noventa, 12 países han implantado sistemas de farmacovigilancia dependientes de sus organismos de regulación, y han sido reconocidos como miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS. Las otras naciones, si bien oficialmente no son todavía estados miembros, están ya

---

en la etapa organizativa de la farmacovigilancia (7). Se las considera miembros asociados del Centro hasta que sus incipientes organismos de regulación sean formalmente reconocidos como cabales centros de monitoreo de reacciones adversas.

Hay en uso en el mundo diversos sistemas de notificación, tanto por su naturaleza como por su alcance y complejidad. En un estudio publicado en 2002 se compararon las características de diferentes sistemas de notificación espontánea mediante una encuesta a los organismos reguladores de 19 países que participan en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Respondieron la encuesta 13 de estos países (Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Irlanda, Nueva Zelanda, el Reino Unido y Sudáfrica). No respondieron Austria, Finlandia, Grecia, Italia, Portugal y Suecia (8).

Algunas de las características diferenciales de los sistemas de notificación se describen a continuación. La notificación de los profesionales sanitarios es voluntaria en todos los países, salvo en España y en Francia, donde la ley establece su obligatoriedad. Algunas naciones disponen de un sistema descentralizado: Francia cuenta con 21 centros regionales y España con 17 centros autonómicos, más un centro coordinador. El Canadá y el Reino Unido tienen un sistema de notificación parcialmente descentralizado. En las otras naciones existe un único centro regional. Otros países contemplan en sus programas de farmacovigilancia también la notificación de reacciones adversas a productos diferentes de los medicamentos destinados al consumo humano. Así, en Dinamarca se incluyen los de uso veterinario, y en los Estados Unidos, los dispositivos de uso médico. Además, hay países donde los sistemas de monitoreo registran los efectos adversos atribuibles a las vacunas, con independencia del programa de reacciones adversas a los medicamentos. Recientemente, otras naciones han desarrollado sistemas para monitorear productos específicos, como antirretrovirales, antimaláricos y antihelmínticos. Los programas —apoyados en estudios de cohorte— de farmacovigilancia de antirretrovirales para los países en desarrollo son un buen ejemplo de farmacovigilancia activa (9) que debería imitarse y extenderse.

### **3.4. GENERALIDADES DEL SISTEMA DE NOTIFICACIÓN**

El objetivo más importante de la farmacovigilancia es la identificación de eventos adversos relacionados con 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 señales) o hipótesis de causalidad, y también para diseñar estudios específicos de farmacovigilancia activa que permitirán conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población general y de los destinados a subpoblaciones específicas.

Para que cualquiera de los sistemas de farmacovigilancia aplicados sea eficaz, todos los profesionales de la salud en contacto con pacientes que consuman medicamentos deben involucrarse en la notificación. No hay que olvidar que toda esa información debe estar centralizada en un organismo especializado y ser avalada por la autoridad sanitaria, para su oportuna difusión a la comunidad.

Se busca alcanzar mayor seguridad en el uso de los medicamentos mediante la detección rápida de reacciones adversas graves, en especial de los más recientes, determinando la frecuencia de aparición de efectos adversos, factores predisponentes, relaciones de causalidad e interacciones medicamentosas, y estudiando grupos de población especiales (niños, mujeres embarazadas, personas con insuficiencia renal o hepática, pacientes con sida, etc.). También se cumplirá el objetivo desarrollando programas de formación e información para el personal sanitario a fin de estimular su participación activa.

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

Los sistemas de farmacovigilancia de América Latina y el Caribe tendrán que ser más propositivos que reactivos ante las alertas o los retiros de medicamentos del mercado, y deberán crear mecanismos de cooperación para desarrollar capacidades y ampliar las posibilidades de funcionamiento de una red latinoamericana de farmacovigilancia (10). Sin embargo, cualquier esfuerzo será vano si no va acompañado de acciones más amplias dirigidas a fortalecer el razonamiento clínico y terapéutico previo a la utilización de un medicamento.



---

## 4. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA

### 4.1. PRINCIPIOS GENERALES

Una farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Se funda en la recolección de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, es decir, la 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 reacciones adversas;
- el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales o alertas.

Como la farmacovigilancia efectiva depende de la contribución de muchas personas con formación muy diversa, para obtener un sistema de farmacovigilancia coherente es importante desarrollar guías de procedimientos operativos estándares (véase la sección 4.3.2.2, Procedimientos), que describan los detalles prácticos del flujo de información (11). Estas guías deben aclarar y unificar la información sobre:

- qué constituye un evento adverso notificable;
- quién debe notificar una observación de sospecha de problemas relacionados con los medicamentos;
- la disponibilidad y práctica de diligenciamiento de formularios de notificación o tarjetas amarillas;
- los procedimientos para el envío o recolección de informes;
- las rutinas de evaluación, seguimiento y procesamiento de las notificaciones de casos en los centros de farmacovigilancia;
- los procedimientos para el análisis de la información en su conjunto y de los posibles cursos de acción;
- las buenas prácticas de comunicación;
- los indicadores que se usarán para 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 con el principio de veracidad de los datos suministrados.
- Deben documentarse rigurosamente todas las notificaciones cuando la gravedad de la reacción adversa sospechada así lo requiera o cuando no se hubiesen registrado precedentes de ella (es decir, al señalarla como novedosa).
- La información sobre cualquier sospecha de reacción adversa u otro problema relacionado con medicamentos debe poder corroborarse verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales, de ser posible.
- Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieren identificar a las personas involucradas, respetando su privacidad y las normas de confidencialidad.
- Debe tratarse la información manteniendo la fiabilidad de los datos, con palabras iguales o similares a las empleadas en la notificación.
- Han de cumplirse escrupulosamente los plazos establecidos para la comunicación de sospecha de reacciones adversas graves, para asignarles la máxima prioridad.

- Cada persona que intervenga en la evaluación de una reacción adversa debe estar calificada por educación, formación y experiencia para realizar su labor.
- Debe tratarse con reserva toda información aún no validada.
- Toda la información relacionada con reacciones adversas debe registrarse, manejarse y almacenarse de modo que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.
- Antes de comunicar una reacción adversa a la comunidad científica, debe habérsela 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 valor acerca de la intervención médica.

## 4.2. ORGANIZACIÓN DE SISTEMAS NACIONALES Y CENTROS DE FARMACOVIGILANCIA

Para establecer un sistema de notificación de reacciones adversas se necesitan ciertas capacidades, algunas simples y otras más complejas. Es indispensable tener claridad sobre: los objetivos; quién debe notificar; cómo obtener las notificaciones; los mecanismos para recibirlas y manejar los datos; el análisis de expertos; la capacidad de responder a las notificaciones; el método para clasificar los eventos notificados; la capacidad de difundir los hallazgos; la infraestructura técnica y la seguridad de los datos.

Para instalar un centro de farmacovigilancia se necesita:

- *Difusión*: cuando el centro comienza a funcionar en un país, hay que tener presente que deberán realizarse grandes esfuerzos, sobre todo de difusión, antes de que participe una proporción importante de profesionales.
- *Continuidad administrativa*: cuando un centro forma 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 localización del centro, la farmacovigilancia debe estar estrechamente vinculada a la regulación de medicamentos. Se necesitarán recursos gubernamentales para la coordinación nacional.
- *Colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas*: para conseguir un desarrollo coherente y prevenir la superposición de competencias y las duplicaciones innecesarias, se necesita colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas.

### 4.2.1. ACCIONES BÁSICAS DEL ESTABLECIMIENTO DE UN CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Un nuevo centro de farmacovigilancia puede ponerse en funcionamiento 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 (12).

Se debe preparar un plan (!!!) para establecer el sistema de farmacovigilancia, de acuerdo con los puntos siguientes:

- Contactarse con las autoridades sanitarias y con instituciones y grupos locales, regionales o nacionales que se dediquen a medicina clínica, farmacología y toxicología, y hacer hincapié en la importancia del proyecto y sus propósitos.
- Crear el centro: oficina principal, personal técnico, otros locales, teléfonos, procesadores de texto, capacidad en materia de gestión de bases de datos, bibliografía, etcétera.
- Diseñar un formulario de notificación (véase un ejemplo en el Anexo II), y comenzar el proceso de recolección de datos distribuyendo el formulario 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 las tareas de:
    - recolección y verificación de datos;
    - interpretación y codificación de las descripciones de reacciones adversas;
    - codificación de los medicamentos;
    - evaluación de la relación de causalidad;
    - detección de señales;
    - gestión de riesgos.
  - Instalar una base de datos, es decir, un sistema para su almacenamiento y recuperación.
  - Organizar reuniones en hospitales, universidades y asociaciones profesionales, para exponer los principios y exigencias de la farmacovigilancia, y sobre la importancia de la notificación.
  - Destacar la importancia de la notificación de reacciones adversas a medicamentos en revistas médicas y otras publicaciones especializadas.

#### **4.2.1.1. Inclusión de la comunidad en los sistemas de farmacovigilancia**

Los pacientes pueden participar activamente en la generación de conocimientos sobre el perfil de seguridad de los medicamentos como notificadores de eventos adversos y coprotagonistas importantes de las notificaciones al sistema. Es deseable que las notificaciones efectuadas por los pacientes sean identificadas en forma diferencial, con arreglo a los principios de confidencialidad. Los problemas detectados concernientes a la seguridad en el uso de medicamentos deben informarse oportuna y adecuadamente a la comunidad.

#### **4.2.2. RECURSOS ECONÓMICOS**

Para asegurar la continuidad de su trabajo, un centro de farmacovigilancia debe contar con una fuente de financiación básica y regular (!!!). Los principales costos del centro son el personal a cargo, la capacitación, la comunicación, las computadoras y programas, la producción de literatura promocional y la producción de tarjetas de notificación.

Los recursos pueden obtenerse por medio de tasas o impuestos de registro, o estableciendo una contribución obligatoria especial para la farmacovigilancia (12). Ambas pueden incluirse en el presupuesto de la autoridad reguladora de medicamentos.

Además de los recursos básicos, el centro puede conseguir más fondos (!) de otras entidades que tengan interés en la farmacovigilancia. Las siguientes instituciones son algunos ejemplos de las entidades que pueden contactarse:

- departamentos del Gobierno con interés en la seguridad de los medicamentos;
- compañías de seguros de salud y fondos de seguros médicos;
- departamentos universitarios;
- asociaciones profesionales.

Debido a las importantes consecuencias de las reacciones adversas a los medicamentos, tanto para la salud pública como para el comercio, es fundamental garantizar la continuidad de los recursos económicos para farmacovigilancia de modo que los profesionales que la ejercen no queden expuestos a la posible influencia de grupos de presión ni a las consecuencias de cambios políticos o económicos.

Los recursos económicos para la farmacovigilancia pueden estimarse teniendo en cuenta que serán una función de la tasa de notificación requerida y del tamaño de la población, entre otras variables (12) relacionadas con los costos de la recolección de datos, tanto cuantitativos como cualitativos, la evaluación cuidadosa y la distribución de la correspondiente información.

#### **4.2.3. LOCALIZACIÓN**

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

---

Una repartición gubernamental (ya sea autoridad sanitaria u organismo nacional de regulación de los medicamentos) puede ser un buen lugar para establecer un centro de farmacovigilancia. No obstante, como ámbito inicial para las actividades de vigilancia puede utilizarse cualquier dependencia de un hospital o de una universidad que desarrollen actividades de farmacia y farmacología clínicas, toxicología clínica o epidemiología. La notificación de reacciones adversas a los 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 abarcar todo el territorio nacional. En algunos países, los centros de farmacovigilancia se establecen en el ámbito de asociaciones profesionales tales como las sociedades médicas nacionales.

#### 4.2.4. EQUIPAMIENTO NECESARIO

La infraestructura técnica requerida puede ser muy simple. Como medio de comunicación se necesita al menos disponer de teléfono, dirección electrónica o fax para recibir las notificaciones. Los sistemas que utilizan Internet son fáciles de usar para efectuar las notificaciones y también reducen la necesidad de contratar personal para el ingreso de datos. El equipamiento consiste en:

- teléfono multiconectado (!!!);
- computadoras con las características requeridas (tanto en materia de *hardware* como de *software*) por las actividades del centro (base de datos, procesador de texto) (!!!);
- impresora (!!!);
- escáner (!!!);
- correo electrónico (!!!);
- fotocopidora (!!);
- página *web* (!!);
- acceso a bases de datos especializadas que se hayan adquirido de acuerdo con el plan de selección y necesidades (!!).

Además, la infraestructura técnica debe ser suficiente para la entrada de las notificaciones en una base de datos computarizada. Por último, todos los sistemas deben proveer soporte técnico a los usuarios que requieran asistencia con las planillas de papel o los formularios que funcionan en línea (1).

#### 4.2.5. PERSONAL

El trabajo en un centro de farmacovigilancia requiere conocimientos en medicina clínica, farmacología, toxicología y epidemiología. Las competencias para la evaluación de notificaciones de casos de reacciones adversas pueden alcanzarse mediante la capacitación del personal o recurriendo a asesores especializados en forma permanente.

Sin embargo, un centro nuevo de farmacovigilancia a veces comienza a funcionar con solamente un experto (!!!) de tiempo parcial, por lo común un farmacéutico o un médico, y algún apoyo administrativo. Al poco tiempo puede necesitarse nombrar a un experto de tiempo completo como responsable de la farmacovigilancia, y también que el trabajo de Secretaría se amplíe.

Cuando aumenta la notificación de reacciones adversas se podrán calcular los requerimientos de personal estimando el promedio de tiempo que demanda cada notificación individual, lo que dependerá de la infraestructura del centro.

Idealmente, un centro coordinador nacional necesita al menos la siguiente dotación (!!):

- un farmacéutico, médico o especialista en farmacoepidemiología;
- personal administrativo;
- un programador o analista de sistemas, según requerimiento;
- un procesador de datos, según requerimiento;
- especialistas o consultores, según requerimiento;
- profesionales noveles del área de la salud que inician su formación en la especialidad.

---

Los centros o unidades de farmacovigilancia deberán elaborar un organigrama de los puestos de trabajo y su dependencia jerárquica, en el que se definan las obligaciones y tareas del personal y los equipos de trabajo que se designen. Por consiguiente, para organizar las tareas del personal se tendrán en cuenta:

- el organigrama del centro, donde se indican los puestos de trabajo y las jerarquías (!!!);
- la descripción de los puestos de trabajo, con señalamiento de las funciones básicas, las obligaciones y responsabilidades, y la dependencia jerárquica (!!);
- la calificación profesional de cada técnico del centro será la requerida por los estándares establecidos para el sistema de farmacovigilancia (!!!), según lo refleje el respectivo *curriculum vitae*;
- las instrucciones escritas correspondientes a cada puesto de trabajo (!!).
- una adecuada formación previa y el planeamiento de actividades de capacitación permanente tanto en buenas prácticas de farmacovigilancia como en procedimientos de garantía de calidad (!!!).

#### 4.2.6. CONTINUIDAD EN EL SERVICIO

Para el buen funcionamiento de un centro de farmacovigilancia, ha de asegurarse, como característica fundamental, la continuidad en el acceso y en el servicio (!!!). Por consiguiente, es necesario establecer una Secretaría permanente para la atención telefónica y del correo, así como para el mantenimiento de la base de datos, la documentación científica y la coordinación de actividades. La continuidad de la Secretaría puede lograrse mediante la colaboración con otros departamentos relacionados, siempre que se cuente con la capacidad suficiente para ello (véase la sección 6.6.2).

#### 4.2.7. COMITÉS CONSULTIVOS

Es conveniente que un comité consultivo multidisciplinario (!! respalde al centro de farmacovigilancia y le brinde asesoramiento técnico en las distintas especialidades, y también en relación con la calidad de los procedimientos de:

- recolección y evaluación de datos;
- interpretación de los datos;
- publicación de la información.

Un comité consultivo puede estar integrado por especialistas en medicina general, farmacología clínica, toxicología, epidemiología, patología, regulación de medicamentos y control de calidad, información sobre medicamentos, fitoterapia, vacunas, etc. Además, es muy útil contar con una red de expertos en distintas especializaciones. En caso de que el centro esté en un hospital, es más fácil conseguir asesorías especializadas (véase la sección 6.6.4).

#### 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 bibliográficas pertinentes).

La ubicación del centro en un gran hospital ofrece la ventaja de posibilitar consultas en la 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 sobre medicamentos y reacciones adversas editados por la OMS 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 las enviaron (!!!). Esta devolución estimula el proceso de notificación y lo consolida, pues actúa sobre el dato generado e invita a volver a informar; la falta de devolución puede desalentar a los notificadores.

El servicio de información debe también exhortar (!!!) a la comunidad, los hospitales, las universidades y las asociaciones profesionales, a crear, diseñar y desarrollar programas de farmacovigilancia activa para poblaciones especiales (niños, ancianos, mujeres embarazadas, personas con patologías prevalentes) y los medicamentos requeridos por esos grupos.

---

## 4.3. DOCUMENTACIÓN

Una documentación completa y actualizada es fundamental para el sistema de garantía de calidad y buenas prácticas en farmacovigilancia. Su importancia radica en que las notificaciones pueden generar señales y por lo tanto su calidad resulta decisiva para una evaluación apropiada de la posible relación causal entre el medicamento y los eventos 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 mencionó en la Introducción, en algunos países la notificación de sospechas de reacciones adversas es voluntaria, pero en otros existen normas legales que obligan a los profesionales de la salud a realizar notificaciones, aunque no es habitual multarlos por no hacerlo. En algunos países se obliga a las compañías farmacéuticas a notificar las sospechas de reacciones adversas a las autoridades sanitarias.

Los métodos de farmacovigilancia activa son tan importantes como la notificación espontánea, ya que proporcionan datos pertinentes de poblaciones especiales y medicamentos específicos. Algunos ejemplos de estas técnicas son el registro de acontecimientos ligados a la prescripción (*Prescription Event Monitoring, PEM*), la vigilancia de casos y controles (*Case–Control Surveillance*), y la conexión de registros (*record linkage*) entre bases de datos diferentes. Los datos de consumo o utilización de medicamentos son importantes para evaluar la seguridad. Sin duda, es indispensable promover este tipo de estudios programados para mejorar la seguridad del paciente, e implantarlos 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. Son especialmente útiles para detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.

La notificación individual utilizada en farmacovigilancia se define siempre referida a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o una alteración observada en pruebas de laboratorio) sospechado de tener por causa un medicamento. La notificación se efectúa en un formulario o tarjeta de color amarillo (véase el modelo en el Anexo II), así como en otros impresos de notificación de efectos adversos internacionales, para indicar atención, cuidado o precaución. También se notificarán las sospechas de fallas terapéuticas asociadas a los medicamentos comercializados en la región. El contenido de las fichas puede ser diferente, de acuerdo con el país, pero todas tienen cuatro secciones que deben completarse: datos del paciente, descripción del evento, datos del medicamento y datos del notificador.

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

1. Datos del paciente: peso, edad, sexo y una breve historia clínica (cuando sea pertinente); en algunos países se especifica el origen étnico.
2. Descripción del evento adverso: naturaleza, localización e intensidad, incluida la fecha de comienzo de los signos y síntomas, su evolución y desenlace.
3. Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico o marca comercial, dosis, vía de administración, fecha de comienzo y fin del tratamiento, indicación de uso, fecha de vencimiento, número de lote y fabricante.
4. Datos del paciente relativos a su enfermedad: estado de salud previo a la administración del medicamento, comorbilidades y antecedentes de enfermedades familiares pertinentes.
5. Medicamentos concomitantes. Todos los demás medicamentos utilizados por el paciente (incluso los automedicados): nombres, dosis, vías de administración y fechas inicial y final de su administración.
6. Datos del profesional que efectúa la notificación. El nombre y la dirección del notificador deben considerarse confidenciales y solo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso.

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

7. Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al mismo medicamento sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas consideradas “sociales”).

- 
8. Documentación sobre el diagnóstico del evento, incluidos los procedimientos usados en el diagnóstico.
  9. La evolución clínica del paciente y los resultados (hospitalización o muerte). Los resultados del paciente pueden no estar disponibles en el momento de enviar la notificación. En estos casos se hará el seguimiento de la notificación.
  10. Determinaciones de laboratorio (incluidos los niveles sanguíneos) correspondientes al inicio del tratamiento, al período de medicación y a las terapias subsiguientes.
  11. Información sobre la respuesta a la suspensión del medicamento y a la reexposición.
  12. Cualquier otra información pertinente (por ejemplo: otros detalles relacionados con el evento o información sobre beneficios recibidos por el paciente, si fuesen importantes para la evaluación del evento).

En lo que respecta a los informes sobre errores de medicación, una notificación correcta también deberá incluir la descripción completa de las siguientes informaciones (!!), cuando estén disponibles:

13. Productos involucrados: incluye la marca comercial y el nombre del fabricante, la dosis, la forma de administración, los tipos de envases y su tamaño.
14. Secuencia de eventos que condujeron al error.
15. Entorno laboral en el que sucedió el error.
16. Caracterización del personal involucrado en el error, tipos de errores, y posibles factores contribuyentes.

No existe una ficha única para los sistemas de notificación espontánea (la OMS consideró que no sería una estrategia eficaz), por tanto, solo se han establecido guías con los datos mínimos necesarios para la confección de las fichas, como los descritos en los párrafos precedentes. Los principios se deben poder aplicar en cualquier idioma (13).

Muchas de las autoridades de regulación creen que es importante incluir una parte narrativa para transmitir mejor el sentido de las observaciones, ya que esto permite captar la riqueza del contexto y la línea secuencial de lo sucedido, y evaluar las condiciones en que deben examinarse y entenderse el error o el efecto adverso. Ciertamente, algunos creen que solo las notificaciones narrativas son capaces de proveer información significativa de los efectos que causan el evento (9). Los sistemas que incluyen relatos abiertos requieren recursos adicionales para el análisis e interpretación de los datos, a diferencia de los sistemas de formatos normalizados, campos fijos y elecciones predefinidas, en los cuales los datos se leen e ingresan rápidamente y se clasifican con facilidad, lo que permite bajar los costos de análisis global.

Otra consideración es el efecto de la notificación sobre el notificador. El hecho de darle al notificador la oportunidad de relatar el caso significa que sus observaciones son valiosas. Cuando un notificador confía que va a obtener una respuesta considerada y no punitiva, siente que aumenta el estado de alerta sobre la seguridad del paciente y se fortalece su responsabilidad de notificar.

Un sistema nacional de farmacovigilancia puede incluir un tipo de notificación obligatoria, que se aplicará a los medicamentos sujetos a vigilancia intensiva. En esta categoría se incluyen los medicamentos útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades pero que, por sus características, pueden producir efectos indeseables graves. La notificación, entonces, no se efectúa solo por los efectos adversos de los medicamentos para la población general, sino también en la medida en que pueden verse afectados grupos especiales, tales como ancianos, niños, mujeres embarazadas y pacientes con ciertas enfermedades.

En cuanto a los estudios de farmacovigilancia activa, los formularios y cuestionarios se diseñan específicamente en el momento de definir los objetivos del estudio y la cantidad de pacientes que abarca. En este caso se consignarán otros datos pertinentes:

- el número de identificación del paciente en el estudio;
- el barrio, distrito y ciudad donde vive;
- los contactos.

Los detalles que han de registrarse dependerán del estudio, como en el caso del Programa de Farmacovigilancia de Antirretrovirales en países de escasos recursos (los cuestionarios utilizados se pueden consultar en la bibliografía) (9).

---

La notificación debe ser fácil y lo más económica posible. Se pueden distribuir formularios especiales a los profesionales en las regiones seleccionadas (por ejemplo, cuatro distribuciones al año). Puede ser conveniente incluir sobres u otras formas de franqueo prepago en los formularios nacionales, boletines de medicamentos o revistas profesionales. Otros ágiles medios de notificación son el teléfono, el fax y el correo electrónico, o los formularios vía Internet, si se cuenta con acceso a la *web*.

#### 4.3.2. OTROS DOCUMENTOS

Además de las tarjetas amarillas, existen otros documentos necesarios para el buen funcionamiento de un centro de farmacovigilancia, como los manuales de calidad, los procedimientos operativos de trabajo y los archivos o registros.

Para asegurar buenas prácticas de farmacovigilancia es indispensable una documentación con las características siguientes (14).

- Debe ser diseñada, elaborada, revisada y distribuida de acuerdo con su funcionalidad.
- Estará aprobada, firmada y fechada por personal idóneo autorizado.
- Se redactará sin ambigüedades; su título, naturaleza y objetivo han de ser claros, y se distribuirá en forma ordenada y fácilmente corroborable.
- Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles y se evitará la introducción de errores o distorsiones en materiales tomados de fuentes originales.
- Todos los registros documentales se revisarán periódicamente y se mantendrán debidamente actualizados. Cuando se modifique un documento, se deben tomar recaudos para evitar que en el documento reemplazado aparezca información desechada de versiones anteriores.
- Los documentos no deben estar manuscritos; sin embargo, si se requiere la inserción de datos (registros), estos podrán escribirse a mano con letra clara, legible e indeleble. Debe dejarse espacio suficiente para consignar otros datos.
- Cualquier modificación realizada en un dato escrito deberá estar firmada y fechada; la modificación no ha de impedir la lectura del dato original. De ser necesario, se indicará el motivo 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 localización, de manera que pueda hacerse un seguimiento de las actividades significativas relacionadas con su notificación, documentación o evaluación.
- Debe existir un libro de registro donde figure el número correlativo de la notificación, las fechas de notificación y entrada, los datos del origen de la notificación y una descripción somera de la reacción adversa y de los medicamentos. Allí se señalarán otros datos: algoritmo de imputabilidad, comunicación con el notificador y otras observaciones. Este libro puede generarse a partir de una base de datos informática.
- Los datos pueden quedar registrados mediante sistemas de procesamiento electrónicos, fotográficos u otros procedimientos fiables. Sin embargo, debe quedar constancia detallada de los procedimientos relativos al sistema utilizado y también habrá de comprobarse la exactitud de las entradas. Si la documentación se maneja con métodos electrónicos de tratamiento de datos, estos solo podrán ser introducidos o modificados en la computadora por personal autorizado, y deberá llevarse un registro de los cambios y supresiones. El acceso estará restringido mediante el uso de contraseñas u otros medios de seguridad, y el resultado de la introducción de datos fundamentales deberá poderse comprobar en forma independiente.
- La confidencialidad de los datos relativos al paciente y al notificador debe preservarse mediante el uso de códigos. Los archivos de notificaciones conservadas electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad, de manera que pueda accederse fácilmente a los datos todo el tiempo de almacenamiento previsto.

Las actividades de recepción, seguimiento, evaluación y transmisión de una notificación de sospecha de reacción adversa deben quedar adecuadamente registradas, para que en cualquier momento puedan verificarse los datos y criterios relacionados con dichos procesos. En estos registros deberá mantenerse igualmente la confidencialidad de los datos identificativos del paciente y del notificador.



---

#### 4.3.2.1. Manuales

- Manual de calidad: describe los objetivos, medios y procedimientos para el aseguramiento de la calidad. Es un documento importante que permite que tanto el personal interno como externo puedan adquirir conocimientos sobre el sistema de garantía de calidad existente.
- Manual de procedimientos: recoge en forma ordenada y lógica los procedimientos normalizados de trabajo que se utilizan en el centro, y describe la interrelación existente entre ellos, para dar una idea de conjunto del sistema de garantía de calidad.

#### 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 determinado proceso se ha realizado bien, es preciso poder cotejarlo con una normativa establecida previamente.

Los procedimientos operativos del trabajo —también conocidos como SOP, del inglés *Standard Operating Procedures*— son parte muy importante de la documentación de un sistema de garantía de calidad. Se definen como las instrucciones escritas y detalladas para lograr uniformidad en la realización de una actividad específica y constituyen la base para las auditorías internas o externas.

Habrá que contar con procedimientos escritos además de normativas para el ingreso de datos (!!!) que orienten las siguientes actividades:

- Recolección y transmisión de la información.
  - Recepción de las notificaciones.
  - Validación de la información.
  - Documentación de la reacción adversa.
  - Obtención de información complementaria.
  - Transmisión de las notificaciones.
- Actividades de carácter administrativo.
  - Carga de datos en la base de datos.
  - Archivo de la documentación.
  - Protección de los registros informáticos.
  - Modificación de datos.
- Evaluación de notificaciones y elaboración de informes.
  - Aceptación y rechazo de notificaciones.
  - Elaboración de la información de retorno (retroalimentación).
  - Evaluación y codificación de notificaciones.
  - Elaboración de informes.
  - Prevención de duplicaciones.
  - Detección y manejo de señales o alertas.

En todos los procedimientos operativos de trabajo deben identificarse al menos los siguientes datos (!!!):

- Nombre del procedimiento y código que se le ha asignado.
- 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: es preciso definir qué personas, departamentos o secciones deben recibir copias.

#### 4.3.2.3. Documentación adicional

La documentación adicional es la que complementa la información contenida en el formulario que recoge la sospecha de reacción adversa. Puede consistir en informes de conversaciones telefónicas con el notificador, documentos de soporte (en papel o medio electrónico), copias de informes médicos, copias de pruebas complementarias, correspondencia relacionada con la notificación, informe de evaluación, informe de codificación, informe de un experto, etc. Esta documentación debe mantenerse archivada junto a la notificación original, en el mismo expediente y durante todo el tiempo que este se conserve.

### 4.4. SISTEMAS INFORMÁTICOS

Cuando se utilicen sistemas informáticos, deberán estar validados (!!!). Se aplicarán procedimientos que incluyan las siguientes operaciones:

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

Las copias de seguridad de la información se deben hacer regularmente (!!!). Los registros se conservarán por lo menos cinco años, o de acuerdo con la legislación de cada país. Además, debe haber una lista de las personas autorizadas para introducir y modificar datos; solo ellas tendrán acceso a la documentación, y cualquier acceso deberá quedar registrado (!!!).

Toda modificación de los datos originales durante el procesamiento debe posibilitar el acceso a los datos anteriores y a los comentarios correspondientes, y garantizar el rastreo de esa información. Se indicará el motivo del cambio, que habrá de quedar registrado (!!!).

Se han de realizar controles periódicos de la calidad de los datos para detectar errores sistemáticos de codificación y procesamiento de los datos (!!).

Serán los responsables del centro quienes decidan qué programas informáticos se utilizarán (pueden obtener información y asistencia al respecto en el UMC). La base de datos debe tener los campos necesarios para evaluar los análisis de casos y el seguimiento. Utilizar programas de computación (*software*) improvisados para procesar las notificaciones de reacciones adversas puede no resultar eficiente con respecto al costo. Existen programas comerciales probadamente eficaces que pueden adaptarse a las necesidades locales y al idioma del usuario.

### 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 la devolución (retroalimentación) continua, oportuna y valiosa a los notificadores, para 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 u otros formatos utilizados para la notificación local, cumple las siguientes actividades:

- Evalúa todas las notificaciones realizadas por profesionales de la salud. Cuando ellas provengan de profesionales que no sean médicos, conviene recabar información complementaria del prescriptor o médico responsable del paciente. Cuando la notificación procede de un paciente o de otra persona que haya consumido el fármaco, es importante contactarse con el profesional médico interviniente, si lo hubiere, para obtener mayores precisiones.
- Verifica que la notificación contenga la información mínima para ser considerada válida: un notificador identificable (nombre, dirección y profesión); un paciente identificable (nombre o historia clínica, sexo,



---

edad, fecha de nacimiento), uno o varios medicamentos sospechosos identificados, y una o más reacciones adversas. Además, es importante conocer la fecha de comienzo de la reacción adversa.

- Realiza el máximo esfuerzo para obtener la información completa y necesaria según las características del evento adverso. Esta información básica permite generar señales o alertas, pero resulta insuficiente para su evaluación. Si la notificación inicial no se realiza por escrito, esta debe ser validada.
- Efectúa el seguimiento de las notificaciones incompletas, sobre todo cuando se refieren a eventos adversos graves o inesperadas, a fin de obtener información complementaria del notificador inicial o de otras fuentes documentales, por ejemplo el informe de alta hospitalaria, los resultados de pruebas de laboratorio, el informe del especialista, las prescripciones u otros.
- Establece procedimientos para estimular la notificación entre los profesionales de la salud, sobre todo la referida a reacciones adversas inesperadas o graves y a las que involucran medicamentos de reciente comercialización.

En las primeras etapas de funcionamiento del centro, las notificaciones de casos pueden procesarse manualmente; cuando aumente la cantidad, convendrá emplear un sistema informatizado que permita realizar el procesamiento y el seguimiento correspondiente en función de los medicamentos sospechosos y de las reacciones adversas.

El sistema informatizado que se utilice debe incluir un fichado jerárquico de los medicamentos que permita clasificarlos según su componente genérico, su nombre comercial y su categoría terapéutica. En forma análoga, habrá de emplearse una terminología que clasifique jerárquicamente las reacciones adversas. Esto es necesario para ingresar el registro específico con información detallada sobre el caso, y también para compilar la información por niveles superiores (12) (la codificación aconsejada se trata en la sección 4.5.3, Codificación y registro de datos).

#### **4.5.1. FORMAS DE ENVÍO DE NOTIFICACIONES**

La forma de enviar las notificaciones (correo electrónico, fax, Internet, correo, llamadas telefónicas) varía según la infraestructura local y tecnológica:

- El correo, el fax y el teléfono son los medios de comunicación más utilizados, pues suelen ser los de mayor disponibilidad (!!!).
- Para las notificaciones recibidas por correo electrónico o Internet, también debe utilizarse un procesamiento sistemático, en lo posible de rápido y fácil manejo, aunque puede resultar costosa la infraestructura técnica que ello requiera (!!).

#### **4.5.2. CÓMO MEJORAR LA NOTIFICACIÓN**

Se deben establecer procedimientos para promover la notificación entre los profesionales de la salud (!!!), tales como:

- Facilitar el acceso a las tarjetas amarillas (o formularios, boletas, fichas) con franqueo prepago y a otros medios de notificación, tales como el correo electrónico o una página de Internet.
- Acusar recibo de cada notificación de sospecha de reacción adversa mediante carta personal o llamada telefónica para agradecer al notificador.
- Brindar retroalimentación a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas u hojas informativas.
- Estimular la participación del personal de los centros en reuniones científicas o cursos educativos, tanto de pregrado como de posgrado.
- Colaborar con comités locales de farmacovigilancia o medicamentos y con asociaciones profesionales.
- Integrar la farmacovigilancia en el desarrollo de la farmacia clínica y la farmacología clínica del país.

#### **4.5.3. CODIFICACIÓN Y REGISTRO DE DATOS**

La codificación y el registro de los datos para el centro deberán definirse en forma efectiva y funcional.

- El sistema de farmacovigilancia debe emplear las categorías de codificación y las terminologías (!!!) adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las conferencias internacionales de armonización).
- La codificación se realizará conforme a lo establecido en el manual correspondiente.
- El centro nacional o coordinador controlará periódicamente la calidad de los datos para detectar posibles errores sistemáticos en su ingreso y codificación (!!!).
- La gestión de los datos debe permitir la protección de la identidad de las personas (!!!), tanto del notificador como del evento, tal como se definió en la sección 4.3.1, Características de las notificaciones.
- Se ha de 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 (!!!).

Para los medicamentos y las reacciones adversas, se debe emplear la terminología aceptada internacionalmente:

- Los nombres de medicamentos deben registrarse de manera sistemática, usando, por ejemplo, el *Diccionario de medicamentos* de la OMS (*WHO drug dictionary*), que se basa en la denominación común internacional para las sustancias farmacéuticas (DCI o INN, por su sigla en inglés: *International Nonproprietary Names*) y en el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC, por sus siglas en inglés, *Anatomical Therapeutic Chemical*) de la OMS.
- Para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la terminología de reacciones adversas de la OMS (OMS–ART), o bien la del MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), también aceptada internacionalmente, para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y su difusión a los demás países.

Se debe prestar cuidado especial a cumplir con los requerimientos de compatibilidad que establece el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Como ya se mencionó, el UMC proporciona 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 de datos del UMC). Este es un paso muy importante para detectar señales (15) y ayudar 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 los medicamentos es una fuente de información importante para detectar señales referentes a la seguridad, pues de ellas puede surgir la necesidad de desarrollar estudios para confirmarlas, caracterizarlas, cuantificarlas y valorarlas. Con esa finalidad, es necesario que las bases de datos locales —y las de cada institución— estén vinculadas con las que compilan la información regional y mundial en pos de los objetivos de farmacovigilancia descritos en la sección 4.5.3.

Se deben tomar las medidas pertinentes para evitar la duplicación de notificaciones en la base de datos. Antes de ingresarlos a la base, los casos duplicados identificados se deberán combinar en un solo caso de acuerdo con las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (CIH) E2B(M).

También se adoptarán las medidas necesarias para garantizar la seguridad y confidencialidad de la información allí descrita (!!!), cualesquiera que sean la forma en que se efectúe el registro (en papel, electrónicamente, etc.) y el procesamiento de los datos de farmacovigilancia.

Se evaluará de la siguiente manera:

- Al cargar la base de datos es muy importante verificar que todos los campos de la base se hayan completado según el instructivo de la base de datos (!!!).
- La gravedad del paciente se registrará como el principal evento adverso (!!!).
- Definir la causalidad: para evaluar la relación de causalidad entre las sospechas de reacción adversa a los medicamentos y los tratamientos farmacológicos se utilizarán como metodología común las definiciones de causalidad de la OMS, así como el algoritmo de Naranjo y el algoritmo de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, EUA) (Anexo III).

- Revisión: el centro designado revisará los datos procedentes de otros centros periféricos homogeneizando la información, que se enviará al centro nacional dos veces al mes, los días 15 y 30. El 20 de diciembre se efectuará un solo envío.
- La base de datos nacional podrá utilizarse —respetando siempre el principio de confidencialidad (!!)— para informes periódicos, investigaciones sobre reacciones adversas a los medicamentos, docencia, re-entrenamiento del sistema, consultas de información, tesis finales de licenciatura, maestría o doctorado, en cualquier especialidad.

#### 4.5.5. EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES

Para que las notificaciones puedan influir en la seguridad se requiere el análisis de expertos y la difusión de la lección aprendida. La sola recolección de los datos contribuye poco a mejorar la seguridad de los pacientes. El análisis de expertos y la supervisión de los datos son necesarios para determinar las tendencias del seguimiento. *El sistema de respuesta es más importante que el sistema de notificación* (9).

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

- *Calidad de la información*: exhaustividad e integridad de los datos, calidad del diagnóstico, seguimiento. Los elementos básicos de la notificación individual se enumeraron en las secciones 4.3.1, Características de las notificaciones, y 4.5, Gestión de las notificaciones.
- *Codificación*: como ya se mencionó, los nombres de los medicamentos se deben registrar de manera sistemática, con arreglo al *Diccionario de medicamentos* de la OMS o mediante el sistema de clasificación ATC de la OMS. Para codificar las reacciones adversas se utilizará la WHO-ART o MedDRA (véase la sección 4.5.3, Codificación y registro de datos).
- *Importancia*: con respecto a la detección de nuevas reacciones, la regulación de medicamentos y el valor educativo o científico, deben responderse, en particular, estas preguntas:
  - *¿Medicamento nuevo?* Los medicamentos comercializados que llevan menos de cinco años en el mercado se consideran normalmente “nuevos medicamentos”.
  - *¿Reacción desconocida?* Por ejemplo, la reacción no está incluida en la ficha técnica autorizada o Resumen de las Características del Producto (en inglés *SPC: Summary of Product Characteristics*). También es importante saber si la reacción está descrita en la literatura, por ejemplo, en el Formulario Nacional, en Martindale, o en *Meyler's side effects of drugs*, o consultar al UMC si existen antecedentes en otros países.
  - *¿Reacción grave?* Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en una persona. Puede calificarse como leve, moderada o grave, según haya afectado —y si lo hizo, en qué medida—, o no, el desarrollo de las actividades cotidianas del paciente.
- *Identificación de notificaciones duplicadas*. Ciertas características de un caso (sexo, edad, fecha de nacimiento, fechas de exposición al medicamento, y otras) sirven para identificar una notificación duplicada.
- *Evaluación de la causalidad o imputación*. Se han desarrollado diferentes procedimientos para determinar la estructura de 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 (véase el Glosario). Estos procedimientos 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), y la *probabilidad o exclusión* de otras causas.

Para realizar una evaluación completa de las notificaciones, conviene responder las siguientes preguntas:

- ¿Existe una explicación alternativa para la reacción observada?
- ¿Se administraron otros medicamentos no citados en la tarjeta de notificación?
- ¿Se tiene la certeza de que el paciente tomó el medicamento según las indicaciones?
- ¿El paciente había tomado anteriormente este medicamento u otro análogo?
- ¿Cuántos casos de esta nueva reacción han sido notificados al centro regional, nacional o al UMC?

---

Esta información no figura en todas las tarjetas; se puede intentar ampliarla contactando al notificador por teléfono o correo electrónico. En general, los datos que se suelen solicitar se refieren a posibles enfermedades subyacentes, a otros medicamentos tomados por el paciente que pudieran no haberse mencionado en la notificación original, a efectos del mismo medicamento o de otros similares en tomas anteriores, u otra información pertinente (dosis, vía de administración, duración del tratamiento, edad). Casi siempre se solicita más información cuando las notificaciones describen afecciones graves o reacciones adversas previamente desconocidas, o se refieren a medicamentos de utilización reciente en los tratamientos.

#### 4.5.5.1. Secuencia cronológica

El tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa puede determinarse de la siguiente manera:

- 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.
- Administración del medicamento antes de la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado o el proceso fisiopatológico; por ejemplo: agranulocitosis que aparece tres meses después de la suspensión del medicamento.
- No se dispone de información suficiente para determinar la secuencia cronológica o temporal.
- 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 la secuencia es incompatible con el mecanismo de acción o el proceso fisiopatológico (por ejemplo, una neoplasia que se produce a los pocos días de comenzado el tratamiento).

#### 4.5.5.2. Relación de causalidad

Para la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad), se aplica el algoritmo de Naranjo y sus colaboradores (Anexo III). Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso 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 del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas. También puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser fácil de aplicar. En el Anexo III se encuentran el algoritmo de Naranjo y el algoritmo de la FDA.

Según el algoritmo de Naranjo, las sospechas de reacciones adversas quedarían clasificadas en las cuatro categorías siguientes: 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 representa un 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 —incluidas 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 el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada, a veces *dechallenge*, en inglés) debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición (*rechallenge*, en inglés) concluyente.

**2. Probable** (*likely*): un acontecimiento clínico —incluidas 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 o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento (*dechallenge*). No se requiere tener información sobre reexposición (*rechallenge*) para asignar esta definición.

---

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

**4. Dudosa o no relacionada** (*unlikely*): un acontecimiento clínico —incluidas 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 modo más plausible por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.

La OMS contempla una quinta categoría:

**5. Condicional** (*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 utilizado.

#### *Efecto de la retirada del medicamento sospechoso*

1. El efecto indeseable mejora con la retirada del medicamento independientemente del tratamiento instituido (esto excluye, obviamente, los casos de una única administración). El período de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el proceso fisiopatológico.
2. La reacción no mejora con la retirada del medicamento (las reacciones mortales quedan obviamente exceptuadas).
3. No se ha retirado el medicamento sospechoso y tampoco presenta mejoría el cuadro.
4. No se ha retirado el medicamento y el cuadro mejora, pero debe excluirse la aparición de tolerancia.
5. En la notificación no se informa sobre la retirada del medicamento.
6. La reacción adversa tiene desenlace mortal, o bien el efecto indeseado resulta irreversible. Es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de medicamentos durante el embarazo.
7. A pesar de que el medicamento no fue retirado, el cuadro mejora gracias al desarrollo de tolerancia.

#### *Efecto de la readministración del medicamento sospechoso*

La readministración del medicamento en forma accidental, o inducida en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque en el segundo caso caben a veces objeciones éticas. La reexposición puede ser:

1. Positiva: la reacción aparece nuevamente ante la readministración del medicamento sospechoso.
2. Negativa: no reaparece la reacción adversa.
3. No hubo reexposición, o no fue informada la readministración del medicamento.
4. El efecto indeseable tiene consecuencias irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones con secuelas permanentes).

#### *Existencia de una causa alternativa*

También se evalúan causas alternativas, que pueden ser:

1. La explicación alternativa tiene mucho más peso etiológico que la relación causal con el medicamento.
2. Hay una posible explicación alternativa, pero tiene menos peso que la posible reacción adversa al medicamento.
3. No hay suficiente información en el informe recibido como para poder evaluar la explicación alternativa.
4. No se dispone de datos suficientes como para descartar una explicación alternativa.

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



## 4.6. FARMACOVIGILANCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

En los apartados 6.16 y 6.17 de *Buenas prácticas clínicas: documento de las Américas*, de la OPS, se establecen los estándares de información de seguridad y del informe de reacciones adversas a medicamentos.

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

El patrocinador debe informar inmediatamente a las instituciones e investigadores interesados, a los CRI/CEI, cuando correspondiere, y a las autoridades reguladoras, todas las reacciones adversas a los medicamentos que sean graves e inesperadas, junto con todas las actualizaciones e informes periódicos de seguridad. Estas notificaciones inmediatas deberán cumplir con los requerimientos pertinentes de regulación.

Es deseable que la regulación local establezca en forma detallada los plazos de notificación, tanto para los eventos adversos esperados como para los graves e inesperados. El plazo de la notificación debe ser perentorio; por ejemplo, en el caso de eventos adversos graves e inesperados, no debe exceder las 72 horas.

Las notificaciones provenientes de los estudios clínicos deben ser diligenciadas o identificadas de manera independiente de los eventos atribuibles a medicamentos comercializados.

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

La farmacovigilancia está centrada principalmente en la identificación de señales de alerta o seguridad. También se ocupa de analizar y gerenciar los riesgos de los medicamentos una vez que han salido a la venta. Pueden así definirse dos fases: el análisis de riesgos y la gestión de riesgos.

El análisis identifica, cuantifica y evalúa los riesgos, mientras que la gestión se ocupa de la implementación y seguimiento de las medidas reguladoras adoptadas para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud o a la población en general, y determina las medidas preventivas. El análisis de riesgos está dirigido por el dato, mientras que la gestión de riesgos está dirigida por la acción. Las decisiones adoptadas constituyen el nexo que vincula los dos campos (figura 1) (16).

Después del ingreso de datos según las buenas prácticas, se realizará el análisis de riesgos en tres pasos, para aplicar luego la gestión de riesgos; todo este proceso se resume en las siguientes etapas:

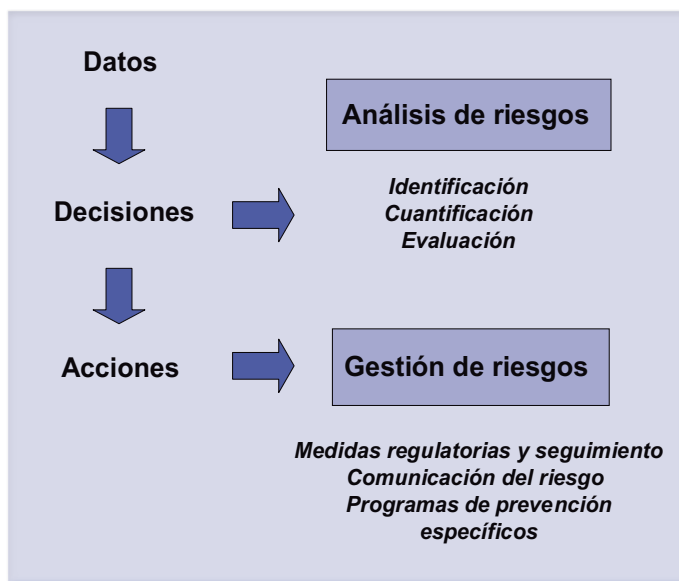
- Identificación de los riesgos y generación de señales.
- Cuantificación de los riesgos.
- Evaluación de los riesgos.
- Gestión de los riesgos.
- Difusión.

### 5.1. IDENTIFICACIÓN DE LOS RIESGOS

Se basa esencialmente en la generación de señales y en la evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales.

Una señal es la información que se comunica sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando se desconoce esa relación o no está bien documentada.

Figura 1. Esquema de gestión y manejo de riesgos



Fuente: Francisco J. de Abajo Iglesias, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española para los Medicamentos y Productos de la Salud, Presentación realizada en la XI Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras (ICDRA), 16–19 de febrero de 2004, Madrid.

---

Una señal de seguridad o alerta refiere a la inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un producto (11). Las señales por lo general indican la necesidad de emprender investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento. Después que se identifica una señal, también se ha de evaluar si esta indica un riesgo potencial para la seguridad y si deben adoptarse otras acciones.

Deben evaluarse las señales generadas por notificaciones voluntarias (o de otro origen), y se realizará una revisión cuidadosa de los eventos informados y una búsqueda de otros casos. Estas señales pueden proceder de estudios posteriores a la comercialización u otras fuentes, o de 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 cohorte o de casos y controles;
- estudios experimentales: ensayos clínicos.

Es posible que un solo caso notificado, bien documentado, pueda verse como una señal, sobre todo si describe una reexposición positiva o si el evento es extremadamente raro en ausencia del medicamento usado.

### **5.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE CASOS**

Se realizará una evaluación de la causalidad de los eventos individuales, así como de la posibilidad de que la aparición de uno o más casos pueda representar una preocupación en materia de seguridad que merezca investigaciones ulteriores.

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

- la aparición del evento adverso en el tiempo esperado; por ejemplo, una reacción alérgica que se produce durante el tratamiento, o cánceres que se desarrollan años después del tratamiento;
- la ausencia de síntomas que relacionan el evento con la exposición;
- la evidencia de discontinuidad positiva del tratamiento o reexposición positiva;
- que el evento sea coherente con los efectos farmacológicos/toxicológicos establecidos del medicamento, o, cuando se trate de las vacunas, con los mecanismos inmunológicos establecidos de la lesión;
- que el evento guarde coherencia con los efectos conocidos de otros medicamentos de la misma clase;
- la existencia de otras evidencias de apoyo (estudios preclínicos, estudios clínicos o estudios farmacoepidemiológicos de seguridad);
- la ausencia de explicaciones alternativas; por ejemplo, la inexistencia de medicaciones concomitantes que podrían haber contribuido a la aparición del evento, o la ausencia de condiciones médicas de premorbididad o comorbilidad.

Como parte de la revisión de casos, se sugiere evaluar el contenido clínico completo de cada uno, y que también haya un seguimiento a través de los notificadores. Es importante eliminar las duplicaciones. Se prestará especial atención a las características que pudieran sugerir una relación causal entre el uso del medicamento y los eventos adversos.

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.

Si se detectara una serie de casos, es recomendable hacer un resumen descriptivo de la información clínica para caracterizar el riesgo de seguridad potencial e identificar, en lo posible, factores de riesgo potenciales. Una serie de casos normalmente incluye el análisis de (!!):

- las manifestaciones clínicas, los resultados de laboratorio y el curso del evento;
- las características demográficas de los pacientes en relación con los eventos (por ejemplo, edad, sexo, raza);
- la duración de la exposición;
- el momento de iniciación de la exposición al producto en relación con el evento adverso;
- las dosis usadas en los casos, incluidas las dosis etiquetadas, las mayores dosis de uso y la dosis tóxica;
- el uso de medicaciones concomitantes;
- la presencia de condiciones de morbilidad, en particular cuando no se conoce la causa del evento adverso; también si están bajos los niveles hepáticos y si se observa deterioro renal;
- la vía de administración (por ejemplo, oral frente a parenteral) y los lotes usados en los pacientes en relación 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 DE TÉCNICAS DE EXPLOTACIÓN DE DATOS EXTRAÍDOS PARA IDENTIFICAR ASOCIACIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y EVENTOS ADVERSOS**

La explotación de datos extraídos (*data mining*) consiste en la extracción no trivial de información contenida implícitamente en los datos y previamente desconocida, que pueda resultar útil para algún proceso o finalidad. Abarca un conjunto de técnicas encaminadas a obtener conocimientos procesables de grandes bases de datos. En otras palabras: la explotación de datos extraídos prepara y sondea y analiza los datos para extraer 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 e interdependencias.

En los diversos pasos de la identificación y la evaluación de riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de eventos adversos mediante el uso de técnicas de explotación de datos extraídos puede brindar información adicional sobre la existencia de eventos adversos notificados en relación con un medicamento (11). Mediante la aplicación de estas técnicas en grandes bases de datos —como los sistemas de notificación de efectos adversos del UMC, así como de FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), FDA (AERS [*Adverse Event Reporting System*]) (17) y del sistema para notificar reacciones adversas a las vacunas (VAERS) (18)— es posible identificar un evento adverso extraño o inesperado relacionado con medicamentos y proceder en consecuencia a ulteriores investigaciones.

La explotación de datos extraídos contribuirá a aumentar las estrategias de detección de señales existentes, y resultará especialmente útil para evaluar patrones, tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones farmacológicas (!!). Asimismo, brindará información adicional sobre la existencia de señales y sus posibles distribuciones de probabilidad, tales como el algoritmo gamma de Poisson (19, 20) o el teorema de Bayes.

La explotación de datos extraídos no permite establecer funciones de causalidad entre un producto y los eventos adversos. Su utilidad estriba en posibilitar la identificación de eventos raros o inesperados, pues brinda información oportuna a las investigaciones en curso (!!) que pueden estar referidas a:

- nuevos eventos adversos no declarados en el etiquetado, sobre todo si son graves;
- aumento aparente en la gravedad de un evento declarado en el etiquetado;
- aumento de la frecuencia de eventos adversos graves raros;
- nuevas interacciones entre medicamentos, medicamentos y alimentos, y medicamentos y suplementos alimentarios;



- 
- grupos de población en riesgo no reconocidos previamente (riesgo atribuible, por ejemplo, a predisposiciones raciales o genéticas específicas o a comorbilidades);
  - la confusión real o potencial relativa al nombre de un medicamento, al etiquetado, al empaquetamiento o a las modalidades de uso;
  - preocupación por la forma de empleo de los medicamentos (por ejemplo, relación con eventos adversos, posibles deficiencias en la calidad o la efectividad terapéutica, indicación de dosis elevadas en las etiquetas, o su utilización por grupos poblacionales que tienen desaconsejadas esas medicaciones);
  - preocupación por la posible puesta en práctica de planes de acción inadecuados para la minimización de riesgos;
  - otras preocupaciones detectadas por los sistemas de vigilancia establecidos.

Los resultados obtenidos con estos métodos serán analizados por un grupo multidisciplinario de expertos (!!!). Mediante los procedimientos de explotación de datos actuales extraídos se pueden establecer prioridades con puntajes que permitan comparar, para un medicamento específico, la proporción de las notificaciones correspondientes a un evento particular (por ejemplo, insuficiencia hepática), y la proporción de notificaciones observadas, con la proporción de notificaciones correspondientes al mismo evento adverso para todos los medicamentos (21).

El puntaje generado cuantifica la desproporción entre los valores observados y esperados para una combinación dada de medicamento–evento. Un exceso potencial de eventos adversos se define como cualquier combinación de medicamento–evento con puntaje que excede el umbral específico.

Esto también debe analizarse en el contexto epidemiológico, lo que incluirá:

- una descripción de la base de datos utilizada;
- una descripción de las herramientas de explotación de datos extraídos usadas (algoritmo, eventos adversos de los medicamentos, y estratificaciones del análisis), una referencia apropiada, y
- una evaluación individual cuidadosa de las notificaciones de casos y otra información de seguridad relacionada con una combinación medicamento–evento de interés, tal como resultados preclínicos, farmacoepidemiología y otros estudios disponibles.

Al estimar la frecuencia de las reacciones adversas, a menudo se plantea el problema de observaciones incompletas —pacientes que abandonan, pérdidas de seguimiento, etc.—. Aunque existen métodos estadísticos para abordar este tipo de observaciones, no suelen utilizarse cuando se calcula la frecuencia de reacciones adversas, y los datos perdidos simplemente se ignoran, con lo que probablemente la estimación resulte optimista (22).

Otra cuestión que se plantea es que estas reacciones, salvo cuando son graves o incluso mortales, a menudo se presentan en el mismo paciente, y en ese caso, además de considerar el número de pacientes con reacciones adversas, es necesario indicar la cantidad de veces que estas se producen.

Estos problemas, y la estimación de la probabilidad de aparición de una reacción adversa que todavía no ha ocurrido, se tratan con más detalle en una publicación de la FDA (23).

## 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 detectar señales:

1. Las señales halladas se analizarán en reuniones del centro coordinador, donde también se evaluará la pertinencia de proponerlas como tema de discusión con la autoridad reguladora (!!!).
2. Cuando se considere que la señal detectada constituye un problema inminente de salud pública, el hecho debe ponerse de inmediato en conocimiento de todos los centros de farmacovigilancia (!!!).

Se han analizado dos casos ejemplares de cómo la generación de una señal o alerta por notificaciones espontáneas dio como resultado la retirada de dos medicamentos: ebrotidina y cerivastatina (4, 24).

---

## 5.3. CUANTIFICACIÓN DE LOS RIESGOS

### 5.3.1. CUANTIFICACIÓN DE LA FUERZA DE ASOCIACIÓN

Después de la identificación de un posible nuevo riesgo asociado a un medicamento, el siguiente paso será cuantificar la fuerza de la asociación entre la reacción adversa y el medicamento, y su efecto en términos de salud pública (!!!). Si bien la notificación espontánea suele ofrecer 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 sobre el consumo de medicamentos permitirá realizar una aproximación del denominador, expresándolo en meses o años de tratamiento a partir de la dosis diaria media, o bien en número de prescripciones, y, teniendo en cuenta el número de casos, obtener una aproximación para calcular el riesgo.

### 5.3.2. ESTUDIOS PARA CUANTIFICAR LOS RIESGOS

En la mayoría de los casos, este segundo paso del análisis de riesgos solo podrá realizarse con rigor mediante estudios epidemiológicos analíticos. Se pueden usar diferentes diseños de estudios de vigilancia posterior a la comercialización para cuantificar los riesgos. La finalidad de esas investigaciones será comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de una reacción adversa a los medicamentos y el uso de un medicamento. Pueden ser estudios analíticos observacionales, clasificables en dos grandes tipos, según el criterio de selección de los pacientes: de cohorte y de casos y controles (véase la descripción en el Glosario).

## 5.4. EVALUACIÓN DE LOS 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 ellas 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 el riesgo no suelen expresarse en las mismas unidades, por ejemplo, muertes prevenidas por el tratamiento frente a muertes inducidas por reacciones adversas. Pero incluso en esta situación particular, es muy probable que la cantidad de muertes no refleje enteramente el beneficio del medicamento, de la calidad de vida, ni tampoco todos sus riesgos. Otra dificultad es que no está claramente definido el límite entre lo aceptable y lo inaceptable, más allá de lo que atañe a las circunstancias propias de cada individuo.

La evaluación de la relación entre el beneficio y el riesgo es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor. Para determinar la aceptabilidad social de los riesgos asociados es necesario recurrir al asesoramiento técnico de expertos individuales o bien al emitido por comités de expertos especializados (14), que siempre tendrán en cuenta:

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

## 5.5. GESTIÓN DE LOS RIESGOS

El manejo del riesgo es un proceso iterativo de evaluación de la relación entre el beneficio y el riesgo de un medicamento. Consiste en el desarrollo y aplicación de instrumentos para minimizar el riesgo preservando los beneficios. Estos instrumentos posibilitan la reevaluación continua del equilibrio entre el beneficio y el riesgo y permiten hacer los ajustes que correspondan para minimizar los riesgos, con la consiguiente mejora del equilibrio entre el beneficio y el riesgo. Este proceso deberá ser continuo durante el ciclo de vida del producto. Con los resultados de la evaluación, el responsable de un producto tomará decisiones para disminuir los riesgos (14, 23).

El concepto innovador de sistemas de gestión del riesgo en entidades de regulación farmacológica fue introducido en los Estados Unidos, el Japón y la Unión Europea, tomando en consideración las guías de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) para la gestión de riesgos en términos de la calidad y planifica-

---

ción de la farmacovigilancia. Esas guías constituyen una etapa de desarrollo superior en materia de 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, se estará en condiciones de llevar a cabo eficazmente las acciones oportunas de gestión de los riesgos. Desde el punto de vista específico de la farmacovigilancia, son tres las acciones pertinentes:

- adopción de medidas administrativas de reducción del riesgo;
- comunicación a los profesionales de la salud y a los pacientes de la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto;
- establecimiento de estrategias específicas de prevención.

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

- la elaboración, aprobación y envío de la información, tanto interinstitucional como destinada a los profesionales y al público en general;
- la gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general;
- la comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad y la modificación de las condiciones de farmacovigilancia para su autorización;
- la evaluación y comunicación inmediata a la industria farmacéutica y a los profesionales de la salud de los cambios que afecten la relación beneficio/riesgo de los medicamentos;
- la coordinación del desarrollo de capacidades, entrenamiento y asesoría a los miembros de la red de notificación y a los profesionales de la salud;
- la difusión a la población general de información y conocimientos esenciales sobre los problemas relacionados con los medicamentos y su uso adecuado.

### 5.5.1. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE LOS RIESGOS

Para asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos, los laboratorios farmacéuticos deben tratar de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos (!!!). Para la mayoría de los medicamentos, las medidas de minimizar los riesgos son suficientes. Ellas incluyen la correcta descripción en el prospecto de los usos del medicamento y de su seguridad y eficacia, además de las actualizaciones constantes provenientes de evaluaciones posteriores a la comercialización con respecto a nuevos beneficios, modificaciones en la fórmula y nuevas indicaciones si correspondiere. Sin embargo, es importante y aconsejable diseñar un plan de minimización de los riesgos (23).

Este plan consiste en un programa estratégico de seguridad orientado a alcanzar metas y objetivos específicos para reducir al mínimo los riesgos conocidos de los medicamentos preservando sus beneficios. También puede considerarse un plan selectivo de acción de seguridad, tal como lo definió la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E2E: *Pharmacovigilance planning*). El desarrollo de un plan de minimización de los riesgos se aplica tanto en las fases preclínica y clínica de los medicamentos como en la etapa posterior a su comercialización. Un plan eficaz solamente se puede llevar a cabo si se cuenta con información apropiada acerca de esas fases, de los usos previstos y de los grupos de población a que están destinados.

Para alcanzar las metas planteadas —lo que dependerá del tipo, frecuencia y gravedad del riesgo— es recomendable que el plan considere objetivos prácticos, específicos y medibles. Actualmente se utilizan diversas estrategias que pueden clasificarse en tres categorías:

- Formación de los profesionales de la salud orientada a la comunicación de los riesgos y a la incorporación de pautas de seguridad, lo que supondrá esquemas organizativos y entrenamiento específicos.
- Sistemas que permitan registrar los procesos y adoptar modalidades de usos y prescripciones que reduzcan el riesgo: entre otros, entrenamiento con evaluación, consentimiento del paciente y mecanismos para la recolección de datos en las farmacias.

- 
- Sistemas de acceso que orienten sobre el uso, la prescripción y la dispensación de los medicamentos a las poblaciones destinatarias, promoviendo mayores beneficios y minimizando los riesgos específicos mediante la prescripción por especialistas, la comercialización limitada a ciertas farmacias, y la dispensación a pacientes que hayan realizado pruebas de laboratorio.

En el diseño del plan, el análisis debe realizarse caso por caso, de acuerdo con el medicamento, y teniendo en cuenta lo siguiente:

- 1) Su naturaleza y la relación conocida entre beneficio y riesgo. Deberán evaluarse:
  - el tipo, magnitud y frecuencia de los riesgos y beneficios;
  - las poblaciones en mayor riesgo y las que obtendrían mayores beneficios;
  - la existencia de tratamientos alternativos;
  - la reversibilidad de los eventos adversos observados.
- 2) La prevención de eventos adversos.
- 3) La probabilidad de beneficios.

Los planes de manejo de riesgos darán origen a un documento regulador que será sometido a las autoridades de salud y consensado por ellas, junto con un Informe Periódico de Seguridad IPS (o *PSUR: Periodic Safety Updated Record*), o como informe independiente, según los requerimientos de la autoridad sanitaria del país.

También es importante que, al diseñar el plan, se evalúe su efectividad en relación con el costo.

### 5.5.2. MEDIDAS ADMINISTRATIVAS DE REDUCCIÓN DEL RIESGO

La autoridad reguladora nacional y los laboratorios farmacéuticos, como responsables de la autorización y de la comercialización del medicamento, son los encargados de adoptar 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 intervenir cuando la información disponible es dudosa o insuficiente. Las medidas pueden ser diversas, desde informar sobre el nuevo riesgo, hasta la retirada inmediata del medicamento. Esta decisión debe estar basada en pruebas, además de la experiencia, la objetividad y la transparencia.

Las medidas administrativas de reducción del riesgo, conocidas como medidas sanitarias de seguridad, dependerán del riesgo detectado y, según el nivel de riesgo, pueden clasificarse en:

1. riesgo inminente y grave para la salud;
  2. riesgo aceptable en todas las condiciones de uso;
  3. riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso;
  4. riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso.
- 1) En caso de *riesgo inminente y grave para la salud*, se adoptarán las medidas siguientes:
    - retención de lotes del medicamento o de todo el producto del mercado;
    - puesta en cuarentena;
    - clausura temporal, parcial o total, de las actividades o servicios;
    - clausura temporal, parcial o total, del establecimiento farmacéutico.
  - 2) En caso de *riesgo aceptable en todas las condiciones de uso*, se considerará el mantenimiento del estado del registro sanitario o del régimen de la comercialización, y se adoptarán las siguientes medidas:
    - Inclusión de información en la hoja de datos o en el prospecto (introducción de información para aclarar especificidades de las reacciones adversas, con recomendaciones para el tratamiento).
    - Introducción de nueva información para aclarar la forma adecuada de empleo y administración del producto, la utilización de dosis bajas, tratamientos alternativos o uso concomitante con otro medicamento, con el objetivo de prevenir riesgos.

- 
- Se comunicará la información necesaria sobre esta nueva introducción o ante la evidencia de que se han producido sospechas infundadas y no existen riesgos para la salud pública, así como la adopción de otras medidas para prevenir los riesgos.
  - Liberación de lotes (o de todo el producto) del mercado retenidos o en cuarentena.

3) En caso de *riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso*, se considerará la modificación del registro sanitario o alteración del régimen de comercialización, y se adoptarán las medidas siguientes:

- 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;
- restricciones para ciertos grupos de población;
- recomendación de realizar pruebas de seguimiento clínicas o analíticas;
- restricción del nivel de dispensación (uso exclusivo del hospital; venta por receta médica; uso por servicios determinados; medicamentos que requieren control especial; 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) En caso de *riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso*. Si el medicamento: resulta ser nocivo o inseguro en condiciones normales de empleo, no es terapéuticamente eficaz o muestra una relación beneficio/riesgo desfavorable; y por cualquier otra causa que suponga un riesgo previsible para la salud o la seguridad de las personas, las medidas sanitarias de seguridad serán:

- Retirada de lotes del producto del mercado.
- Retirada del producto o su ingrediente farmacéutico activo del mercado. Puede ser inmediata o progresiva, a solicitud del titular del registro o por mandato legal. En todos los casos, esta medida trae consigo la suspensión o cancelación del registro sanitario o registro sanitario temporal.
- Decomiso.
- Destrucción del producto.
- Multas.
- Desvío a otros usos del producto en los casos en que proceda.
- Clausura temporal o permanente, parcial o total, de las actividades o servicios.
- Clausura del establecimiento farmacéutico en forma temporal o permanente, parcial o total.

---

## 5.6. COMUNICACIÓN DE LOS RIESGOS

### 5.6.1. INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD

Los informes periódicos de actualización en materia de seguridad son los documentos oficiales que presentan todos los datos de farmacovigilancia de un medicamento en determinado período, de acuerdo con su fecha de registro. La finalidad es que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos de notificaciones, evalúen la información de seguridad reunida y la presenten en forma normalizada a la autoridad reguladora que ha aprobado el medicamento. Esos informes ofrecen la experiencia nacional e internacional sobre la seguridad de un medicamento, con el objetivo de:

- comunicar toda nueva información de interés sobre seguridad procedente de fuentes fiables;
- presentar un resumen del estado de las autorizaciones de comercialización en distintos países, consignando cualquier modificación importante relacionada con la seguridad;
- facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluar la seguridad y decidir si se modifica la información terapéutica de la especialidad farmacéutica.

La población tiene derecho a ser informada sobre los riesgos que comportan las nuevas tecnologías para su salud, en forma rigurosa y completa; solo excepcionalmente —y para evitar un mal mayor— podría justificarse que no se le comunique toda la información pertinente, o parte de ella. Este planteamiento ético constituye el modo más eficaz de gestionar las situaciones de riesgo. En farmacovigilancia se ha logrado cierto consenso acerca de que el procedimiento de difusión más apropiado consiste en informar a los profesionales de la salud como receptores primarios; ello les permitirá actuar eficazmente para orientar a los pacientes potencialmente afectados. Solo después de esta primera fase es cuando la noticia del riesgo debiera, en su caso, ponerse en conocimiento de la población, ya sea a través de los medios de comunicación o con otros procedimientos.

La realización de informes periódicos actualizados de seguridad, y su presentación a las autoridades sanitarias en los tiempos fijados, es responsabilidad de los titulares del registro de los medicamentos que se comercializan en el país. Según las directrices establecidas por la ICH E2C, se deberá preparar un nuevo informe periódico actualizado de seguridad teniendo en cuenta las especificaciones relativas al contenido del informe y la fecha internacional de registro del medicamento para su periodicidad de notificación, que será cada seis meses durante los primeros dos años, cada año durante los próximos tres años, y luego cada cinco años.

### 5.6.2. PUBLICACIÓN E INFORMACIÓN EN FARMACOVIGILANCIA

La publicación y divulgación sobre los riesgos de los medicamentos no debe retrasarse. Una vez evaluada, esa información deberá difundirse al público a través de los medios adecuados. Las sospechas de reacciones adversas deben comunicarse sin demora tanto a los profesionales de la salud como a los titulares del registro sanitario, los sistemas de vigilancia establecidos u otras instituciones, y a la autoridad reguladora de medicamentos.

- Se notificarán a la autoridad reguladora de medicamentos los casos de reacciones adversas causadas por fármacos o tecnologías cuyos riesgos para la salud deben ser difundidos.
- Los medios de comunicación, antes de informar al público sobre los riesgos de un medicamento, deberán asegurarse de que se haya notificado formalmente a las instituciones correspondientes y a la autoridad sanitaria; para ello solicitarán previamente una comunicación o autorización fehaciente al respecto por parte del organismo gubernamental competente.
- Las casas editoriales, antes de publicar casos o series de casos, deberán asegurarse de la previa notificación a las instituciones correspondientes y a la autoridad sanitaria, solicitando una carta de comprobación o acuse de recibo de la misma;

Es importante distinguir dos situaciones diferentes que se plantean según se trate de un riesgo conocido o de un riesgo emergente. En el primer caso, debe formar parte de la rutina de la práctica clínica diaria. Como norma, la información debe ser lo más completa posible, siempre teniendo en cuenta las condiciones particulares del paciente y los límites que esté dispuesto a aceptar entre los riesgos considerados evitables y los riesgos inesperados graves que puedan sobrevenirle por el uso de medicamentos que pueden provocarlos. Una información escrita complementaria, especialmente cuando no exista un prospecto detallado dirigido al paciente, puede ser de gran ayuda.



---

Con respecto a la segunda situación —un riesgo emergente—, se ha discutido sobre la forma más adecuada de informar a los ciudadanos para que tomen las mejores decisiones, sin crear situaciones de pánico y alarma social innecesarias, pero, por ahora, no existen directrices aceptadas por todos que sirvan de guía y eviten las improvisaciones, de modo que esta es una asignatura pendiente para la mayoría de las autoridades reguladoras de medicamentos.

Se difundirán las medidas adoptadas utilizando los canales de comunicación apropiados, entre ellas:

- 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 de la salud;
- resoluciones de medidas sanitarias de reducción de riesgos;
- boletines disponibles impresos, distribuidos por correo electrónico o disponibles en Internet;
- artículos científicos;
- advertencias públicas en medios de difusión masiva (prensa escrita, radio, televisión o Internet).

### 5.6.3. MANEJO DE CRISIS

Una crisis se produce cuando se da a conocer información nueva sobre la seguridad o eficacia de un producto que puede tener un efecto importante en la salud pública y que, por tanto, requiere acciones inmediatas. A veces también puede sobrevenir cuando los medios de comunicación difunden información en la que se expresa alguna preocupación acerca del consumo de determinado producto.

Cuando surge una crisis, la autoridad reguladora debe analizar la información disponible y definir en función de esta las decisiones pertinentes, tales como aplicar medidas apropiadas de reglamentación, buscar o generar mayor información y comunicar la situación de riesgo si lo hubiere, o la inexistencia de riesgo. En cualquier caso, debe establecerse una cooperación estrecha entre las partes involucradas y debe existir la capacidad de tomar medidas urgentes cuando se tengan pruebas del riesgo y del impacto sobre la salud pública (14).

Si la crisis se produce, la autoridad reguladora de medicamentos debe cumplir con ciertas acciones a fin de canalizar adecuadamente la información:

- poner en contacto a las partes involucradas;
- en lo posible, concertar con ellas para tener una opinión unificada acerca del tema y su aplicación en el ámbito local;
- convenir con las partes involucradas un comunicado único para el público, tanto los pacientes como el personal de salud; si esto no fuera posible, la autoridad sanitaria hará pública su posición ante el problema.

Para asegurar el cumplimiento de estos objetivos, se deben llevar a cabo los pasos siguientes (!!!):

1. Confirmación de la crisis.
2. Si se considera necesario, debe iniciarse el proceso de gestión.
3. Rápida evaluación científica de la relación beneficio/riesgo de la crisis.
4. Definición de la estrategia a seguir.
5. Recomendaciones, basadas en los informes disponibles, sobre las acciones que habrán de cumplir las partes involucradas.
6. En caso de que la autoridad reguladora determine que deben tomarse medidas, estas deben ser supervisadas.
7. Desarrollo de un plan de acción y supervisión de dicho plan.

En cualquier caso, la autoridad de regulación debe establecer un mecanismo de comunicación con los medios masivos de difusión, a los que brindará información oportuna para evitar especulaciones informativas y ayudar a manejar la crisis desde la perspectiva de la seguridad.

## 5.7. PREVENCIÓN DE RIESGOS

Se deben diseñar estrategias de prevención, ya que una cantidad importante de acontecimientos adversos proviene de errores en las prácticas de utilización y de reacciones adversas específicas que podrían haberse evitado (!!).

La prevención de riesgos debería realizarse en forma sistemática y periódica. Los profesionales de la salud (médicos, odontólogos, farmacéuticos, enfermeros), los usuarios, las compañías y las autoridades sanitarias tienen responsabilidades compartidas. La comunicación entre ellos cumple un papel clave en la prevención sistemática. También pueden desarrollarse programas de farmacovigilancia intensiva o de seguimiento sobre determinados medicamentos (por ejemplo, la clozapina) o grupos de riesgo (por ejemplo, embarazadas, niños, ancianos). Con respecto a las reacciones adversas no evitables, el objetivo debe ser su detección precoz, principal medida de prevención que reducirá la magnitud del daño. La información, tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes, constituye sin duda la mejor estrategia. Se deben establecer mecanismos de integración de las actividades de vigilancia sanitaria en materia de promoción y publicidad, en relación con la información sobre las reacciones adversas, las advertencias y las contraindicaciones.

## 5.8 EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA

La evaluación debe formar parte del sistema de monitoreo. El centro nacional coordinador y revisor evaluará periódicamente el funcionamiento del sistema, si y en qué grado:

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

El Cuadro 1 presenta una lista de las características identificadas como esenciales para el éxito de un sistema de notificación de eventos adversos.

Idealmente, deben determinarse ciertos criterios de evaluación del sistema, por ejemplo:

- Distribución de las notificaciones por categoría y especialidad de los profesionales de salud, y por la tipología de los pacientes.
- Calidad de las notificaciones: información completa, precisión de la descripción, valor de la contribución para la toma de decisiones.
- Proporción de notificaciones que describen reacciones graves o desconocidas.
- Oportunidad de la notificación.

Cuadro 1. Características de un sistema de notificación exitoso

<i>No punitivo</i>	Los que notifican no temen a sanciones o represalias.
<i>Confidencial</i>	La identidad de los pacientes, los notificadores y las instituciones nunca se revela.
<i>Independiente</i>	El sistema de notificación es independiente de cualquier autoridad que pudiera sancionar al notificador o a la institución.
<i>Análisis de expertos</i>	Las notificaciones son evaluadas por expertos que conocen el contexto clínico y están formados para identificar las condiciones subyacentes.
<i>Oportuno</i>	Las notificaciones se analizan de inmediato y las recomendaciones se difunden rápidamente a quienes necesitan conocerlas, en especial cuando se identifican peligros graves.
<i>Orientado a los sistemas</i>	Las recomendaciones se centran en los cambios de sistemas, procesos y productos, más que en el desarrollo individual.
<i>Que dé respuestas</i>	El organismo que recibe la notificación está capacitado para difundir recomendaciones.

Fuente: citado en World Health Organization. World Alliance for Patient Safety WHO. Draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. From information to action. Geneva: WHO; 2005.



- Índices de notificación, por ejemplo, cantidad de casos notificados por unidad de población o por la cantidad de profesionales de la salud.
- Evaluación del efecto de las reacciones adversas sobre la morbilidad, la mortalidad y los costos en salud (ponderada generalmente por las admisiones hospitalarias debidas a reacciones relacionadas con medicamentos).

## 6. FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DE LOS AGENTES IMPLICADOS

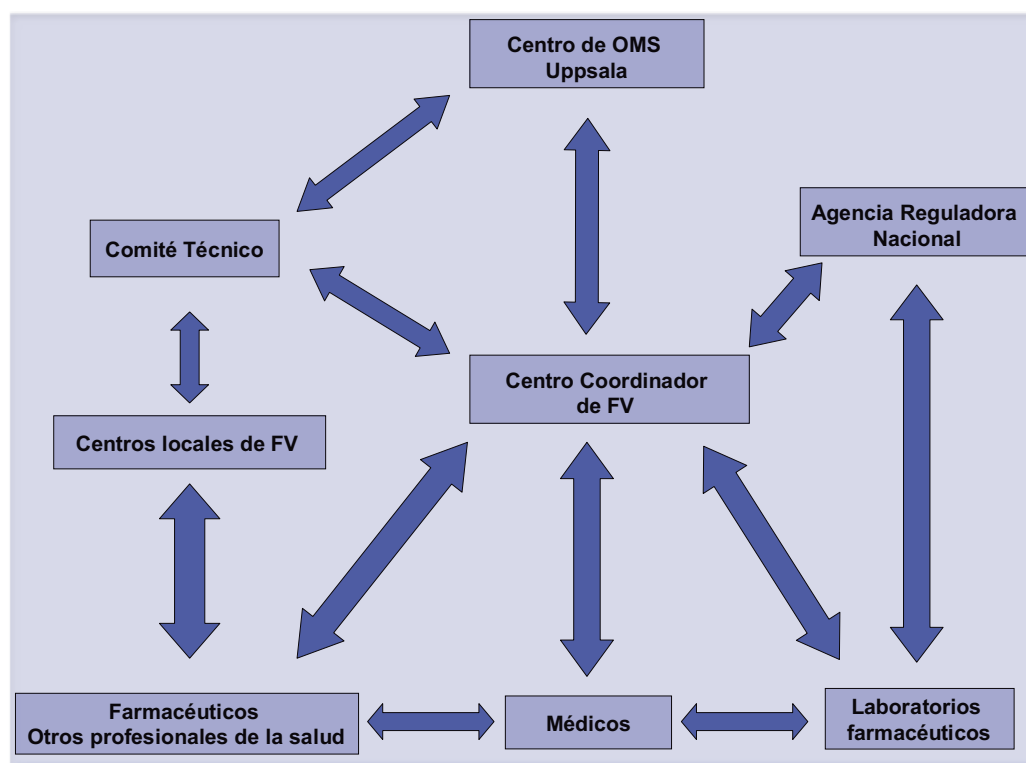
La farmacovigilancia es un trabajo cooperativo y una responsabilidad compartida entre todos los agentes y entidades relacionados con el uso del medicamento: las autoridades sanitarias, los laboratorios farmacéuticos o los titulares del registro sanitario, los hospitales y universidades, las asociaciones médicas y farmacéuticas, las organizaciones no gubernamentales, los centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos, los profesionales de la salud, los pacientes, los consumidores y los medios de comunicación. Para alcanzar un desarrollo coherente y prevenir la superposición de competencias y las duplicaciones innecesarias, se necesita una efectiva colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas entre todas las partes intervinientes.

En esta sección se definen los objetivos, obligaciones e interrelaciones de los principales agentes y entidades intervinientes:

- autoridad reguladora nacional;
- sistemas nacionales de farmacovigilancia;
- profesionales de la salud;
- laboratorios farmacéuticos o titulares del registro sanitario;
- otras instituciones de salud.

La Figura 2 muestra las relaciones entre los agentes en un sistema de farmacovigilancia; sin embargo, también existen otros modelos de interrelación.

Figura 2. Relaciones entre los agentes en un sistema de farmacovigilancia



### 6.1. AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL

Es competencia de los gobiernos 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 los riesgos de las reacciones adversas, su diagnóstico, notificación y manejo. Se necesitan recursos gubernamentales para la coordinación nacional de la farmacovigilancia. Como se ha mencionado, la colaboración multidisciplinaria reviste gran importancia, y en este sentido es indispensable que la autoridad sanitaria establezca los vínculos necesarios entre los diversos departamentos del ministerio de salud y los otros sectores interesados en el uso racional de los medicamentos y el control de la farmacoterapia.

Para desempeñar adecuadamente esas funciones, el organismo responsable de la salud pública debe:

- 
- Crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica —en este documento llamado autoridad reguladora nacional (ARN) de medicamentos— que elabore la legislación o reglamentación sobre el control farmacológico, incluso de aparatos o productos médicos, hierbas medicinales y reactivos de diagnóstico que pudieran afectar la salud humana. Si ya existe una autoridad reguladora, deberá promoverse activamente su funcionamiento eficaz.
  - Desarrollar políticas nacionales y planes de acción.
  - Establecer un sistema nacional de farmacovigilancia.
  - Designar o crear un centro oficial, centro nacional o coordinador, para estudiar 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, que analice y evalúe las pruebas obtenidas, los resultados de investigaciones y las notificaciones de eventos adversos, para fundamentar la toma de decisiones.

#### **6.1.1. ELEMENTOS ESENCIALES DE UNA FARMACOVIGILANCIA EFICAZ**

Los elementos esenciales para el funcionamiento de una farmacovigilancia incorporada a la política nacional, definida en materia de medicamentos y orientada a cumplir los objetivos de salud son:

- Utilización racional y segura de los medicamentos por los profesionales de la salud.
- Evaluación y comunicación apropiadas de los riesgos y la efectividad de los medicamentos.
- Difusión de los conocimientos básicos, información general a los pacientes e información específica a los profesionales de la salud.

La autoridad reguladora nacional debe tener la voluntad y capacidad de reaccionar frente a las señales que surgen de los sistemas nacionales y de los centros de farmacovigilancia, adoptando las medidas reguladoras apropiadas. Además, debe monitorear el efecto de las actividades de dichos sistemas y centros mediante indicadores de proceso y resultado. También proveerá información continua sobre reacciones adversas a los medicamentos a profesionales y consumidores, y pondrá en práctica actividades de educación continua para los profesionales.

La autoridad reguladora nacional tiene la misión de proteger la salud mediante la vigilancia de la relativa inocuidad y eficacia de los productos destinados a resguardarla y reestablecerla; esto no solo incluye los medicamentos y alimentos, sino también los cosméticos, los reactivos de diagnóstico y todo tipo de aparatos o productos médicos o de uso nacional que pudieran afectarla.

#### **6.1.2. ACTIVIDADES**

Con respecto a los medicamentos autorizados por la autoridad reguladora, esta debe asegurarse de que se lleven a cabo las siguientes actividades, de conformidad con la legislación vigente (25):

- Notificación y gestión de sospechas de reacciones adversas.
- Elaboración y revisión de informes periódicos de seguridad.
- Respuesta oportuna y completa a cualquier pedido de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.
- Evaluación continua de la relación entre el beneficio y el riesgo durante el período posterior a la autorización, 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 la señal o alerta.
- Supervisión de los estudios de seguridad posteriores a la autorización.
- Revisión periódica de la literatura científica sobre reacciones adversas espontáneas a los principios activos de los que el fabricante es titular.
- Cooperación con los centros de farmacovigilancia en temas de seguridad de los medicamentos.

---

### 6.1.3. RELACIÓN CON LOS TITULARES DEL REGISTRO SANITARIO

La autoridad reguladora de medicamento verificará que los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro sanitario cuenten con programas de seguimiento de los medicamentos comercializados y en investigación. Asimismo, debe exigirles la disponibilidad de toda la información pertinente acerca del equilibrio entre el beneficio y el riesgo de cualquiera de sus productos, de manera oportuna y completa, de conformidad con el marco regulatorio.

La autoridad reguladora verificará que las actividades de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro sanitario estén a cargo de personal capacitado, y establecerá procedimientos de inspección pertinentes que aseguren el cumplimiento de las obligaciones que les corresponden, indicadas en el apartado correspondiente a las responsabilidades de los laboratorios o del titular del registro sanitario (véase la sección 6.5). Por tanto, podrá auditar cualquier departamento de farmacovigilancia de un laboratorio y determinar su calidad, idoneidad y funcionamiento. En consecuencia, la autoridad reguladora está facultada para adoptar las medidas correctivas que correspondieren, disponer modificaciones estructurales e imponer las sanciones pertinentes con arreglo a la reglamentación vigente.

### 6.1.4. CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La autoridad reguladora nacional expedirá el Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y certificará a las compañías farmacéuticas que:

- ejecuten programas de farmacovigilancia que satisfagan efectivamente los requisitos de las reglamentaciones vigentes y adhieran a las directrices de buenas prácticas de farmacovigilancia establecidas en este documento;
- asistan a las actividades de capacitación programadas por la autoridad sanitaria y participen activamente en ellas;
- demuestren mediante sus notificaciones a la autoridad que las actividades de farmacovigilancia se están llevando a cabo con criterios de calidad.

Las instituciones que hayan adoptado programas de farmacovigilancia previamente avalados por autoridades sanitarias externas como la FDA o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 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 se encargan de recoger, analizar y difundir información acerca de reacciones adversas a los medicamentos, y recomiendan las medidas que deben adoptarse (6). Actúan como los efectores centrales, al recibir las notificaciones provenientes de los efectores periféricos, los profesionales de la salud y los usuarios de medicamentos. Evalúan y jerarquizan las notificaciones recibidas, para finalmente formular recomendaciones a los sectores involucrados en el sistema de salud acerca de los riesgos y beneficios detectados de un medicamento y de toda la 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 sección 6.1.

Las necesidades específicas del sistema de cada país diferirán de acuerdo con las iniciativas de farmacovigilancia. Los esfuerzos requeridos dependerán de los sistemas existentes y de las infraestructuras de cada uno. En algunos países funcionan centros nacionales de farmacovigilancia bien desarrollados y respaldados por una autoridad reguladora. En esos países hay un departamento de salud pública que cuenta con un organismo relacionado verticalmente a cada área específica de la salud. En otras naciones, el departamento de salud pública suele emplear al mismo personal para manejar distintos programas de enfermedades, y los centros de farmacovigilancia, pueden ser rudimentarios, y a veces no existen.

Para organizar un sistema de farmacovigilancia, antes de desarrollar el plan de trabajo es necesario tener una idea clara de las cuestiones que han de abordarse (!!!). Solamente con metas claras se podrá implementar una recolección de datos y un plan analítico apropiados (8). Las fortalezas de un sistema de farmacovigilancia se encuentran en el desarrollo de métodos nuevos para evaluar la seguridad de los medicamentos, incluidos estudios activos y un mejor análisis de los datos y de los procesos de señales de detección. Otra fortaleza, de considerable importancia para la salud pública, radica en el entrenamiento y pericia en cuanto a la evaluación efectividad-riesgo, y su comunicación a la población, un componente esencial de buenas prácticas en farmacovigilancia y un imperativo ético (26).

---

Los requerimientos funcionales variarán entre los países y dependerán de los sistemas de salud y la autoridad reguladora de cada uno, pero siempre será indispensable producir organigramas claros que indiquen las funciones y tareas del personal, la localización física y los niveles específicos de responsabilidad (por ejemplo, nacional, estatal, distrital, centros primarios de salud y otros).

Los sistemas de farmacovigilancia tienen las siguientes funciones:

- planificar, coordinar, evaluar y desarrollar la farmacovigilancia en todo el territorio nacional;
- establecer un centro coordinador o nacional de farmacovigilancia, cuyas funciones principales son: notificar, recolectar datos, coordinar, investigar y gestionar las reacciones adversas a los medicamento en el ámbito nacional;
- manejar la base de datos, evaluar la causalidad y el análisis de los datos;
- promover la formación de una comisión o comité nacional de seguridad de medicamentos de uso humano;
- coordinar la toma de decisiones sobre riesgos y seguridad en relación con el uso de medicamentos;
- promover buenas prácticas de farmacovigilancia en los distintos niveles organizativos y en el territorio nacional;
- coordinar medidas con los organismos de regulación;
- entrenar a los profesionales de la salud en materia de notificación de reacciones adversas y en todos los demás aspectos de la farmacovigilancia;
- promocionar las actividades de farmacovigilancia;
- intercambiar información y coordinar acciones con otros países y centros internacionales.

### **6.2.1. CENTROS NACIONALES DE FARMACOVIGILANCIA**

A los centros nacionales que tienen a su cargo los sistemas de farmacovigilancia les competen las siguientes responsabilidades:

- actuar como centro de referencia en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en el país;
- recibir, evaluar, codificar y cargar en la base de datos de farmacovigilancia las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y otros problemas relacionados con medicamentos que les sean remitidas por los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro de comercialización de fármacos;
- vigilar la seguridad y confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencia de datos;
- coordinar las actividades de cada uno de los centros de farmacovigilancia del país dentro de las normas establecidas;
- ser reconocidos como interlocutores del sistema nacional de farmacovigilancia con la industria farmacéutica o los laboratorios farmacéuticos o los titulares del registro sanitario de medicamentos de uso humano;
- cuidar que toda notificación de sospecha de reacción adversa grave sucedida en el territorio nacional se registre y 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 los artículos sobre reacciones adversas registradas localmente y publicados en revistas médicas nacionales o internacionales;
- velar por que los datos de las notificaciones recogidas se ajusten a las buenas prácticas de farmacovigilancia, y evitar al máximo las notificaciones duplicadas;

- si el centro de farmacovigilancia es nuevo, establecer contacto con la OMS en Ginebra (Suiza) y con el UMC; es conveniente contactarse con centros nacionales de farmacovigilancia de otros países, cuya experiencia resultará útil para el entrenamiento del nuevo personal;
- actuar como centro nacional de referencia en el sistema internacional de farmacovigilancia de la OMS, enviando periódicamente —al menos cada dos meses— las notificaciones de sospecha de reacciones adversas y participando en los encuentros sobre temas de farmacovigilancia organizados por la OMS;
- transmitir cualquier medida de regulación motivada por un problema de seguridad a los comités terapéuticos y a todos los organismos competentes, según lo establecido en los procedimientos sobre la comunicación de riesgos.
- llevar a cabo estudios para evaluar la seguridad de los medicamentos de uso humano;
- promover la información y la formación en farmacovigilancia en todos los servicios de salud del país;
- instruir procedimientos derivados de las infracciones relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos, cuando corresponda;
- asumir las categorías de codificación y las terminologías adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las Conferencias Internacionales de Armonización);
- realizar la devolución de los resultados de las notificaciones a los notificadores (profesionales sanitarios), pues ellos son los pilares del sistema de notificación.

## 6.2.2. CENTROS LOCALES DE FARMACOVIGILANCIA

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

- implantar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el sistema de notificación espontánea y otros programas, de conformidad con las buenas prácticas de farmacovigilancia;
- recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas producidas en su ámbito territorial, comunicadas por los profesionales sanitarios o por la industria farmacéutica, y las procedentes de la bibliografía científica y de los estudios posteriores a la autorización, cuando proceda;
- notificar las sospechas de reacciones adversas graves al centro coordinador, para que esa información se registre en la base de datos del sistema nacional de farmacovigilancia en un plazo máximo de diez días corridos, desde su recepción;
- editar y distribuir tarjetas de notificación de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla) y de problemas relacionados con los medicamentos a los profesionales de la salud en su demarcación geográfica;
- documentar y validar información sobre notificaciones de sospechas de reacciones adversas hasta donde sea posible, verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales accesibles;
- mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones de sospechas de reacciones adversas usando la terminología más similar a la empleada por el notificador;
- resguardar la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador;
- dar respuesta o devolución en tiempo y forma a las notificaciones de los profesionales que notificaron, y estimular su participación;
- archivar y custodiar en forma segura todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas;
- desarrollar métodos para obtener señales o alertas precoces;
- contribuir al progreso científico mejorando los métodos de farmacovigilancia y el conocimiento y la comprensión de la naturaleza y mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos;
- responder a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por profesionales de la salud en su ámbito territorial, y mantener un registro, tanto de las solicitudes como de las respuestas ofrecidas;

- 
- contestar las solicitudes de información de las autoridades sanitarias;
  - promover las actividades de capacitación de profesionales de la salud en farmacovigilancia y participar en ellas;
  - participar en las reuniones del sistema nacional de farmacovigilancia;
  - establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure cumplir con las buenas prácticas de farmacovigilancia.

### 6.3. PROGRAMAS DE SALUD PÚBLICA Y PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

El sistema de farmacovigilancia deberá trabajar en forma articulada con los demás programas de salud pública e inmunización, de suerte que las notificaciones de eventos y reacciones adversas se comuniquen al centro de monitoreo de Uppsala para su evaluación y remisión. Los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), aunque se remitan a otras instancias de salud pública, deben comunicarse al sistema de farmacovigilancia, cuidando de que no se produzca duplicaciones en la notificación.

### 6.4. PROFESIONALES DE LA SALUD

La efectividad de un sistema nacional de farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud, los más idóneos para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Todos los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, enfermeras, odontólogos y otros) deberían informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aunque tengan dudas acerca de la asociación precisa con la medicación (27).

Originalmente, solo a los médicos se les pedía que notificaran los eventos adversos, dada su capacidad de conocer por diagnóstico diferencial si los síntomas se debían a medicamentos o a enfermedad. Además, se argumentaba que los datos médicos aseguraban la buena calidad, con lo cual se minimizaban las notificaciones no relacionadas. Sin embargo, diversos estudios demostraron que para detectar una gama más amplia de reacciones adversas es necesario que estén involucrados todos los agentes de la salud. Deben participar todos los sectores involucrados en la atención de salud: hospitales públicos y privados, salas de primeros auxilios, dispensarios y clínicas, consultorios, farmacias y lugares de vacunación. El profesional de la salud que trabaja en esos lugares está en las mejores condiciones para brindar un cuadro representativo de la realidad. Entre las funciones de estos profesionales se incluyen las siguientes:

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

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

### 6.5. LABORATORIO FARMACÉUTICO O TITULAR DEL REGISTRO

El laboratorio farmacéutico fabricante o titular del registro de comercialización es el responsable legal de la seguridad de sus medicamentos. Por lo tanto, debe asegurar que las sospechas de reacciones adversas a los productos que elabora sean notificadas a la autoridad nacional competente. Asimismo, debe establecer un sistema



---

de vigilancia adecuado que le permita asumir las responsabilidades y obligaciones relacionadas con los fármacos que tiene autorizados en el mercado, y asegurar la adopción de las medidas oportunas, cuando sea necesario. Si bien sus responsabilidades las establece la autoridad reguladora de cada país, entre sus obligaciones básicas se cuentan:

- Informar por medio del sistema de farmacovigilancia toda sospecha de reacción adversa grave recibida de un profesional sanitario, dentro del tiempo que fije la autoridad de cada país (en general, quince días después de su recepción).
- Llevar un registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas que haya conocido, las que deberá informar a la autoridad reguladora nacional.
- Designar a un profesional calificado como responsable de las tareas de farmacovigilancia de manera permanente y continua, facilitándole los medios adecuados para el cumplimiento de sus funciones. Este profesional actuará también como nexo con la autoridad reguladora, y es conveniente que sea el único interlocutor válido en materia de farmacovigilancia ante las autoridades sanitarias competentes. El nombre de este profesional y los cambios que se produzcan deberá comunicarse a las autoridades sanitarias.
- Proponer modificaciones oportunas en la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto, cuando se produzcan reacciones adversas no previstas en el expediente.
- Garantizar que todo el personal técnico del laboratorio tenga la formación que requieren sus responsabilidades en farmacovigilancia.
- Transferir alguna o todas las obligaciones y funciones a otra empresa, pero no la responsabilidad final en materia de farmacovigilancia con respecto a las especialidades farmacéuticas de que es titular.
- Establecer acuerdos en cuestiones de farmacovigilancia, en los casos en que se haya concertado una comercialización conjunta entre varias compañías. Cualquier transferencia de obligaciones y funciones en farmacovigilancia debe estar documentada mediante un acuerdo escrito firmado entre los representantes de las dos empresas. Las funciones no transferidas mediante este acuerdo seguirán siendo asumidas por el titular del registro. Se ha de comunicar esta transferencia de obligaciones y funciones a las autoridades sanitarias correspondientes.
- Facilitar al profesional responsable el acceso a la ficha técnica y a la información básica de seguridad de cada especialidad farmacéutica autorizada, convenientemente actualizadas.
- Asegurar que se establezcan y se sigan procedimientos normalizados de trabajo que resulten apropiados.
- Contar con un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación relacionada con las responsabilidades y actividades de farmacovigilancia. Las responsabilidades en cuanto a la gestión del archivo deben definirse por escrito.
- Establecer un programa de auditorías a fin de garantizar que el sistema de farmacovigilancia se adecue a las buenas prácticas.

## 6.6. OTRAS INSTITUCIONES DE SALUD

La expansión del conocimiento científico sobre la seguridad de los medicamentos es atribuible a la creciente toma de conciencia e interés académicos sobre este tema. El esfuerzo de los departamentos de farmacología clínica y farmacia en todo el mundo ha permitido desarrollar la farmacovigilancia como disciplina clínica. Los centros de farmacología y farmacia de hospitales y universidades han desempeñado un papel importante mediante la enseñanza, el entrenamiento, el desarrollo de políticas, la investigación clínica, los comités de ética y los servicios clínicos.

### 6.6.1. HOSPITALES Y OTROS CENTROS DE INTERNACIÓN

Las reacciones adversas a los medicamentos que motivan el ingreso hospitalario o la prolongación de la estancia hospitalaria tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada subnotificación de estos eventos, en parte debido a la escasa participación de la mayoría de los profesionales de los hospitales o centros de internación en las tareas de notificación.

---

Los hospitales constituyen centros de enorme importancia para el trabajo de farmacovigilancia, no solo por la gran incidencia de ingresos hospitalarios causados por medicamentos, sino también por la elevada incidencia de reacciones adversas mortales, como lo revelan diferentes estudios realizados en el ámbito internacional. La vigilancia farmacológica en los servicios hospitalarios debe ser responsabilidad de un farmacoepidemiólogo, o, en su defecto, del director técnico de la farmacia. Sus principales funciones serán:

- distribuir los formularios de notificación a todos los profesionales sanitarios del hospital;
- recibir, valorar y procesar las notificaciones de sospecha de reacciones adversas que les lleguen provenientes de los profesionales sanitarios del hospital;
- complementar con el notificador la información que no esté disponible y que sea necesaria para ampliar la búsqueda de una posible señal o alerta;
- definir las notificaciones válidas y pasarlas al centro coordinador, desechando las no válidas;
- enviar antes de las 24 horas al centro coordinador información de 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 duplicaciones;
- ampliar y revisar la literatura científica disponible en materia de las reacciones adversas a los medicamentos;
- proponer y desarrollar estudios farmacoepidemiológicos en su hospital, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos;
- responder a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por los profesionales del hospital;
- promover y participar en actividades de formación de profesionales y técnicos del hospital en farmacovigilancia y farmacoepidemiología del hospital;
- respetar las normas y procedimientos establecidos por la autoridad en salud del país;
- realizar la retroalimentación a los notificadores.

### **6.6.2. UNIVERSIDADES**

Un aspecto importante de la farmacovigilancia es la formación, tanto de grado como de posgrado, de los profesionales de la salud. Las actividades formativas adecuadas pueden mejorar el conocimiento y comprensión de las reacciones adversas a los medicamentos, y motivar su notificación. Los planes de estudio de las carreras de medicina, farmacia, odontología y enfermería deben incluir conocimientos en farmacovigilancia.

Los centros de farmacovigilancia pueden contribuir con su participación en los programas para posgraduados. Las hipótesis o hallazgos del sistema de farmacovigilancia pueden ser temas de potencial interés para la realización de estudios adicionales referentes a los mecanismos y frecuencia de las reacciones, y a otros aspectos. Estos estudios pueden ser aprovechados por los departamentos de epidemiología o farmacología de las universidades y de otras instituciones (12).

La implantación de un sistema de farmacovigilancia siempre se fortalece con la alianza entre los laboratorios farmacéuticos, las instituciones académicas y las autoridades reguladoras, que promueve el desarrollo de la farmacovigilancia (3).

### **6.6.3. CENTROS DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Y CENTROS DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA**

Los centros de información de medicamentos y los de información toxicológica tienen mucho en común con los de farmacovigilancia, tanto en los aspectos organizativos como científicos. Si la farmacovigilancia se adopta en un país donde ya existe un centro de toxicología o un centro de información de medicamentos, será conveniente establecer una colaboración estrecha con ellos. Las instalaciones costosas, como los servicios de Secretaría, y los recursos informáticos o de biblioteca, podrían compartirse. En cualquier caso la colaboración será un objetivo deseable.

---

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

#### **6.6.4. COMITÉ DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**

Los comités de seguridad de medicamentos de uso humano son por lo general órganos colegiados que asesoran a la autoridad reguladora de medicamentos y afines en materia de seguridad. En ellos se evalúan los problemas de seguridad que surgen en relación con los medicamentos comercializados, y se proponen medidas para reducir el riesgo detectado. La conformación de estos comités puede ser flexible, y en lo posible incorporar a profesionales destacados de los grupos de la red nacional, las instituciones académicas y las entidades internacionales de farmacovigilancia, que actúan con arreglo a un estatuto.

Para cada uno de los temas se designa a un ponente (experto que puede ser miembro del comité o ajeno a él) que elabora un informe de evaluación y lo presenta para su discusión. Como lo establece el estatuto, cuando el comité de seguridad recomienda llevar a cabo una modificación sustancial de la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, o bien su revocación o suspensión, es su responsabilidad informar de oficio al laboratorio farmacéutico interesado sobre su derecho de audiencia ante el comité. En caso de que el laboratorio farmacéutico desee ejercer este derecho, será convocado a la reunión del comité, en la que realizará una exposición oral sobre el asunto objeto de debate. Los acuerdos alcanzados en el seno del comité serán adoptados por la dirección de la autoridad reguladora de medicamentos y se notificarán por escrito a los laboratorios farmacéuticos afectados para su ejecución.

Las funciones de comité son:

- evaluar la relación beneficio/riesgo de medicamentos motivada por problemas de seguridad (esta es la principal responsabilidad del comité);
- proponer estudios e investigaciones en materia de farmacovigilancia;
- colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del sistema de farmacovigilancia y en la evaluación de estudios posteriores a la autorización;
- prestar asesoramiento técnico a los representantes de la autoridad reguladora nacional que asisten a los grupos de trabajo y reuniones de la OPS sobre asuntos de farmacovigilancia.

#### **6.6.5. ASOCIACIONES PROFESIONALES DE MÉDICOS Y DE FARMACÉUTICOS**

Numerosas asociaciones, incluidos los colegios de médicos y de farmacéuticos, desarrollan sistemas de seguimiento de reacciones adversas al medicamento y de errores de medicación. Estas asociaciones brindan información actual correspondiente al ámbito en que se desarrollan, y, además, pueden proveer infraestructura que facilite la realización de estudios y el entrenamiento del personal.

#### **6.6.6. ORGANIZACIONES DE CONSUMIDORES Y MEDIOS DE COMUNICACIÓN**

El apoyo de las organizaciones nacionales de consumidores y de pacientes puede contribuir a la aceptación general de la farmacovigilancia, a la promoción de la notificación y a la defensa de los derechos de los pacientes.

Establecer buenas relaciones con periodistas líderes puede resultar muy útil, por ejemplo, para las relaciones públicas en general y como parte de la estrategia de gestión de riesgos, en cualquier momento que surja un problema agudo de medicamentos. Se debe tener especial precaución a la hora de explicar a los periodistas las limitaciones de los datos de farmacovigilancia (véase la sección 5.6: Comunicación de riesgos).

---

## GLOSARIO DE CONCEPTOS Y TÉRMINOS UTILIZADOS EN FARMACOVIGILANCIA

**Abuso.** Uso excesivo intencionado, permanente o esporádico de un medicamento, que va acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos (28).

**Acontecimiento adverso.** Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Aunque se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal (12).

**Adulteración.** Afectación del contenido o la naturaleza de un medicamento, producto biológico, dispositivo médico o suplemento dietético por un proceso de manufactura que incumple las Buenas Prácticas de Manufactura (29).

**Adverse Event Reporting System (AERS,** sigla en inglés del Sistema de Notificación de Eventos Adversos). Es la base de datos del sistema computarizado de notificación de eventos adversos de la FDA, diseñado para corroborar las evaluaciones de seguridad de los programas de poscomercialización para todos los medicamentos y productos biológicos aprobados (12).

**Alerta o señal.** Información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en 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 (29).

**Algoritmo.** Proceso sistematizado de decisión que consiste en una secuencia ordenada de pasos, cada uno de los cuales depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores (30).

**Armonización.** Proceso de búsqueda de consenso sobre requisitos y procedimientos para el registro de productos farmacéuticos y otros asuntos regulables en el que participan autoridades reguladoras y la industria farmacéutica (33).

**Base de datos de farmacovigilancia.** Sistema informático que permite registrar notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas, y generar alertas o señales (28).

**Beneficio [terapéutico].** 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 (30).

**Beneficio/riesgo, relación.** Refleja la relación entre el beneficio y el riesgo 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, etcétera. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación (29).

**Beneficioso[s].** Efecto[s] de una intervención terapéutica que se considera[n] favorable[s] para el paciente. Los efectos beneficiosos pueden haber sido buscados o ser inesperados (29).

**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 favorable (*equipoise*), o que, en caso de que solo 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 tengan conocimiento de causa y actúen 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 (30).

**Biológico.** Producto médico preparado a partir de material biológico de origen humano, animal o microbiológico (como productos sanguíneos, vacunas, insulina, etc.) (29).

**Buenas prácticas de farmacovigilancia.** Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar: la autenticidad y la calidad 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; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta (28).

---

**Causa alternativa.** En la evaluación de la relación de causalidad, es la existencia de una explicación, una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente, más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado (30).

**Causalidad** (véase 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 permite determinar una categoría de causalidad.

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

- **Definitiva:** un acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible relacionada 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 debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición concluyente.
- **Probable:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable respecto a la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.
- **Posible:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en cuanto a 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.
- **Improbable:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable relacionada 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, incluso 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 porque la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos (12).

**Centro coordinador de farmacovigilancia.** Centro de referencia nacional sobre farmacovigilancia, por lo general dependiente de la autoridad reguladora. Cuenta con reconocimiento en todo el país por su capacidad en materia clínica y científica indispensable para recoger, clasificar, analizar y difundir la información 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 llevar a cabo los programas oficiales de farmacovigilancia en un área determinada: programación, coordinación, recolección, evaluación, codificación, formación e información sobre reacciones adversas a los medicamentos.

**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) se subdivide en 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 (31).

#### **Clasificación de eventos adversos según su gravedad**

**Evento adverso grave.** En estudios clínicos, es cualquier situación médica desfavorable que a cualquier dosis causa la muerte, amenaza la vida, causa la hospitalización o la prolonga. Da como resultado incapacidad/



---

discapacidad persistente o significativa. Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características serán clasificados como no serios.

**Evento adverso grave esperado listado.** Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad no es consistente con lo descrito en el folleto (*brochure*) del investigador/información básica de prescripción o en la etiqueta del producto.

**Evento adverso grave no esperado no listado.** Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad es consistente con lo descrito en el folleto (*brochure*) del investigador/ información básica de prescripción o en la etiqueta del producto.

**Evento adverso grave mortal.** Todo evento que causa la muerte del paciente.

**Combinación a dosis fija.** Producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos en cantidades determinadas y tecnología farmacéutica adecuada (29).

**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 donde participan las autoridades reguladoras y las asociaciones farmacéuticas de los Estados Unidos, el Japón y la Unión Europea y, como observadores, otros países y la OMS. Su propósito es prevenir la duplicación de estudios preclínicos y clínicos que se produce a causa de la existencia de diferentes regulaciones de los distintos países, así como, en general, normalizar los procesos de regulación de los medicamentos y vigilar su calidad farmacéutica (32).

**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, junto con su inalterabilidad durante los procesos de tratamiento y transferencia de la información (28).

**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 (29).

**Desenlace.** Curso final de una reacción adversa a un medicamento (29).

**Dispositivo médico (para pacientes humanos).** Aparato, instrumento, artefacto o artículo, incluidos 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; 2) restauración, corrección o modificación de una función fisiológica o estructura corporal; 3) diagnóstico del embarazo; 4) cuidados durante el embarazo o el nacimiento, o después de este, incluidos los del recién nacido. Se entenderá que el dispositivo médico no actúa mediante una acción química dentro del cuerpo o sobre él, y además, no es biotransformado durante su empleo (33).

**Documentos fuentes.** 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 cuando conste que sean copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilmes, radiografías, expedientes de los sujetos, y registros conservados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico.

Asimismo, todos los documentos originales relacionados con un informe de farmacovigilancia, especialmente: un informe de la conversación telefónica o envío postal inicial del notificador, nota interna procedente del visitador médico; ficha que registra la sospecha de reacciones adversas (tramitada por el notificador o una persona encargada de farmacovigilancia), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias; envíos postales (inicial, de seguimiento, final); listados informáticos (noticias, resúmenes, tablas) relacionados con el informe (28).

**Efectividad** (véase 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 (29).



---

**Efecto adverso** (véase también Reacción adversa al medicamento). Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado (29).

**Efecto colateral** (véase también Reacción adversa al medicamento). Cualquier efecto no previsto 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 definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no sea intencionado y que no exista sobredosis evidente (30).

**Efecto indeseado.** Es sinónimo de reacción adversa y de efecto adverso (29).

**Efecto placebo.** Resultado de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser beneficioso o adverso. El efecto placebo también forma parte del efecto global de un medicamento activo y por extensión de cualquier intervención médica atribuido a éste (29).

**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 (29).

**Efectos tipo A.** Son los debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Tienden a ser bastante frecuentes, dependen de la dosis y, a menudo, pueden evitarse empleando dosis más apropiadas para el paciente individual. Normalmente se pueden reproducir y estudiar en forma experimental, y suelen estar ya identificados antes de su comercialización (13).

**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 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 (*rash*), anafilaxia, vasculitis y 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 una acumulación de un metabolito tóxico (12).

**Efectos tipo C.** Se refieren 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. Con frecuencia no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil probar la asociación con el medicamento (12).

**Efectos tipo D.** Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis (12).

**Eficacia.** Grado en que 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 ejemplo, 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) (29).

**Eficiencia.** Efectos o resultados alcanzados con determinada intervención, en lo que hace al esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo (29).

**Ensayo clínico controlado.** Es el paradigma de la investigación clínica y la herramienta básica para evaluar la eficacia de los medicamentos. Sin embargo, su aplicación en la evaluación de la seguridad después de la comercialización 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).

**Error de medicación o error médico.** Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor (37).

**Especialidad farmacéutica.** Medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su 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 (28).

**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 podría 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 (29).

**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 analíticos pueden ser ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, o estudios transversales (29).

**Estudio de casos y controles.** Estudio en el que personas con 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 (29).

Este diseño es especialmente útil cuando se quieren estudiar reacciones adversas poco frecuentes o que requieren períodos 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 derivan, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte.

Otra ventaja de estos estudios 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 en forma aleatoria de la población fuente, se demuestra fácilmente que OR y riesgo relativo (RR) coinciden.

Es importante subrayar que aunque la vigilancia pasiva (notificación espontánea), es realmente valiosa, es necesario realizar actividades de vigilancia activa, ya que proporcionan 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 seguridad posteriores a la comercialización que permitan una aproximación más formal a la prevención de riesgos.

**Estudio de cohorte.** Estudio en el que personas sometidas a 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 cohorte prospectivos y estudios de cohorte retrospectivos, por eso el término no es sinónimo de *estudio prospectivo*. En un estudio de cohorte se examina un solo medicamento o grupo de fármacos, pero varias enfermedades (29).

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

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

**Estudio descriptivo.** Estudio diseñado únicamente con el fin de describir la distribución de ciertas variables, pero que no examina las asociaciones entre ellas. Generalmente es de diseño transversal (29).

---

**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 cohorte, de casos y controles o transversal (29).

**Estudio transversal.** Estrategia epidemiológica en la que se registran observaciones sobre numerosos factores en el mismo momento y luego se comparan entre sí. La presencia o ausencia de una enfermedad y de otras variables (o bien, si son cuantitativas, su nivel) se determina 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 (29).

**Estudios de cohorte para el monitoreo de eventos.** Tienen su modelo en los estudios de monitoreo de la prescripción (Prescription Event Monitoring, PEM) aplicados en China, Nueva Zelanda y el Reino Unido con los anticonceptivos. Recientemente se ha implantado con este método el programa desarrollado por la OMS para el seguimiento de los antirretrovirales en los países en desarrollo (9). Son estudios de farmacovigilancia intensiva orientados a obtener información sistemática, de calidad y completa, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad, especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros.

El término incluye los estudios observacionales de cohorte, o prospectivos, del uso de medicamentos en pacientes que son la población blanco para ese medicamento. En este caso se registran todos los eventos adversos y no solamente los sospechosos de reacciones adversas, razón por la cual estos estudios resultan particularmente efectivos para identificar reacciones adversas inesperadas previamente no reconocidas.

Dos requerimientos son básicos para la recolección de datos: establecer una cohorte de pacientes para cada medicamento o combinación de medicamentos, y registrar los eventos adversos de los pacientes en las cohortes por un período definido de uso del medicamento. Las cohortes deben ser completas y lo más representativas posible. 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 presentan muchas ventajas, ya que permiten producir índices, así como una descripción completa del perfil de las reacciones adversas a los medicamentos de interés, y su caracterización en términos de edad, sexo, duración, y otros factores de riesgo. Permiten la obtención de registros de embarazos y de todas las defunciones, y producen rápidos resultados clínicos en una población definida (9). Estas ventajas ayudan superar las deficiencias del sistema de notificación espontánea, que igual permanece esencial porque cubre a la población total y su tiempo no es limitado. Los dos sistemas son complementarios.

**Evaluador.** Persona designada por la autoridad reguladora u otra entidad sanitaria encargada de ejecutar el proceso de evaluación, para llevar a cabo dicho procedimiento en una o más instituciones.

**Evento adverso** (véase Acontecimiento adverso) (29).

**Excipiente.** Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un medicamento con el fin de darle 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 (33).

**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 aumento del riesgo de malformaciones congénitas, la diabetes constituiría un factor de confusión, porque está simultáneamente asociada al uso de antidiabéticos orales y a un aumento 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 recolección de datos (mediante el emparejamiento o la restricción) o bien en la fase de análisis, mediante el análisis estratificado y la regresión múltiple (29).

**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. Condiciones sociales, económicas o biológicas, conductas o

---

ambientes que están asociados con un aumento de la susceptibilidad a una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones, o los causan (34).

**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 permitido usar en terapéutica muchos medicamentos sin eficacia demostrada, antes de la introducción del ensayo clínico controlado: si los pacientes mejoraban después que se les administrara una medicación, se concluía que esta era eficaz (29).

**Falta de eficacia (fallo terapéutico, inefectividad terapéutica).** Falla inesperada de un medicamento en producir el efecto previsto, como lo determinó previamente una investigación científica (33).

**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 (33).

**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 (33).

**Farmacogenética.** Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias (29).

**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.

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 sentido estricto, se debe distinguir monitorización de farmacovigilancia (33).

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 (29).

**Farmacovigilancia intensiva.** Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros (28).

**FDA Food and Drug Administration.** Administración de Alimentos y Medicamentos. Agencia reguladora de los medicamentos y alimentos de los Estados Unidos.

**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 (28).

**FEDRA.** Base de Datos de Reacciones Adversas del Sistema de Farmacovigilancia español (28).

**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 puesto de relieve el papel que desempeñan 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 (33).

**Garantía de calidad.** Todas las acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que las actividades de farmacovigilancia se realicen y documenten de acuerdo con las buenas prácticas de farmacovigilancia y los requisitos reguladores pertinentes (28).

**Genérico** (véase Medicamento genérico) (12).

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

---

**Leve:** manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no justifican suspender el tratamiento.

**Moderada:** manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas o la 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 reacción adversa a los medicamentos, siempre se debe tener en cuenta su intensidad, duración y el contexto general en el que se produce (12).

**Hipersensibilidad** (véase Reacción alérgica al medicamento) (12).

**Hoja de notificación** (véase Tarjeta amarilla).

**Introgénia.** Estado anormal o alterado causado por 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” (33).

**Imputabilidad** (véase 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 en forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y uniformar el proceso de imputación y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro (28).

**Incidencia.** Término mediante el cual que se designan distintas medidas para cuantificar la dinámica de un acontecimiento en un grupo de sujetos durante un período definido (33).

**Incidente adverso.** Es un daño o potencial riesgo de daño no intencionado al paciente, operador o al ambiente, que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico (véase Tecnovigilancia) (39).

**Indicación.** Los usos a los cuales se destina un producto (medicamento, dispositivo médico, suplemento alimentario, etc.) después 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 (33).

**Indicación inaceptable.** Cualquier indicación de un medicamento que se considera inapropiada, obsoleta o que no ha sido recomendada por la autoridad competente o por publicaciones de amplio reconocimiento (33).

**Indicación no incluida en la rotulación (*off-label*).** En los Estados Unidos y en 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 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, en la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder (33).

**Indicador.** Variable, susceptible de ser medida directamente, que refleja el estado de salud de una comunidad (33).

**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 (28).

**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 (29).

**Inspección reguladora.** La acción de las autoridades sanitarias o del Ministerio de la Protección Social de realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso que las autoridades consideren que estén relacionadas con el estudio clínico y que puedan ser localizadas en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del patrocinador, de la Organización de la Investigación por Contrato (OIC), o en otros sitios que las autoridades consideren apropiadas.



---

**Intensidad o severidad de una reacción adversa** (véase también Gravedad). Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo. Puede calificarse como leve, moderada o severa, según afecte o no, y en qué medida, el 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 (28).

**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 producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los adversos. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio afectando su confiabilidad (30).

**Mecanismos de las reacciones adversas.** De acuerdo con la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos, según el 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*). (Véase Efectos tipo A, Efectos tipo B, Efectos tipo C y Efectos tipo D).

**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 corporales. También se consideran medicamentos las sustancias 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 (29).

**Medicamento adulterado.** Para los efectos legales y reglamentarios, se considera medicamento adulterado: el que no corresponda a su definición o identidad que la farmacopea oficial o de referencia le atribuye en cuanto a sus cualidades fisicoquímicas; 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 envases o envolturas no permitidas reglamentariamente, por estimarse que pueden adicionar sustancias peligrosas al medicamento o que pueden reaccionar con este de manera que alteren sus propiedades; el que contenga colorantes u otros aditivos estimados técnicamente peligrosos para ser agregados a ese tipo particular de medicamento; el que haya sido elaborado, manipulado o almacenado en condiciones no autorizadas o en condiciones antirreglamentarias (35).

**Medicamento copia.** (Véase 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 uso compasivo.** El término “uso compasivo” se refiere al tratamiento de un paciente gravemente enfermo con un nuevo medicamento aún no aprobado (fármaco en investigación), cuando no hay otros tratamientos disponibles.

**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 sin receta con la certificación de venta libre (34).

**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 (35).

**Medicamento genérico.** Medicamento que se distribuye o expende rotulado con el nombre genérico del principio activo, es decir, sin ser identificado con una marca de fábrica o marca comercial (29).

**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.



---

**Medicamento innovador.** Generalmente es el medicamento que fue autorizado primero para comercialización con base en documentación de calidad, seguridad y eficacia (36).

**Medicamento multifuente.** Es el medicamento equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los equivalentes terapéuticos son intercambiables. Se pueden obtener de múltiples proveedores, porque no están protegidos por patentes o porque el propietario de la patente le ha otorgado licencia a otros proveedores para producirlo o comercializarlo (36).

**Medicamento subestándar.** Medicamento de calidad inferior (también llamado “*out of specifications: OOS*”). Son medicamentos originales producidos por los fabricantes autorizados por la Autoridad Nacional de Regulación de Medicamentos (NMRA por su sigla en inglés), que no cumplen con las especificaciones de calidad establecidas para ellos por las normas nacionales.

**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 (36).

**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 (33).

**Monitorización (o monitoreo).** Recolección sistemática de datos sobre el uso de medicamentos. No debe emplearse como sinónimo de vigilancia del medicamento o farmacovigilancia (29).

**Notificación** (véase 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 notificación de reacción adversa (tarjeta amarilla), procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos (28).

**Notificación espontánea o voluntaria.** Información sobre reacciones adversas al medicamento, obtenida mediante informe voluntario de médicos, hospitales y centros (29).

**Notificación validada.** Una notificación se dice que está validada cuando se confirma la identidad del notificador o del origen de la notificación (28).

**Notificador.** Todo profesional sanitario que haya sospechado una probable reacción adversa a un medicamento y la haya comunicado a un centro de farmacovigilancia (28).

**Off label** (véase 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), oficina regional para las Américas de la OMS.

**Patrocinador.** Individuo, compañía, institución u organización responsables de iniciar, administrar, controlar o financiar un estudio clínico. Esta función puede ser desempeñada por una corporación u agencia externa a la institución o por el investigador o la institución hospitalaria.

**Placebo.** Sustancia inerte, como la lactosa, usada como medicamento supuesto. No tiene actividad farmacológica inherente, pero puede producir una respuesta 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 (30).

**Plausibilidad biológica.** En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles (29).

**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 (29).

**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 (37).

---

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

**Reacción adversa a los medicamentos (RAM).** Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, 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 los seres humanos. 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) (13).

**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, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento (28).

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

Reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es coherente 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 (28).

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

**Reacción de Tipo 1**, conocida como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediada 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.

**Reacción de Tipo 2**, o citotóxica, consiste en 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.

**Reacción de Tipo 3:** está mediada por un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco.

**Reacción de 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 (12).

**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), lo cual permite relacionar eventos significativos de salud que son remotos en tiempo y espacio (38).

**Reexposición.** En la evaluación de la relación de causalidad, cuando la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso (28).

**Retirada del fármaco.** En la evaluación de la relación de causalidad, el acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, o ha habido una administración única (28).

**Riesgo.** Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón, la probabilidad de un suceso (38).

**Secuencia temporal.** En la evaluación de la relación de causalidad, valora el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción (29).

---

**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 relativa, y en farmacología clínica su medición es problemática por la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales (33).

**Señal** (véase Alerta).

**Sesgo.** Desplazamiento sistemático de todas las observaciones obtenidas sobre una muestra respecto del 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 (33).

**Severidad de una reacción adversa** (véase 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 pertinente 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 (29).

**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 (29).

**Síndrome de abstinencia.** Comienzo 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 (33).

**Sistema de notificación espontánea.** Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas realizadas por un profesional de la salud; incluye también las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia y del abuso y uso incorrecto de medicamentos (28).

**Tarjeta amarilla.** Es el formulario de color amarillo (también blanco o celeste) donde se registran las reacciones adversas sospechadas. Lo distribuye el programa nacional de farmacovigilancia a los profesionales de la salud, y se usa para las notificaciones. Recoge información relativa al paciente (identificación, edad, sexo, peso), al medicamento sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de comienzo y final, indicación terapéutica), a la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, efecto de la reexposición si ha existido, etc.) y al profesional que realiza la notificación (nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.) (28).

**Tecnovigilancia.** Conjunto de métodos y observaciones que permiten detectar incidentes adversos durante la utilización de un dispositivo médico, que puedan causar un daño al paciente, al operador o a su entorno. Los problemas, mal funcionamiento, daño o potencial daño derivados de la utilización de los dispositivos médicos pueden incluirse en el término *Incidente adverso* (39).

**Teratogenicidad.** Capacidad del medicamento de causar daño en el embrión o feto y, en un sentido estricto, malformaciones estructurales durante cualquiera de sus etapas de desarrollo (29).

**Toxicidad.** Grado en que una sustancia es nociva. Fenómenos nocivos debidos a una sustancia o medicamento y observados después de su administración (33).

**Uppsala Monitoring Center (UMC).** Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala, dependiente de la OMS (36).

**Verificación.** Procedimientos necesarios en farmacovigilancia para asegurar que los datos contenidos en la notificación final coincidan con las observaciones originales. Estos procedimientos pueden aplicarse a la historia clínica, a los datos del formulario individual, listados, tablas y análisis estadísticos (28).

**Vigimed.** Es el nombre de la lista de discusión por correo electrónico que mantiene el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala, dependiente de la OMS. Permite a los centros de farmacovigilancia alrededor del mundo intercambiar información rápida sobre los problemas relacionados con los medicamentos (36).

**WHO-ART** (*The WHO Adverse reaction terminology*). Diccionario de reacciones adversas de la OMS que contiene la terminología para codificar la información clínica relacionada con los medicamentos (40, 41).

---

## REFERENCIAS

1. World Alliance for Patient Safety. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. From information to action. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Gómez-Oliván LM, Amaya Chávez A. Generalidades de la farmacovigilancia. *Infármate* (Revista Electrónica de Divulgación de las Ciencias Farmacéuticas). 2005; No. 4. Disponible en: <http://www.infarmate.org.mx/PDF2/N%C3%BAmero%204%20Nov-Dic%202005%20A%C3%91O%201.pdf>.
3. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes. *Pharmacovigilance: An essential tool*. Geneva: WHO; 2006.
4. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*, No. 9; octubre de 2004.
5. Organización Mundial de la Salud. Aide memoire. Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado. Ginebra: OMS; 2008.
6. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: [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)
7. The Uppsala Monitoring Centre. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
8. Hughes ML, Whittlesea CMC, Luscombe DK. Review of national spontaneous reporting schemes: Strengths and weaknesses. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 2002;21(4)231-41.
9. World Health Organization. Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries. Geneva: WHO; 2007. [WHO/PSM/QSM/2007.3.]
10. INVIMA-Universidad Nacional. Programas de farmacovigilancia en América Latina. *Boletín de Farmacovigilancia* (Colombia). 2006; No. 14. Disponible en: <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root//BOLETIN%2014.pdf>
11. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)/Food and Drug Administration (FDA)/Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. Rockville, MD; March; 2005.
12. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Uppsala: UMC/OMS; 2002.
13. Sten Olsson. The need for a generic form for spontaneous reporting of drug related problems. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. 2007(1)7-9. En: <http://www.who-umc.org/graphics/13018.pdf> [acceso en octubre de 2008].
14. Guía para la autoridad sanitaria. Buenas prácticas de farmacovigilancia y evaluación farmacoepidemiológica. Documento en discusión; 2ª. versión, elaborada por Claudia Vacca, José Orozco, Esperanza Holguín, Julián López, María Fernanda Parra y Giovanni Montoya, en el marco del Convenio 07 de 2007; INVIMA.
15. International Conference on Harmonisation (ICH). "UMC and ICH MedDRA Management Board Announce MedDRA's Implementation in Vigibase". Uppsala, March 17, 2008. En <http://www.ich.org> [acceso en septiembre de 2008].
16. World Health Organization. Safety and efficacy issues. *WHO Drug information* 2004;18(3).
17. Base de datos del sistema de notificación de eventos adversos (AERS) de la FDA. En: <http://www.fda.gov/cder/aers> (acceso en septiembre de 2008).
18. The Vaccine adverse event reporting system. Sistema para notificar reacciones adversas a las vacunas. VAERS; 2008. En: <http://www.vaers.hhs.gov> (acceso en septiembre de 2008).
19. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical bayes screening for multi-item associations. [Proceedings of the seventh ACM SigKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining]. New York: ASM; 2001.

- 
20. Szarfman A, Machado SG, 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.
  21. Evans SJ. Pharmacovigilance: A science or fielding emergencies? *Statistics in Medicine*. 2000;19(23):199-209; y Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2001;10(6):483-6.
  22. Molinero LM (Alce Ingeniería). Análisis de datos de reacciones adversas. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Mayo, 2004. En: <http://www.seh-lelha.org/ram.htm> [acceso en septiembre de 2008].
  23. 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), Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry development and use of risk minimization action plans. Rockville, MD; March; 2005.
  24. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. *Farmacia hospitalaria* (cap. 2.10). En: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap210.pdf> [acceso en septiembre de 2008].
  25. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Direcció General de Recursos Sanitaris. Buenas prácticas en farmacovigilancia. En: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/esbpfarvig01cas.pdf> [acceso en septiembre de 2008].
  26. Uppsala Monitoring Centre. Effective communications in pharmacovigilance containing the Erice declaration on communicating medicine safety information. Uppsala, Sweden; 1998.
  27. WHO/EDM/QSM. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Geneva: WHO; 2002.
  28. De la Cuesta MV, Palop R, Ayani I. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones; 2000.
  29. Laporte J-R. Términos utilizados en investigación clínica. En: *Principios básicos de investigación clínica*. 2ª ed. Barcelona: AstraZeneca; 2001. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/livre/Libre.htm> [acceso en mayo de 2008].
  30. Arias TD. *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1999.
  31. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2006.
  32. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). En: <http://www.ich.org> [acceso en septiembre de 2008].
  33. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. The ATC/DDD system. En: <http://www.whocc.no/atcddd/> [acceso en septiembre de 2008].
  34. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la salud. Glosario. Ginebra: OMS; 1998. En: [http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario\\_sp.pdf](http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario_sp.pdf) [acceso en septiembre de 2008].
  35. Norma acordada en 1992 por un Grupo de Trabajo Multisectorial, con la participación de la OMS, y actualmente en revisión.
  36. World Health Organization. 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: WHO; 2006.
  37. Lacasa C, Humet, Cot R. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Editorial EASO; 2001.
  38. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR y Tognoni G (eds.). *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. En: <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap8.pdf> [acceso en septiembre de 2008].



- 
39. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tecnovigilancia. En: <http://www.anmat.gov.ar/tecmed/tvg.htm> [acceso en septiembre de 2008].
  40. Organización Mundial de la Salud. Seguridad de los medicamentos, Nota descriptiva, N° 293; 2005. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/> [acceso en septiembre de 2008].
  41. Adverse Reaction Terminology WHO-ART. En: <http://www.unc-products.com/graphics/3149.pdf> [acceso en septiembre de 2008].





---

## 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 del Brasil

**DCI:** Denominación Común Internacional

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

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

**FDA:** Food and Drug Administration, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

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

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

**RAM:** Reacción adversa a los 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 las vacunas.

**WHO** (véase OMS)

**WHO-ART (*The WHO Adverse Reaction Terminology*):** Diccionario de terminología de reacciones adversas a los medicamentos, de la OMS.



## ANEXO I. INDICADORES DE EVALUACIÓN DEL PROYECTO DE AGENCIAS DE REFERENCIA DE LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS Y GUÍA DE APLICACIÓN.

FARMACOVIGILANCIA		
1. Bases legales	Respuesta, con los respectivos soportes	Sugerencias
1.1. Existen disposiciones legales sobre la vigilancia posterior a la comercialización de la seguridad de los productos farmacéuticos.		
1.2. Las disposiciones legales exigen a la autoridad reguladora nacional que implemente un sistema de vigilancia para recopilar información útil en farmacovigilancia, evaluar esta información y tomar las decisiones apropiadas.		
1.3. Existen disposiciones legales que deben cumplir los titulares de autorizaciones de comercialización, en lo relativo al registro, la recolección y mantenimiento de datos, la evaluación y el monitoreo de las reacciones/eventos adversos y su notificación a la autoridad reguladora nacional en condiciones específicas.		
1.4. Las disposiciones legales exigen a los productores, distribuidores, importadores y exportadores notificar las reacciones o eventos adversos al titular del registro sanitario y la autoridad reguladora nacional en condiciones específicas.		

FARMACOVIGILANCIA

1.5. Las disposiciones legales establecen que los profesionales de la salud reporten las reacciones o eventos adversos a los titulares del registro sanitario o a la autoridad reguladora nacional u otra autoridad a cargo.

1.6. Existen requisitos específicos relativos a la notificación de asuntos de seguridad relacionados con categorías específicas de los productos (vacunas, productos biológicos, etc.).

1.7. Existen requisitos específicos que deben cumplir los titulares del registro sanitario, fabricantes, distribuidores y mayoristas, acerca de la designación de una persona capacitada a cargo del monitoreo de la seguridad poscomercialización.

1.8. Existen disposiciones legales para definir la terminología utilizada como, por ejemplo, evento adverso, reacción adversa, evento adverso serio, etcétera.

1.9. Las disposiciones legales establecen la demora o la periodicidad —o ambas— para informar sobre eventos adversos.

FARMACOVIGILANCIA		
1.10. Existen requisitos específicos para las instituciones de salud (clínicas, hospitales, etc.) para designar a una persona encargada del monitoreo de la seguridad poscomercialización.		
2. Directrices y guías	Respuesta, con los respectivos soportes	Sugerencias
2.1. Existen guías sobre el monitoreo de la seguridad posterior a la comercialización relacionada con el registro, el reporte y el formato que deben usarse.		
2.2. Existen guías sobre la clasificación de eventos relacionados con la seguridad.		
2.3. La guía sobre reportes de seguridad aporta a la evaluación científica del equilibrio entre el beneficio y el riesgo de los medicamentos.		
2.4. Existen pautas que definen los conocimientos científicos y el entrenamiento adecuado a las personas calificadas y los puntos focales a cargo de la farmacovigilancia.		
2.5. Existen guías sobre el criterio para determinar los plazos y los medios para reportar los eventos adversos (severos, esperados, etc.).		



FARMACOVIGILANCIA		
3. Organización y estructura	Respuesta, con los respectivos soportes	Sugerencias
3.1. Las actividades de vigilancia se organizan y adoptan en el país en el ámbito central.		
3.2. Las actividades descentralizadas a otras agencias o autoridades siguen los mismos estándares, guías y procedimientos.		
3.3. En el caso de descentralización, está establecido e implantado un mecanismo de intercambio de información para que la organización descentralizada reciba solicitudes o directivas de la autoridad central y a la vez pueda reportar a ésta.		
3.4 Los mecanismos permiten la cooperación y la colaboración apropiada entre las organizaciones descentralizadas.		
4. Procedimientos internos	Respuesta, con los respectivos soportes	Sugerencias
4.1. La información externa (fuentes de información y materiales de referencia) para la toma de decisiones sobre reacciones adversas a medicamentos y el monitoreo de la seguridad está fácilmente disponible.		
4.2. Existen procedimientos documentados en la autoridad regulatoria nacional para registrar y evaluar los reportes diarios de reacciones adversas.		

FARMACOVIGILANCIA

<p>4.3. Existen procedimientos documentados en la autoridad regulatoria nacional para analizar las tendencias de seguridad para la detección de señales.</p>		
<p>4.4. Se ha establecido un sistema para la priorización de las señales de seguridad de acuerdo con el efecto en la salud pública, y para demostrar que los problemas de alto riesgo se investigan inmediatamente o en una primera instancia.</p>		
<p>4.5. Se ha establecido un sistema de seguimiento interno (legal o no) para seguir los plazos programados en el proceso.</p>		
<p>4.6. La falta de eficacia debida a medicamentos bajo sospecha de ser falsificados se prevé durante el proceso de evaluación.</p>		
<p>4.7. Hay procedimientos documentados para la toma de decisiones y para definir las acciones recomendadas que han de adoptar la autoridad regulatoria nacional, el fabricante u otros interesados directos.</p>		

## FARMACOVIGILANCIA

<p>4.8. La autoridad reguladora nacional organiza regularmente campañas para promover la adhesión a la vigilancia.</p>		
<p>4.9. Los consumidores están involucrados en el programa de monitoreo de la seguridad.</p>		
<p><b>5. Recursos humanos y otros</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Respuesta, con los respectivos soportes</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Sugerencias</b></p>
<p>5.1. Existe personal idóneo (por su educación, experiencia y capacitación) para llevar a cabo las actividades de monitoreo de seguridad.</p>		
<p>5.2. Se han adoptado medidas de control de calidad documentadas como la revisión por pares.</p>		
<p>5.3. Hay expertos externos que participan en la evaluación de la información sobre seguridad transmitida mediante la red de vigilancia.</p>		
<p>5.4. Existe un comité consultivo de expertos que participa en la revisión de la información sobre seguridad transmitida mediante la red de vigilancia.</p>		

FARMACOVIGILANCIA		
6. Registros y resultados	Respuesta, con los respectivos soportes	Sugerencias
6.1. La información sobre seguridad recolectada se utiliza para adoptar o modificar decisiones reguladoras sobre autorizaciones de comercialización originales (agregando información, restringiendo el uso, retirando productos, etc.).		
6.2. La autoridad regulatoria nacional mantiene la información/base de datos sobre eventos de seguridad reportados y las acciones tomadas. La terminología utilizada es la recomendada por la OMS.		
6.3. La autoridad regulatoria nacional mantiene un expediente de cada reacción adversa a los medicamentos con la documentación comprobatoria.		
6.4. La base de datos permite a la autoridad regulatoria nacional evaluar e interpretar las señales de seguridad (cálculo de tasa de incidencia, evaluación de causalidad).		
7. Disponibilidad de la información	Respuesta, con los respectivos soportes	Sugerencias
7.1. La información sobre las reacciones adversas a los medicamentos y sobre las medidas adoptadas respecto del monitoreo de la seguridad se comunican al público, incluso el aviso sobre seguridad.		

---

## GUÍA DE APLICACIÓN DE INDICADORES

**Orientación práctica para conducir una revisión de sistemas reguladores de medicamentos.** (Basada en la herramienta de recaudación de datos OMS para las revisiones de sistemas reguladores de medicamentos.) Documento de trabajo adaptado a los requerimientos del Proyecto de Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia, de la OPS. Documento base: *Practical guidance for conducting a review* (basado en la *WHO data collection tool for the review of drug regulatory systems*).

### Farmacovigilancia

#### Objetivos:

- evaluar la estructura de la organización para recolectar información;
- evaluar la seguridad de los productos farmacéuticos y adoptar las decisiones que correspondan.

El principal objetivo de esta guía anexa es evaluar la vigilancia de las reacciones adversas como indicadores de la seguridad de los medicamentos. Para ello debe establecerse un sistema eficaz de notificación. A las autoridades nacionales reguladoras se les recomienda recopilar, analizar y evaluar la información sobre las reacciones adversas a los medicamentos notificadas, y adoptar las decisiones pertinentes.

El alcance y la extensión de la farmacovigilancia deben estar claramente definidos en la legislación, las regulaciones y las directivas a seguir. Se constituirá un comité consultivo encargado de supervisar a los responsables de revisar los informes sobre reacciones adversas.

Compete a los gobiernos nacionales asignar los recursos que permitan establecer su propio mecanismo de notificación de reacciones adversas y desplegar la capacidad reguladora de utilizar la información recopilada. Fijarán luego los requisitos iniciales de los informes en función de la estructura organizativa habilitada, previendo la eventual ampliación de esos requisitos de notificación para instaurar un procedimiento de registro formal cuando se desarrolle una estructura más sofisticada.

La vinculación con organismos internacionales y autoridades reguladoras de otros países es indispensable para adquirir, compartir e intercambiar información pertinente sobre seguridad de los medicamentos, y para fundamentar la toma de decisiones sobre las medidas más apropiadas.

La propia autoridad reguladora u otro organismo bajo su dependencia deben llevar a cabo programas de entrenamiento para promover la farmacovigilancia entre los profesionales de la salud.

### A. BASES LEGALES

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si se han promulgado regulaciones apropiadas.

La legislación debe contemplar sanciones adecuadas y proporcionales, multas y procesamiento judicial ante la violación de la legislación vigente.

### B. DIRECTRICES

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para los diferentes tipos de agentes y entidades intervinientes, y determinar si se adecuan a la legislación y las reglamentaciones vigentes. Cuando intervienen distintas organizaciones, deben precisarse las funciones y responsabilidades de cada una. Se comprobará asimismo si hay coherencia con las orientaciones de la OPS/OMS, y se señalará cualquier diferencia observada.

### C. ORGANIZACIÓN Y ESTRUCTURA

Los evaluadores deben definir: la estructura organizativa que llevará a cabo la función reguladora; las características de la función (delegada o descentralizada); y en particular, el nivel operativo (central, regional o local). Si distintas organizaciones actúan en diferentes niveles del Estado, los evaluadores deben revisar el nexo entre ellas y, en particular, las modalidades con que se ha establecido y se administra el intercambio de información.

---

Para determinar el nivel de farmacovigilancia en lo que respecta a los indicadores de sistemas de atención de salud, los evaluadores pueden recurrir al total de contactos dentro del país y al número total de reacciones adversas notificadas.

#### **D. PROCEDIMIENTOS INTERNOS**

Los evaluadores deben revisar los procedimientos teniendo en cuenta los resultados esperados, su nivel de detalle y conveniencia en relación con la capacitación ofrecida, y las medidas aplicadas para verificar las actividades descritas; en particular, su coherencia con la orientación, las regulaciones y la legislación vigentes. En el contexto de la farmacovigilancia, prestarán atención especial a las demoras incurridas por los fabricantes y los plazos por ellos aplicados, así como por los niveles administrativos, intermedios y centrales, para transmitir, investigar y evaluar la información. Asimismo, evaluar en qué medida la inspectoría interviene en el control de las prácticas de farmacovigilancia, y en particular, si realmente se cumplen las inspecciones. Los siguientes indicadores pueden usarse para medir el nivel de vigilancia por la autoridad regulatoria nacional:

- Número de establecimientos inspeccionados con fines de farmacovigilancia en el año de referencia.
- Promedio de días requeridos por establecimiento para la inspección en el terreno.

#### **E. RECURSOS HUMANOS Y OTROS**

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en aspectos cuantitativos y cualitativos. En el aspecto cuantitativo, los evaluadores podrán usar los siguientes indicadores a fin de determinar si se están empleando los recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Carga de trabajo para las funciones realizadas con los siguientes indicadores: número de reacciones adversas notificadas e informes periódicos revisados.
- Cantidad de personal científico participante.
- Trabajo acumulado o atrasos generados (carga de trabajo comparada con el número de decisiones tomadas).
- Cantidad de investigaciones realizadas.
- Total de cartas de advertencia o notificaciones de seguridad generadas.
- Promedio de días requeridos por la autoridad reguladora nacional para adoptar una decisión.

Los evaluadores deben revisar si el personal que interviene en los procesos de vigilancia es plenamente competente, en particular con respecto a las siguientes áreas:

- Toxicología experimental.
- Estudios en animales.
- Pruebas *in vitro*.
- Farmacología clínica.
- Farmacoepidemiología.
- Utilización de medicamentos.
- Estadísticas y epidemiología.

Si en el proceso regulador participan expertos externos o un comité técnico asesor, los evaluadores deben referirse a las preguntas aplicables en el Capítulo 3.8 del documento original, que no se reproduce aquí completamente.

#### **F. REGISTROS Y RESULTADOS**

Los evaluadores deben revisar cómo se administra la información recogida durante los procesos de registro y clasificación de las notificaciones, y qué clase de información se registra y archiva en el organismo de farmacovigilancia.

Al revisar los procedimientos internos de la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los objetivos internos, la planificación a futuro y los plazos proyectados



---

deben estar avalados por la evidencia revisada. También han de verificar si los resultados de este proceso se usarán como insumos para los procedimientos conexos, tales como la autorización de comercialización o las inspecciones reguladoras.

#### **G. DISPONIBILIDAD DE LA INFORMACIÓN**

Los evaluadores deben revisar la información que está públicamente disponible, si los medios usados (página electrónica, boletín oficial u otro boletín de la autoridad regulatoria nacional) son apropiados, y si la información se mantiene y actualiza en forma regular.

Evidencia documental para estudio:

- Reglamentos, leyes, decretos.
- Procedimientos internos y registros.
- Formato de las notificaciones inicial y subsiguientes sobre reacciones adversas.
- Formato para intercambio de información con otras autoridades reguladoras nacionales y la OMS.
- Lista de personal y sus calificaciones.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

World Health Organization. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Geneva: WHO; 2002.

The Uppsala Monitoring Centre/World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. The Uppsala Monitoring Centre; 2000.

World Health Organization. The importance of pharmacovigilance-safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; 2002.

World Health Organization. The safety of medicines in public health programs: Pharmacovigilance an essential tool. Geneva: WHO; 2006.

Consumer reporting of adverse drug reactions. WHO drug information. 2000;14(4).

World Health Organization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva: WHO; 2004.

## ANEXO II. MODELO DE TARJETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

Datos del paciente (para evitar la duplicación de notificaciones, se necesitan al menos las iniciales de su nombre y apellido)

Nombre iniciales		Edad		Peso		Altura		Sexo		Hospitalizado (Sí-No)	
---------------------	--	------	--	------	--	--------	--	------	--	--------------------------	--

Los datos del paciente serán tratados en forma confidencial en todos los casos

Breve descripción del evento adverso	
--------------------------------------	--

Breve descripción del cuadro clínico del paciente	
---	--

Exámenes complementarios pertinentes (con fechas)	
---	--

Condiciones médicas pertinentes	
---------------------------------	--

Medicamento o fármacos (poner en primer lugar el agente sospechado)

Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis diaria	Vía	Comienzo (fecha)	Final (fecha)	Objetivo terapéutico	No. de dosis recibidas

Resultado:

Recuperado	<input type="checkbox"/>	¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechoso causó la disminución o desaparición del evento adverso?	Sí	No
Recuperado con secuelas	<input type="checkbox"/>	¿La reexposición al fármaco generó la misma reacción adversa o una reacción similar?		
No recuperado	<input type="checkbox"/>	<p>Fecha de comienzo del evento: ____ / ____ / ____</p> <p>Fecha de esta notificación: ____ / ____ / ____</p>		
Desconocido	<input type="checkbox"/>			
Requirió o prolongó la hospitalización	<input type="checkbox"/>			
Malformación	<input type="checkbox"/>			
Riesgo de vida	<input type="checkbox"/>			
Mortal (fecha)	<input type="checkbox"/>			

Estos datos son confidenciales (solo se usarán para ulteriores comunicaciones con los notificadores)

Nombre o iniciales del notificador			
Lugar de trabajo			
Profesión		Dirección	
Teléfono o fax		Correo electrónico	
Ciudad	Provincia o estado	Código postal	

## INSTRUCCIONES PARA LLENAR LA FICHA DE FARMACOVIGILANCIA

**Nombre del paciente:** se pueden indicar solo las iniciales.

**Peso:** en kilogramos. En los niños, considerar dos decimales.

**Altura:** en metros y centímetros. Este dato tiene importancia cuando se trata de menores o en la aplicación de medicamentos oncológicos.

**Edad:** en años. Si los afectados son menores de 2 años, la edad se indicará en meses, y se añadirá la fecha de nacimiento. Cuando se trata de malformaciones congénitas, señalar la edad y sexo del niño en el momento de la detección. Agregar la edad de la madre.

**Sexo:** utilizar la letra F para el sexo femenino y la letra M para el masculino.

**Descripción del cuadro clínico:** mencionar la enfermedad de base y toda condición médica previa de importancia.

**Descripción del evento adverso:** indicar los signos y síntomas del episodio que motivó la notificación, aunque se trate de una reacción adversa conocida.

---

En caso de tratarse de malformaciones congénitas, consignar el momento del embarazo en que se administró el medicamento investigado.

Si se detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe ser registrada como evento adverso.

En los casos de falla terapéutica es importante incluir más datos del medicamento (como marca comercial, número de lote y fecha de vencimiento).

**Medicamento o fármaco:** señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico (denominación común internacional) y comercial.

Notificar todos los demás fármacos administrados al paciente, incluidos los de automedicación.

*Nota:* Se han de considerar medicamentos las vacunas, los medicamentos de venta libre y publicitados masivamente, 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:** una vez advertida la reacción, ¿cuál fue el resultado final? Marcar con una cruz las distintas situaciones.

Señalar si la reexposición al fármaco causó la misma reacción adversa, o una reacción similar.

Los efectos adversos motivados por elementos de tecnología (catéteres y otros) deben ser comunicados.

**Datos del profesional notificador:** pueden ser solo sus iniciales y los datos indispensables para comunicarse con él y hacerle alguna consulta, de ser necesario.

*Nota:* el formato anterior corresponde a un modelo de notificación de eventos adversos. Por lo tanto, no se pretende imponer un único modelo, sino indicar los principales datos que ha de incluir el informe.



## ANEXO III. ALGORITMO DE NARANJO Y SUS COLABORADORES Y ALGORITMO DE CAUSALIDAD, DE LA ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FDA)

### ALGORITMO DE NARANJO

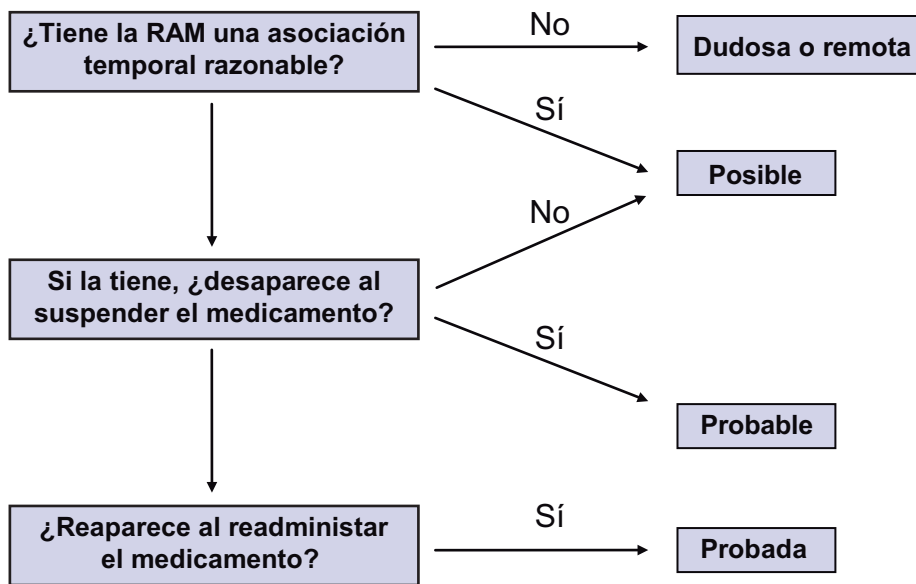
	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un 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>PUNTUACIÓN TOTAL</b>				

*Fuente:* Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Puntuación: *Definida:* 9 ó más puntos. *Probable:* 5 a 8 puntos. *Posible:* 1 a 4 puntos. *Dudosa:* 0 ó inferior.



## ALGORITMO DE CAUSALIDAD DE LA FDA



## ANEXO IV. RESUMEN DE RESPONSABILIDADES EN FARMACOVIGILANCIA

<i>Pacientes, público</i>	<p>Cumplir con el tratamiento prescrito y notificar los eventos adversos a los profesionales de la salud y otros trabajadores sanitarios con quienes se hallen en contacto.</p>
<i>Profesionales de la salud</i>	<p>Diagnosticar los eventos adversos.</p> <p>Manejar los eventos adversos.</p> <p>Remitir a los pacientes con eventos adversos graves y muy graves a los hospitales de cabecera para su manejo e investigación.</p> <p>Realizar una evaluación de causalidad básica.</p> <p>Notificar toda sospecha de reacción adversa grave o inesperada u otros problemas relacionados con el uso de medicamentos.</p> <p>Enviar dicha información lo más pronto posible al centro local o nacional correspondiente, mediante la tarjeta amarilla.</p> <p>Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos,</p> <p>Cooperar con los responsables técnicos del sistema nacional de farmacovigilancia.</p> <p>Mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen, o administren.</p> <p>Educación de los pacientes.</p> <p>Prevenir errores.</p> <p>Promover el uso racional de medicamentos.</p> <p>Seguir los tratamientos guía.</p> <p>Comunicarse con los pacientes y el público.</p> <p>Asistir a reuniones para recibir información del centro de farmacovigilancia que corresponda.</p> <p>Adoptar las medidas que indique el centro local de farmacovigilancia.</p>
Hospitales y otros centros de internación	<p>Distribuir los formularios de notificación a todos los profesionales sanitarios del hospital.</p> <p>Recibir, valorar y procesar las notificaciones de sospecha de reacciones adversas enviadas por los profesionales del hospital.</p> <p>Complementar con el notificador la información necesaria que no haya estado inicialmente disponible.</p> <p>Identificar las notificaciones válidas y enviarlas al centro coordinador.</p> <p>Enviar al centro coordinador antes de las 24 horas la información sobre los casos graves o mortales ocurridos en el hospital.</p> <p>Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.</p> <p>Revisar y depurar las notificaciones recibidas para evitar duplicaciones.</p> <p>Profundizar y revisar la literatura científica disponible. Proponer y desarrollar estudios farmacoepidemiológicos en su hospital, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos.</p> <p>Dar respuesta a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por los profesionales del hospital.</p> <p>Promover programas de formación de los profesionales y técnicos de la salud del hospital en materia de farmacovigilancia y farmacoepidemiología, y participar activamente en ellos.</p> <p>Respetar las normas y procedimientos establecidos por la autoridad nacional de salud del país.</p> <p>Brindar retroalimentación a los notificadores.</p>

*Centros locales de farmacovigilancia*

Liderar el equipo de farmacovigilancia de su región.  
Implementar, desarrollar y potenciar las notificaciones en su ámbito territorial.  
Recibir, evaluar y procesar las notificaciones en su ámbito territorial.  
Enviar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves al centro coordinador del sistema nacional de farmacovigilancia en el plazo máximo de 10 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 de las notificaciones a los profesionales en tiempo y forma, y estimular su participación.  
Archivar y custodiar 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 y al responsable del sistema nacional de farmacovigilancia.  
Evaluar la relación de causalidad.  
Tomar las decisiones sobre el medicamento en el ámbito local.  
Tomar la decisión según aconsejó el comité de expertos de seguridad.  
Entrenar y supervisar los equipos de salud y los centros locales.

*Centro nacional de farmacovigilancia*

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.  
Verificar que toda notificación de sospecha de reacciones adversas graves sucedidas 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 sobre reacciones adversas ocurridas.  
Velar por que los datos de las notificaciones recogidas se ajusten a lo establecido en las buenas prácticas de farmacovigilancia.  
Establecer contactos con centros nacionales de farmacovigilancia de otros países.  
Actuar como centro nacional de referencia en el Sistema Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.  
Informar a los comités terapéuticos y a todos los organismos competentes acerca de las medidas urgentes relacionadas con problemas de seguridad de los medicamentos.  
Realizar estudios destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos.  
Promover la información y formación en farmacovigilancia en todos los servicios de salud del país.  
Instrumentar la devolución de los resultados de las notificaciones a los notificadores (profesionales sanitarios), ya que son los pilares del sistema de notificación.

<p><i>Comité de expertos</i></p>	<p>Evaluar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos y emitir recomendaciones cuando sea necesario.</p> <p>Proponer estudios e investigaciones en materia de farmacovigilancia.</p> <p>Colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del sistema de farmacovigilancia en la evaluación de estudios posteriores a la autorización.</p> <p>Prestar asesoramiento técnico.</p>
<p><i>Laboratorio farmacéutico</i></p>	<p>Informar toda sospecha de reacción adversa grave recibida de un profesional sanitario.</p> <p>Llevar registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas.</p> <p>Designar a un profesional calificado como responsable de las tareas de farmacovigilancia, con dedicación de tiempo completo.</p> <p>Proponer modificaciones en la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.</p> <p>Garantizar un sistema de archivo que permita conservar la documentación.</p> <p>Establecer un programa de auditorías.</p>
<p>Autoridad reguladora nacional</p>	<p>Desarrollar políticas nacionales y planes de acción.</p> <p>Crear un sistema nacional de farmacovigilancia.</p> <p>Designar y crear un centro oficial coordinador.</p> <p>Notificar y gestionar las sospechas de reacciones adversas.</p> <p>Elaborar y revisar informes periódicos de seguridad.</p> <p>Realizar la evaluación continua de la relación beneficio/riesgo durante el período posterior a la autorización de los medicamentos.</p> <p>Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales o alertas.</p> <p>Supervisar los estudios de seguridad posteriores a la autorización.</p> <p>Llevar a cabo la revisión periódica de la literatura científica sobre reacciones adversas espontáneas a los medicamentos autorizados.</p> <p>Cooperar con los centros de farmacovigilancia en temas de seguridad de medicamentos.</p> <p>Verificar que los laboratorios farmacéuticos cuenten con programas de seguimiento de los medicamentos.</p> <p>Controlar las actividades de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos.</p> <p>Inspeccionar el cumplimiento de las buenas prácticas de farmacovigilancia por los laboratorios farmacéuticos.</p>



ISBN 978-92-75-33160-6



9 789275 331606