



**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

# **Instructivo de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas**



**CONTENIDO**

	Página
I. PROPÓSITO Y OBJETIVOS	3
II. INTRODUCCIÓN	3
III. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PREVIO A LA COMERCIALIZACIÓN	6
IV.	
V. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS	6
VI. VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN	9
SISTEMAS Y ESTUDIOS NO EXPERIMENTALES	
• Sistema de Notificación espontánea	
• Sistema de Vigilancia Hospitalaria	
• Estudios Epidemiológicos	
SISTEMAS Y ESTUDIOS EXPERIMENTALES	
• Estudios Clínicos	
VII. EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD	13
VIII. VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN: ACCIONES CORRECTIVAS	18
IX. BIBLIOGRAFÍA	19
ANEXO I. GLOSARIO	



# Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

## PROPÓSITO Y OBJETIVOS

### • PROPÓSITO

Este documento proporciona al personal de salud de la Institución, la información básica sobre la evaluación de la seguridad de los medicamentos y aspectos relacionados con el Programa de Farmacovigilancia del Instituto.

### • OBJETIVOS

- Describir la importancia de las reacciones adversas a los medicamentos en los sistemas de salud.
- Proporcionar los principios teóricos para la evaluación de la seguridad de los medicamentos.
- Dar a conocer las diferentes técnicas para vigilar, evaluar y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos, con mayor énfasis en el ámbito hospitalario
- Dar a conocer los instrumentos y procedimientos para los procesos de notificación y evaluación de una reacción adversa a un medicamento.
- Promover la participación activa en el Programa de Farmacovigilancia.

## I. INTRODUCCIÓN

La posibilidad de usar una gran variedad de medicamentos nuevos ha modificado el ejercicio de la medicina y aunque esto ha podido ser beneficioso, también es necesario tener presente que la potencia de los medicamentos modernos y la imposibilidad de conocer todos sus efectos, hasta que no se cuente con una experiencia prolongada de su uso, exige una redoblada actitud de vigilancia y la conformación de un sistema organizado que permita detectar cuanto antes sus posibles efectos adversos o tóxicos.

Las reacciones adversas a medicamentos son causa importante de morbilidad y mortalidad. Se estima que en los Estados Unidos causan aproximadamente más de 100,000 muertes por año<sup>1</sup>. Se hace necesario que en el Instituto se conozcan con precisión los problemas de salud que se originan por el uso de los medicamentos, representando una responsabilidad compartida entre las autoridades, profesionales de la salud, Instituciones de Salud y empresas farmacéuticas; asimismo, el supervisar y evaluar permanentemente los medicamentos que se comercializan y utilizan, debido a que se pueden presentar efectos adversos, incluso no descritos, dada la diversidad genética, geográfica, dietética, cultural que existe en el país, los posibles cambios en la manufactura y almacenamiento de los productos farmacéuticos.

---

<sup>1</sup> Lazarau J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. 1998. JAMA; 279:1200-5



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

### II. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PREVIO A LA COMERCIALIZACIÓN

La presencia de un medicamento en el mercado, va precedida de pruebas que dan información sobre su seguridad y eficacia de forma limitada, ya que no pueden ensayarse en un número de pacientes tan grande, ni en las condiciones reales que se darán con su consumo generalizado. Básicamente, un nuevo medicamento tendría la siguiente evaluación antes de ser comercializado:

#### Estudios en animales (Pruebas Pre-clínicas)

- Toxicidad aguda y crónica: Se conducen estudios por períodos de tiempo diferentes, desde 14 días hasta más de un año, en dos o más especies de animales de ensayo.
- Mutagenicidad y carcinogenicidad: Una serie de pruebas de mutagenicidad evalúan la posibilidad de problemas genéticos; las pruebas se realizan por lo menos, en dos especies animales durante un período de dos años. Esta prueba se realiza si el medicamento va a ser de uso crónico.
- Teratogenicidad: Las pruebas se realizan en especies de animales para evaluar su capacidad de reproducirse y tener una descendencia libre de defectos de nacimiento; también se ensaya extensivamente la capacidad de los descendientes para crecer y reproducirse normalmente.

#### Estudios en seres humanos (Pruebas Clínicas)

Estudio de los efectos de los medicamentos en seres humanos bajo pruebas rigurosamente controladas. La mayoría de pruebas clínicas evaluarán la seguridad. El número de pruebas clínicas realizadas antes de que un medicamento sea aprobado alcanza un promedio de 68; el número promedio de pacientes participantes en estas pruebas es de aproximadamente 4,000.

- Fase I: Estudio en el que investiga una nueva droga o tratamiento en un grupo pequeño de personas (20 - 80); se determina un rango seguro de dosis y se evalúa por primera vez la seguridad, al identificar los efectos adversos.
- Fase II: Estudio clínico en el que la droga o el tratamiento en estudio es administrado a un grupo mayor de personas (100 a 300) para evaluar su eficacia y seguridad.
- Fase III: La droga o tratamiento es administrado a un grupo grande de personas (1,000 a 3,000) para confirmar su eficacia, monitorear sus efectos adversos, compararlo con tratamientos comúnmente utilizados y recolectar información que permitirá su uso seguro.
- Fase IV: Vigilancia posterior a la comercialización y pruebas clínicas.

Las evaluaciones de seguridad previas a la comercialización tienen dos inconvenientes significativos:

- **Subidentificación:** Frecuentemente no se identifican las reacciones adversas de baja incidencia, es decir, aquellas reacciones con una incidencia menor al 1%.



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

- **Sobreidentificación:** En muchas reacciones adversas identificadas en los estudios pre-clínicos no se ha demostrado causalidad, pero todavía están enumeradas en la literatura del producto como reacciones adversas potenciales. Esto proporciona alguna medida de protección legal para la compañía farmacéutica, pero confunde a los médicos tratantes, pues muchas de estas reacciones no han sido definitivamente probadas.

### III. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Es difícil hacer una clasificación de las reacciones adversas de los medicamentos según su mecanismo de producción porque en las consideraciones pertinentes se sobreponen elementos de mecanismo farmacocinético o farmacodinámico, tipo de lesión (anatómica, bioquímica, funcional, etc.), localización de la lesión, grupo de población afectado, etc. Una clasificación que sirve para comprender mejor los principales mecanismos de producción sería la que propone seis tipos de reacciones adversas:

#### **Sobredosis relativa**

Cuando un fármaco es administrado a las dosis habituales pero a pesar de ello, sus concentraciones son superiores a las habituales (obviamente por causas farmacocinéticas) se habla de sobredosis relativa. Un ejemplo sería la mayor incidencia de sordera en pacientes con insuficiencia renal tratados con antibióticos aminoglucósidos en comparación con pacientes con una función renal normal.

#### **Efectos colaterales**

Son los inherentes a la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. Algunos ejemplos, serían las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico asociadas al empleo de corticoides, el broncoespasmo por bloqueadores B-adrenérgicos, etc. Obsérvese que la actividad farmacológica puede dar lugar a varios efectos, algunos deseables y buscados, y otros indeseables.

#### **Efectos secundarios**

Son los debidos no a la acción farmacológica principal (que, como se acaba de ver son los efectos colaterales) sino a la consecuencia de su efecto buscado. Así por ejemplo, la acción farmacológica de una tetraciclina consiste en inhibir la síntesis bacteriana de proteínas a través de una inhibición de la fracción ribosómica 50S y el resultado de esta acción es un efecto bacteriostático: a consecuencia del efecto bacteriostático buscado con la administración de la tetraciclina, se puede alterar la flora bacteriana intestinal, con lo que se puede dar lugar a un cuadro de disbacteriosis, que sería un efecto secundario. En la práctica desde un punto de vista clínico a menudo es difícil distinguir un efecto secundario de uno colateral. En farmacología básica, la distinción suele ser más fácil.

#### **Idiosincrasia**

La idiosincrasia se define como una sensibilidad peculiar a un producto determinado, motivada por la singular estructura de algún sistema enzimático. En general se considera



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

que se trata de un fenómeno de base genética y que las respuestas idiosincráticas se deben a polimorfismo genético. Algunos ejemplos serían la anemia hemolítica por déficit en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa tras la administración de ciertos fármacos oxidantes, la apnea por succinilcolina en portadores de una colinesterasa plasmática atípica, la metahemoglobinemia por nitratos, o, de un modo más general, el incremento del riesgo de lupus eritematoso por hidralacina o por procainamida, o de las reacciones de hipersensibilidad por sulfamidas, entre los acetiladores lentos de estos fármacos y de la isoniacida, así como el mayor riesgo de broncoespasmo por timolol - incluso si se aplica en forma de gotas oculares- o de efectos extrapiramidales por haloperidol y otros neurolépticos entre los hidroxiladores lentos de la debrisoquina.

### Hipersensibilidad alérgica

Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario. Por lo tanto es necesaria la noción de contacto previo. Se trata de reacciones de intensidad claramente no relacionada con la dosis administrada.

### Tolerancia

La tolerancia es el fenómeno por el cual en caso de administración repetida, continuada o crónica de un fármaco o droga siempre a la misma dosis, disminuye progresivamente la intensidad de los efectos. También se define como aquel fenómeno por el que en administración repetida, continuada o crónica de un fármaco o droga, es necesario aumentar progresivamente la dosis para poder mantener la misma intensidad de efectos. En principio, se desarrolla para todos los efectos del fármaco, tanto los deseables como los indeseables.

Esta clasificación tiene sus inconvenientes. A pesar de que es útil para describir los principales mecanismos productores, no tiene mucha aplicabilidad clínica y epidemiológica; además, algunos efectos de importancia clínica y sanitaria, como por ejemplo la teratogenia, son difíciles de ubicar en ella.

Por eso en general en la actualidad se acepta la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson como la más adecuada. Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (**tipo A o augmented**) y las que son efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (**tipo B o bizarre**).

**Las reacciones de tipo A** serían el resultado de una acción y efecto farmacológicos exagerados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. Algunos ejemplos serían la bradicardia por bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, la hemorragia por anticoagulantes, la somnolencia por un ansiolítico o la distonía aguda por una ortopramida. Se trata de cuadros predecibles si se conocen las propiedades farmacológicas del producto administrado. Forman lo que se podría considerar como uno de los extremos del espectro de variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos, y, al igual que esta variabilidad, pueden ser debidas a causas farmacéuticas (cantidad de fármaco, velocidad de su liberación), farmacocinéticas (variaciones en la



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción) y farmacodinámicas (por variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico). Generalmente dependen de la dosis y a pesar que su incidencia y la morbilidad que producen en la comunidad es elevada, en general su letalidad es baja.

**Las reacciones de tipo B** son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales en un paciente cuyo organismo hace un tratamiento farmacocinético normal del fármaco administrado. La hipertermia maligna por anestésicos, la porfiria aguda y la enorme mayoría de las reacciones de hipersensibilidad alérgica forman parte de este grupo. En general se trata de cuadros de aparición impredecible, que no se suelen observar en las pruebas toxicológicas preclínicas con animales de experimentación. Aunque su incidencia y la morbilidad que producen es baja, su letalidad puede ser alta.

Como todas las clasificaciones, ésta también tiene sus inconvenientes. Así por ejemplo, algunas reacciones de hipersensibilidad serían en parte de esperar si se conocieran a fondo las propiedades inmunoestimulantes que pueden tener ciertos productos. Sin embargo, teóricamente cualquier reacción adversa sería totalmente de esperar si se conocieran a fondo las propiedades del fármaco administrado y los mecanismos íntimos de producción de ciertos efectos adversos. Por eso, a medida que crece el conocimiento sobre un fármaco, lo que antes se consideraba como una reacción de tipo B puede pasar a ser considerado como una reacción de tipo A. Esta sería por ejemplo la situación como reacciones tales como la discinesia tardía producida por los antipsicóticos, la depresión producida por flunaricina o las neoplasias de origen farmacológico. Obsérvese sin embargo que los criterios que mejor diferenciados están en la distinción entre reacciones de tipo A y tipo B son precisamente los epidemiológicos: así como la comprensión del mecanismo de acción puede hacer modificar el concepto de predictibilidad o de "conocimiento" de una reacción, está claro que los conceptos de incidencia y de letalidad o más en general de gravedad están más diferenciados. (Aunque no siempre administrado, así por ejemplo, la hemorragia gastrointestinal producida por antiinflamatorios no esteroides es una reacción de tipo A - predecible, relacionada con la dosis, por mecanismo conocido-, pero es potencialmente grave, con una letalidad de algo más del 2%).

Se ha propuesto que las reacciones adversas de **tipo C** serían las asociadas a tratamientos prolongados (por ejemplo, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos) y las de **tipo D** las retardadas, como, por ejemplo, la carcinogénesis o la teratogénesis.



### IV. VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

En función de la orientación general, los métodos de trabajo en el campo de la Farmacovigilancia o vigilancia post-comercialización pueden dividirse en dos grandes grupos:

#### **METODOS PASIVOS**

Aquellos en los que se espera recibir la información en forma de notificaciones espontáneas para proceder a evaluarlas.

#### **METODOS ACTIVOS**

Aquellos en los que se toma la iniciativa para obtener la información necesaria y que engloban tanto los sistemas de vigilancia intensiva como los estudios epidemiológicos.

Los ensayos clínicos y otras investigaciones anteriores a la comercialización de un medicamento se realizan en condiciones muy diferentes a las de la práctica clínica habitual. Estas limitaciones impiden que se identifiquen los efectos indeseables raros, los que aparecen tras un tratamiento prolongado o mucho tiempo después de suspenderlo y los que aparecen en subgrupos específicos de población.

No existe una estrategia única que brinde todas las respuestas necesarias con respecto a la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos, por lo que se han diseñado un conjunto de métodos complementarios entre sí.

#### **SISTEMAS Y ESTUDIOS NO EXPERIMENTALES**

- **Sistema de notificación espontánea**

Se basa en la notificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a través de una hoja o formulario, se constituyen en una fuente primaria de datos farmacoepidemiológicos y suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.

- **Sistema de vigilancia hospitalaria**

Son programas basados en la recolección detallada y sistemática de datos, de todos los efectos que puedan concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de población en el ámbito hospitalario.

#### **Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados**

Se basan en la toma de datos de pacientes hospitalizados, mediante entrevistas y protocolos estructurados. La supervisión intensiva de pacientes hospitalizados es un excelente indicador (es decir, puede generar eventualmente señales de alerta inmediata), aunque sólo para los fármacos utilizados en el hospital, y, lógicamente, no sirve para la detección de efectos adversos producidos por la exposición prolongada. Por este motivo, esta estrategia ha caído en desuso y en los últimos años la farmacovigilancia





## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

se ha centrado más en el análisis de los motivos de ingreso en relación con el uso previo de medicamentos, antes de la hospitalización.

Principales ventajas e inconvenientes de los programas de farmacovigilancia basados en la supervisión intensiva de pacientes hospitalizados.

<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tienen un valor educativo y constituyen por ellos mismos una actividad de formación de pre y post grado.</li><li>• Pueden identificar reacciones adversas no descritas.</li><li>• Detectan reacciones adversas agudas de baja frecuencia.</li><li>• Identifican poblaciones con alto riesgo de padecer determinados efectos adversos.</li><li>• Se puede aplicar un análisis de casos y controles para la confirmación y la cuantificación del riesgo.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Es necesario un número elevado de pacientes y de monitores.</li><li>• Puede haber factores de confusión como por ejemplo los relacionados con el uso y el estudio simultáneo de diferentes medicamentos.</li><li>• Sólo se incluyen los fármacos utilizados en el hospital.</li><li>• No sirven para la identificación de reacciones adversas que aparecen tras la exposición prolongada a un medicamento.</li><li>• Es difícil de valorar la eficacia de los medicamentos utilizados, lo que permitiría tener una idea más precisa de la relación beneficio/riesgo.</li></ul>

### Farmacovigilancia en servicios de urgencias

Se basan en la recolección de datos de pacientes que ingresan a los servicios hospitalarios de urgencias. Estos se consideran observatorios ideales de los problemas clínicos más graves de la atención primaria, lo que permite imaginar que las reacciones adversas más graves producidas por los medicamentos prescritos o consumidos pueden concentrarse en estos servicios. Algunos ejemplos de patologías que pueden ser objeto de estudio etiológico a nivel asistencial en donde podrían ser identificadas y evaluadas:



# Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

## Servicios médicos de Urgencias

Asma/broncoespasmo  
Aspiración pulmonar  
Edema agudo de pulmón  
Enfermedad tromboembólica  
Cuadros hemorrágicos agudos o subagudos  
Cardiopatías isquémica  
Arritmias cardíacas  
Insuficiencia cardíaca

## Servicios quirúrgicos (Urgencias o no)

Hemorragia gastrointestinal  
Perforación intestinal  
Apendicitis perforada  
Colecistitis, coledolitiasis

## Consultas de Dermatología

Síndrome de Stevens Johnson  
Necrolisis epidérmica tóxica  
Eritema multiforme  
Angioedema  
Urticaria  
Otras erupciones cutáneas

## Servicios de Traumatología

Accidentes de tráfico  
Fractura de cuello de fémur  
Otras fracturas

## Servicios de Neurología

Parkinsonismo  
Reacciones de distonía aguda  
Otros cuadros extrapiramidales  
Polineuritis  
Inestabilidad, vértigo  
Migraña  
Convulsiones  
Meningitis aséptica

## Servicios de Hematología

Anemia aplásica  
Agranulocitosis, leucopenia  
Trombocitopenia  
Leucemias linfoides y mieloides  
Anemia hemolítica  
Anemia ferropénica

## Servicios de Nefrología

Insuficiencia renal crónica  
Necrosis papilar  
Litiasis renal  
Tumores de vías urinarias

## Medicina Interna, Medicina General y otros

Fiebre, fatiga  
Hipertensión  
Ginecomastia  
Aumento de peso, edemas  
Alteraciones tiroideas  
Esterilidad masculina o femenina  
Impotencia  
Disminución de la libido  
Confusión  
Trastornos del sueño  
Depresión  
Ansiedad  
Hepatitis agudas y crónicas  
Fibrosis hepáticas  
Neoplasias hepáticas

## Servicios de Otorrinolaringología

Sordera y otros síntomas de ototoxicidad  
Anosmia  
Edema de laringe, laringoespasma

## Servicios de Oftalmología

Glaucoma, cataratas, retinopatías  
Miopatías, daltonismo

## Servicios de Ginecología

Cáncer de cuello uterino  
Cáncer de útero  
Cáncer de ovario  
Cáncer de mama  
Esterilidad femenina o masculina  
Enfermedad inflamatoria pélvica  
Endometriosis

## Servicios de Perinatología

Malformaciones congénitas  
Distrés respiratorio  
Cuadros Neurológicos, cardiovasculares, etc.  
Edema, anasarca  
Urgencia hipertensiva  
Reacciones psicóticas agudas  
Ataques de gota  
Hipo e hiperglucemia  
Insuficiencia renal o hepática aguda  
Trastornos hidroelectrolíticos  
Náuseas, vómitos, diarrea, disfagia  
Úlcera péptica, íleo paralítico

## Servicio de Reumatología

Artritis, artralgiás, mialgiás  
Destrucción de cartílagos articulares  
Aplastamiento vertebral

## Servicios de Oncología

Cualquier tipo de tumor

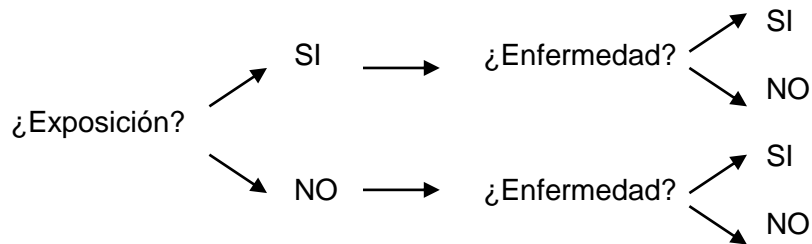


**Estudios epidemiológicos**

Permite establecer o confirmar la asociación entre la administración de un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o efecto grave, trabajando en amplios grupos de población.

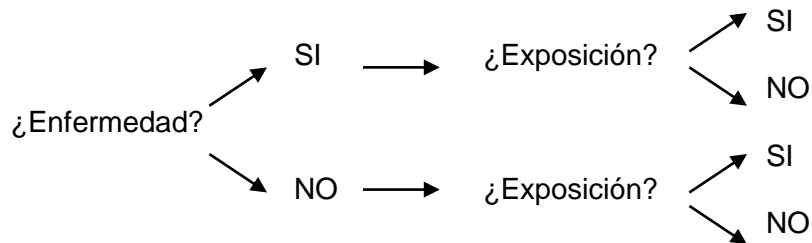
**Estudios de Cohortes**

Denominados también prospectivos, porque parten de la exposición y a partir de ella se estudia la aparición subsiguiente de enfermedades u otros acontecimientos. En un estudio de cohortes se estudia un medicamento o grupo de medicamentos y varias enfermedades o acontecimientos.



**Estudios de Casos y Controles**

También llamados retrospectivos, porque parten de la enfermedad y a partir de ella se estudia la exposición previa a diversos factores. En un estudio de casos y controles se estudia una enfermedad o grupo de enfermedades análogas y varios factores de riesgo.



Comparación de características	
Casos y controles	Cohortes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En general son breves, relativamente económicos y de fácil realización.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En general duran mucho tiempo, tienen un coste elevado y su organización es compleja.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden ser el único método para el estudio etiológico de patologías raras.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalmente son útiles solo para el estudio etiológico de patologías relativamente comunes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite recoger información específica y detallada sobre cada individuo incluido en el estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El tamaño de la muestra impide recoger datos muy detallados sobre cada participante.</li> </ul>



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

<ul style="list-style-type: none"><li>• Por definición estudia sólo una patología o grupo de patologías.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Permite estudiar varias patologías al mismo tiempo.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Está especialmente sujeto a sesgos de información y de selección de los casos y de los controles.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• En general están menos sujetos a sesgos; los más importantes son los de selección, entremezcla de las cohortes y recolección de información.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• En general es más fácil identificar, evitar y corregir los sesgos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• En general es más difícil identificar y corregir los sesgos.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• No permite estudiar las variables susceptibles de ser alteradas por la propia patología en estudio (por ejemplo "estado hormona" en caso de cáncer de mama).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Permiten estudiar variables susceptibles de ser alteradas por la propia patología en estudio.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Desde un punto de vista estadístico es el método ideal para el estudio de patologías raras en relación con fármacos que tienen una elevada prevalencia de uso.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desde un punto de vista estadístico son el método ideal para el estudio de patologías frecuentes en relación con fármacos que tienen una prevalencia de uso baja.</li></ul>

### SISTEMAS Y ESTUDIOS EXPERIMENTALES

- **Ensayos clínicos**

Se refieren a los ensayos clínicos realizados después de aprobar un medicamento. Están diseñados especialmente para determinar la eficacia y los nuevos conocimientos sobre la inocuidad de un medicamento en poblaciones especiales (niños, ancianos, mujeres embarazadas). También son útiles para re-evaluar o revisar un medicamento después de haber sido aprobado o cuando se sospecha de reacciones adversas de baja frecuencia que deben ser evaluadas a largo plazo.

### VII. EVALUACION DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD

Las reacciones adversas producidas por medicamentos suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable de la enfermedad o del síntoma "espontáneo". En general se tiende más a incluir la posibilidad de efecto indeseable en el diagnóstico diferencial de un paciente cuando el acontecimiento clínico adverso aparece inmediatamente después de la administración de un medicamento, cuando hay manifestaciones de hipersensibilidad (Ej. un cuadro de anafilaxia) o bien cuando se afectan determinados aparatos o sistemas (Ej. cuadros dermatológicos o hematológicos). Sin embargo, el médico tiene poca tendencia a pensar en la posibilidad de efecto indeseable cuando observa una ictericia, síntomas de insuficiencia renal, una reacción psicótica o un síndrome meníngeo.

Esta inespecificidad del cuadro clínico viene a sumarse a otros factores que contribuyen a dificultar el diagnóstico de reacción adversa: el prescriptor tiene poca tendencia a admitir que un producto que ha sido administrado para obtener una mejoría clínica haya podido



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

producir un efecto contrario; a menudo la gravedad de la reacción no tiene relación con la dosis administrada; a veces la reacción aparece tras un largo período de tratamiento; en ocasiones transcurre un prolongado "periodo de latencia" entre la suspensión de la administración del medicamento y la aparición de los primeros síntomas clínicos de la reacción; los medicamentos tomados por el paciente pueden haber sido varios, sobre todo en países en los que abundan las combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos; los mismos excipientes pueden ser la causa de la reacción etc.

A pesar de la dificultad de reconocer como tal una reacción adversa producida por un medicamento, no hay duda de que su diagnóstico e incluso las posibilidades de prevenirla mejoran si el prescriptor conoce bien el medicamento administrado. Por otra parte, el médico debe pensar siempre en la posible etiología farmacológica ante cualquier cuadro; éste es el único modo de mejorar el reconocimiento clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos.

El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de una relación de causalidad entre el medicamento tomado (o uno de los medicamentos tomados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso. Esto no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos.

Por este motivo se han propuesto diversos algoritmos o tablas de decisión, en los que se incluye una serie de preguntas cerradas, que generalmente deben responderse de forma dicotómica, en **SI** o **NO**. La aplicación de algoritmos se ha mostrado útil para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo Centro de farmacovigilancia y de diferentes organismos nacionales o regionales, cuando deben intercambiar información.

Factores que aumentan la credibilidad de las asociaciones de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos:

- A.** Secuencia temporal adecuada
- B.** Excepcionalidad de la asociación
- C.** Exposición / retirada
- D.** Plausibilidad biológica
- E.** Ausencia de otros factores
- F.** Enfermedades asociadas
- G.** Sintomatología "atípica"
- H.** Otras exposiciones
- I.** Observación similar por otro grupo



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

### ALGORITMO DE DECISIÓN DIAGNÓSTICA (Ref. Sistema Español de Farmacovigilancia)

#### A. Secuencia temporal

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

1. Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.  
COMPATIBLE (+2)
2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis.  
COMPATIBLE PERO NO COHERENTE (+1)
3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.  
NO HAY INFORMACION (0)
4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej, una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.  
INCOMPATIBLE (-1)
5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración.  
REACCIÓN APARECE DESPUÉS DEL RETIRO DEL MEDICAMENTO (+2)

#### B. Conocimiento previo

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecida y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED, Ficha Técnica y prospecto



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.

REACCIÓN BIEN CONOCIDA (+2)

2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento.  
REACCIÓN CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES (+1)

3. Relación medicamento-reacción no conocida.  
REACCIÓN DESCONOCIDA (0)

4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción.  
EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACIÓN (-1)

### C. Efecto del retiro del medicamento

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.  
LA REACCIÓN MEJORA (+2)

2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver puntuación 6).  
LA REACCIÓN NO MEJORA (-2)

3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.  
NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA REACCIÓN NO MEJORA (+1)

4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia (ver puntuación 7).  
NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA REACCIÓN MEJORA (-2)

5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento.  
NO HAY INFORMACIÓN (0)

6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación.  
REACCIÓN MORTAL O IRREVERSIBLE (0)

7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.  
NO SE RETIRA, REACCIÓN MEJORA POR TOLERANCIA (+1)

8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.  
NO SE RETIRA, REACCIÓN MEJORA POR TRATAMIENTO (+1)



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

### D. Efecto de reexposición al medicamento sospechoso

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.  
POSITIVA: APARECE LA REACCIÓN (+3)
2. Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable.  
NEGATIVA: NO APARECE LA REACCIÓN (-1)
3. No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto.  
NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE (0)
4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.  
REACCIÓN MORTAL O IRREVERSIBLE (0)
5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado.  
REACCIÓN PREVIA SIMILAR (+1)

### E. Existencia de causas alternativas

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.  
EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL (-3)
2. La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento.  
EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL (-1)
3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar.  
NO HAY INFORMACIÓN PARA UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (0)
4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.  
INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR LA ALTERNATIVA (+1)

### F. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad (+1)

### G. Exploraciones complementarias. (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.) (+1)

### H. Gravedad





## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

1. **NO SERIO:** Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
2. **SERIO:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
3. **GRAVE:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

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

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

No Clasificada	Falta
Improbable	$\leq 0$
Condiciona	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	$\geq 8$

### VIII. VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN: ACCIONES CORRECTIVAS

Los sistemas de observación actualmente en uso obtienen inevitablemente nueva e importante información sobre la seguridad de los medicamentos y las reacciones adversas a los mismos. Esta información se coloca en una base de datos y es analizada por los fabricantes u organismos de control. Cuando es claro que se ha detectado un nuevo punto de inquietud respecto a la seguridad, se toma la acción apropiada. La respuesta usualmente es en tres formas:

- **Cartas:** Estas se envían a los médicos y farmacéuticos describiendo determinada preocupación sobre un medicamento en particular. La carta puede proporcionar los datos específicos sobre la nueva preocupación de seguridad y la forma en que esta podría afectar a los pacientes que actualmente toman el medicamento y en futuras prescripciones. Podría ser solamente una advertencia sobre los posibles riesgos de seguridad que han sido detectados y podría recomendar una vigilancia continua en la prescripción y dispensación del medicamento.



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

- Revisión del inserto en el empaque: Cuando las observaciones sobre seguridad se vuelven significativas, se hace necesario que los fabricantes vuelvan a etiquetar el producto. Esto requiere el modificar la etiqueta oficial y cambiar el inserto en el paquete de forma que refleje la nueva observación sobre seguridad. Generalmente, los funcionarios de control aprueban el cambio.
- Retiro del medicamento: Los sistemas de vigilancia tienen el propósito de monitorizar la seguridad de los medicamentos. Es responsabilidad de los fabricantes y de los organismos de control el monitorizar y evaluar los informes de observación posteriores a la comercialización. Cuando se exceden los límites aceptables de incidencia de reacciones adversas (o asuntos de calidad) y el riesgo de efectos secundarios excede los beneficios, entonces puede ser necesario retirar el medicamento del mercado. Los retiros de medicamentos pueden ser voluntarios o impuestos por las autoridades de control. Esta acción rara vez es necesaria.

### IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Acuerdo Gubernativo N° 712-99. Reglamento para el control sanitario de los medicamentos y productos afines. Ministerio de Salud Pública y asistencia Social, Guatemala. 1999.
2. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona. 1993.
3. Curso "Sistema Nacional de Farmacovigilancia". Organizado por OPS, Secretaria de Salud, Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Subdirección de Farmacopea e Información de Reacciones Adversas de los Medicamentos. México. 1994.
4. The Uppsala Monitoring Centre. Who Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos - Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Sweden. 2001.
5. The Uppsala Monitoring Centre. Who Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint-Watching for safer Medicines. Part I. Sweden. 2002.
6. Curso "Sistema Nacional de Farmacovigilancia". Organizado por OPS, Secretaria de Salud, Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Subdirección de Farmacopea e Información de Reacciones Adversas de los Medicamentos. México. 1994.



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

### ANEXO 1.

### ALGORITMO DE DECISIÓN DIAGNÓSTICA – FARMACOVIGILANCIA

Notificación:

Medicamento:

Unidad:

<b>A. Secuencia temporal</b>		
1. COMPATIBLE	(+2)	
2. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)	
3. NO HAY INFORMACION	(0)	
4. INCOMPATIBLE	(-1)	
5. REACCIÓN APARECE DESPUÉS DEL RETIRO DEL MEDICAMENTO	(+2)	

<b>B. Conocimiento previo</b>		
1. REACCIÓN BIEN CONOCIDA	(+2)	
2. REACCIÓN CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	(+1)	
3. REACCIÓN DESCONOCIDA	(0)	
4. EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACIÓN	(-1)	

<b>C. Efecto de retirada del medicamento</b>		
1. LA REACCIÓN MEJORA	(+2)	
2. LA REACCIÓN NO MEJORA	(-2)	
3. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA REACCIÓN NO MEJORA	(+1)	
4. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA REACCIÓN MEJORA	(-2)	
5. NO HAY INFORMACIÓN	(0)	
6. REACCIÓN MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)	
7. NO SE RETIRA, REACCIÓN MEJORA POR TOLERANCIA	(+1)	
8. NO SE RETIRA, REACCIÓN MEJORA POR TRATAMIENTO	(+1)	

<b>D. Efecto de reexposición al medicamento sospechoso</b>		
1. POSITIVA: APARECE LA REACCIÓN	(+3)	
2. NEGATIVA: NO APARECE LA REACCIÓN	(-1)	
3. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE	(0)	
4. REACCIÓN MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)	
5. REACCIÓN PREVIA SIMILAR	(+1)	



## Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Terapéutica Central

Departamento de Farmacovigilancia

<b>E. Existencia de causas alternativas</b>		
1. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	(-3)	
2. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	(-1)	
3. NO HAY INFORMACIÓN PARA UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	(0)	
4. INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR LA ALTERNATIVA	(+1)	

<b>F. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad</b>	(+1)	
---	------	--

<b>G. Exploraciones complementarias</b>	(+1)	
---	------	--

<b>TOTAL:</b>		
---------------	--	--

<b>H. Gravedad</b>		
1. NO SERIO		
2. SERIO		
3. GRAVE		

**COMENTARIOS:**

**CONCLUSIÓN:**

<b>No Clasificada</b>	<b>Falta</b>
<b>Improbable</b>	<b>&lt; 0</b>
<b>Condicional</b>	<b>1 - 3</b>
<b>Posible</b>	<b>4 - 5</b>
<b>Probable</b>	<b>6 - 7</b>
<b>Definida</b>	<b>≥ 8</b>