



FARMACOVIGILANCIA

LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL SIGLO XXI

Compilación: Lucila Isabel Castro Pastrana y Silvia Guadalupe Salas Rojas

Isis Beatriz Bermúdez Camps
Lucila Isabel Castro Pastrana
Ivette Reyes Hernández

Silvia Guadalupe Salas Rojas
Alberto Fabián Soto Calderón
Montserrat Vallejo Dennis

UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA
[ESCUELA DE CIENCIAS]

**COLECCIÓN
SAPIENTIAS UDLAP**



[ESCUELA DE CIENCIAS]

FARMACOVIGILANCIA

**LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
EN EL SIGLO XXI**





FARMACOVIGILANCIA

LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL SIGLO XXI



**Isis Beatriz Bermúdez Camps
Lucila Isabel Castro Pastrana
Ivette Reyes Hernández
Silvia Guadalupe Salas Rojas
Alberto Fabián Soto Calderón
Montserrat Vallejo Dennis**

UDLAP®

D.R. © 2015 Fundación Universidad de las Américas, Puebla
Ex hacienda Santa Catarina Mártir, 72810
San Andrés Cholula, Puebla, México.
Tel.: +52 (222) 229 21 09 • www.udlap.mx • editorial.udlap@udlap.mx

Primera edición impresa: noviembre de 2015
Primera edición electrónica: noviembre de 2019

Queda prohibida la reproducción parcial o total por cualquier medio del contenido de la presente obra, sin contar con autorización por escrito de los titulares de los derechos de autor.

Los artículos, así como su contenido, su estilo y las opiniones expresadas en ellos, son responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan la opinión de la UDLAP.

DIRECTORIO UDLAP

Luis Ernesto Derbez Bautista

Rector

Cecilia Anaya Berríos

Vicerrectora académica

Martín Alejandro Serrano Meneses

Decano de Investigación y Posgrado

Luis Ricardo Hernández Molina

Director de Investigación y Posgrado

José Daniel Lozada Ramírez

Decano de la Escuela de Ciencias

Mayra Ortiz Prida

Directora general de la Oficina de Rectoría

Izraim Marrufo Fernández

Director de Comunicación



PREFACIO

Hace cinco años, *Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica* (Universidad Autónoma del Estado de México, 2010) sentó las bases teóricas y metodológicas que hoy se aplican en esta nueva obra con un enfoque integral y global; la Farmacovigilancia se puede comprender como un componente clave en la salud pública, la atención sanitaria y la regulación de los medicamentos. Esta disciplina inspira en los sistemas de salud el sentido de gestión pero, sobre todo, de prevención de riesgos. Es imposible concebir el uso racional de los medicamentos en el siglo XXI sin una Farmacovigilancia efectiva, proactiva y moderna.

Farmacovigilancia: la seguridad de los medicamentos en el siglo XXI, es una provocación didáctica que invita a mirar el riesgo de otra manera, a cambiar nuestra actitud hacia él y a crear el futuro en vez de permitir que éste nos rebase. En la antesala de la tercera revisión de la Norma Oficial Mexicana 220, que rige la instalación y operación de la Farmacovigilancia en México, esta obra nos invita a pensar críticamente sobre los retos sanitarios que hoy enfrentamos y sobre la necesidad de una Farmacovigilancia disruptiva para poder abordarlos satisfactoriamente.

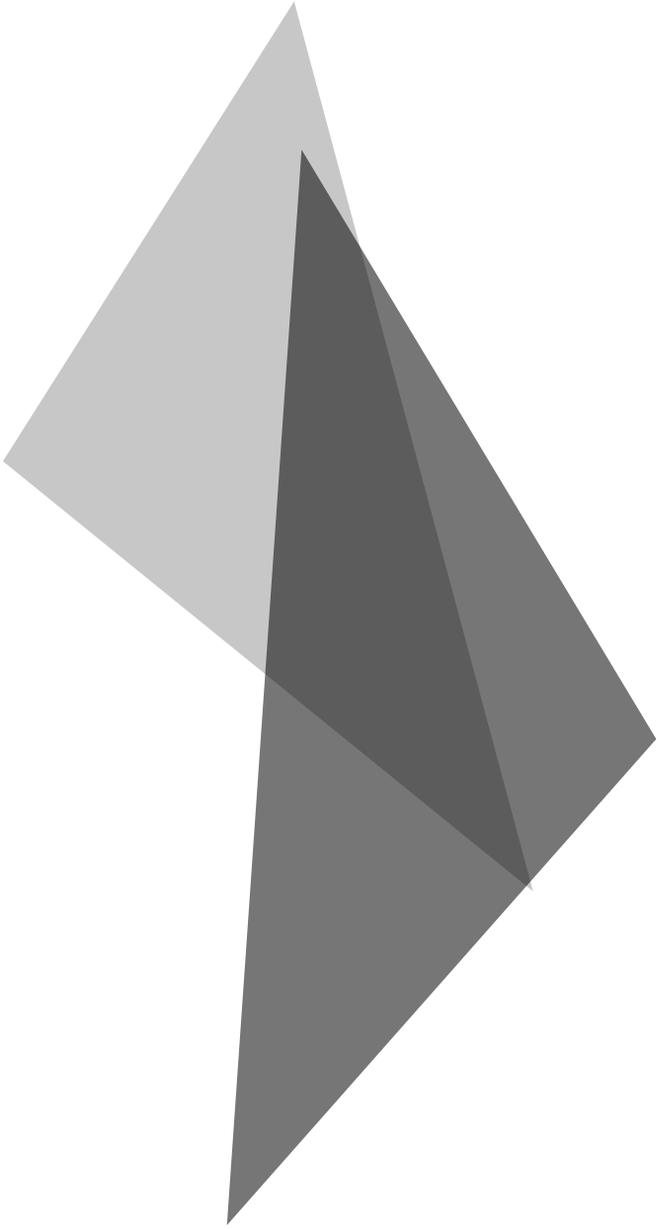
El propósito de este libro es fundamentalmente académico, se busca que sirva como apoyo para los profesores y estudiantes de las carreras de ciencias farmacéuticas y de la salud, y que pueda utilizarse en cursos básicos, intermedios, avanzados y seminarios. Su diseño y

contenidos presentan aplicaciones y ejemplos que lo hacen útil para cualquier rama de la farmacia.

Se trata de una obra fácil de leer, actualizada, centrada en el contexto del paciente ante los desafíos sanitarios que vivimos hoy en día en México y en todo el mundo. Se busca promover y difundir las investigaciones que se realizan en nuestro país para que puedan servir como *benchmark* (punto de referencia) a otros profesionistas y estudiantes. Las propuestas son respetuosas de la normatividad y acordes con las políticas nacionales e internacionales de seguridad del paciente y calidad asistencial.

Dicen que la sociedad del cambio es una sociedad informada. Para nosotros, la formación de recursos humanos con conocimientos en el área de Farmacovigilancia y, el empoderamiento de la población con información sobre la seguridad de sus medicamentos, son estrategias clave capaces de impactar en un uso más equitativo, efectivo y eficiente de los recursos terapéuticos en la sociedad.

Lucila Isabel Castro Pastrana
Silvia Guadalupe Salas Rojas



Índice

Prefacio / 9

1 Evolución de la Farmacovigilancia a través de los años / 19

▶ **Historia de la Farmacovigilancia en el mundo / 19**

▶ **Farmacovigilancia en América Latina / 32**

» **Argentina / 33**

» **Cuba / 33**

» **Venezuela / 33**

» **Chile / 34**

» **Uruguay / 34**

» **Guatemala / 35**

» **Perú / 35**

» **Brasil / 36**

» **Colombia / 36**

» **República Dominicana / 37**

» **México / 38**

▶ **Reflexiones finales / 40**

▶ **Referencias / 41**

2 Experiencia en México en Farmacovigilancia / 47

- ▶ Panorama actual de la Farmacovigilancia en México / 47
- ▶ Estudios de Farmacovigilancia realizados en México / 48
- ▶ Reflexiones finales / 125
- ▶ Referencias / 126

3 Seguridad de los medicamentos en el hospital: conceptos y aplicaciones de la Farmacovigilancia / 143

- ▶ Farmacovigilancia hospitalaria / 143
- ▶ Farmacovigilancia en el siglo XXI: conceptos en constante evolución / 146
- ▶ Estrategias para enfrentar los retos de la Farmacovigilancia hospitalaria en el siglo XXI / 154
- ▶ Consideraciones finales / 160
- ▶ Referencias / 161

4 Farmacovigilancia en la atención farmacéutica: el caso de la hipertensión arterial esencial / 167

- ▶ Requisitos mínimos para la implementación de la atención farmacéutica / 171
- ▶ Monitoreo del paciente con HTA esencial / 172
- ▶ Medición de parámetros antropométricos / 174

- ▶ **Medición de parámetros bioquímicos y hematológicos / 174**
- ▶ **Seguimiento farmacoterapéutico individualizado / 175**
- ▶ **Procedimiento para llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico / 177**
- ▶ **Oferta del servicio de AF, vía personal o telefónica / 179**
- ▶ **Primera entrevista / 180**
- ▶ **Estado de situación / 189**
- ▶ **Fase de estudio / 193**
- ▶ **Fase de evaluación / 193**
- ▶ **Resultado de la intervención / 203**
- ▶ **Nuevo estado de situación / 207**
- ▶ **Visitas sucesivas / 207**
- ▶ **Farmacovigilancia / 207**
- ▶ **Identificación de sospechas de RAM / 208**
- ▶ **Notificación de una sospecha de RAM / 209**
- ▶ **Evaluación de la sospecha de RAM / 209**
- ▶ **Difusión de los resultados / 210**
- ▶ **Educación sanitaria / 210**

- ▶ Evaluación de la calidad del programa de AF integral / 211
- ▶ Impacto del programa de AF / 217
- ▶ Referencias / 218

5 Farmacogenómica: un camino a la Farmacovigilancia predictiva / 223

- ▶ Conectando Farmacovigilancia y Farmacogenómica por la seguridad de los pacientes / 223
- ▶ Estudios farmacogenéticos de las reacciones adversas de los medicamentos / 228
- ▶ Valor agregado de la farmacogenética para la Farmacovigilancia / 236
- ▶ Aplicaciones clínicas de los hallazgos en Farmacogenética / 237
- ▶ Farmacogenética y relaciones estructura actividad / 243
- ▶ Algoritmos de dosificación con base en genotipos: el caso de los anticoagulantes / 244
- ▶ Consideraciones finales / 248
- ▶ Referencias / 251

Semblanza de autores / 259

- » Isis Beatriz Bermúdez Camps / 259
- » Lucila Isabel Castro Pastrana / 259
- » Ivette Reyes Hernández / 260

»Silvia Guadalupe Salas Rojas / **260**

»Alberto Fabián Soto Calderón / **260**

»Montserrat Vallejo Dennis / **261**

► **Colaboradora / 261**

»Blanca Licia Torres García / **261**



Evolución de la Farmacovigilancia a través de los años

Silvia Guadalupe Salas Rojas

Alberto Fabián Soto Calderón

HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN EL MUNDO

La posibilidad de contraer enfermedades ha sido una de las grandes preocupaciones que tiene el ser humano, por ello ha tratado de buscar remedios que le permitan prevenir, diagnosticar o atenuar cualquier padecimiento. El empleo de los medicamentos se observa desde principios del siglo xx, basándose en el potencial farmacológico que tienen para combatir las diversas patologías y con el mínimo de efectos indeseables.

La importancia y las consecuencias de la utilización de los medicamentos han estado documentadas desde tiempos de Hipócrates (460-377 a.C.), quien decía que era necesario manejar el sentido común: «no perjudicar al enfermo en ningún caso, no confiar en lo imposible y atacar directamente la causa de la dolencia».

Antiguamente, después de la observación escrupulosa del paciente, el médico prescribía y aplicaba lo que consideraba pertinente, escogiendo remedios alimenticios (dieta), farmacopea o cirugía. Lo primordial era la dieta, (término griego «*diaita*»), régimen de vida. En la farmacopea, la mayoría de los remedios provenían de las plantas medicinales, en el *corpus Hipocraticum* aparecen 260 productos, de ellos, 230 pertenecen al mundo vegetal. Las sustancias vegetales

◀ Frontispicio de un tratado de medicina, impreso en Lubeck, en 1843.

se utilizaban tanto como medicamento curativo, como para la elaboración del excipiente. El vino, la miel y el aceite de oliva (sustancias inertes) fueron muy utilizados para disolver la medicina. Los medicamentos de naturaleza vegetal especificaban qué parte de la planta era la adecuada (raíz, hojas, tallo, flor). De igual forma se manejó algo importante: la proporción y la cantidad (dosis). Hipócrates propuso el empleo de plantas medicinales y describió los efectos indeseables causados por los fármacos. Se le atribuyó al médico la responsabilidad del uso de los fármacos, tal como se menciona en su juramento «no me avendré a pretensiones que afecten a la administración de venenos, ni persuadiré a persona alguna con sugerencias de esa especie; me abstendré igualmente de suministrar a mujeres embarazadas pesarios o abortivos»¹.

Un acontecimiento de gran relevancia fue la muerte de Sócrates, filósofo ateniense (470-399 a.C.) condenado a muerte con la ingesta de veneno. Este hecho permitió establecer el conocimiento sobre los efectos perjudiciales de ciertas sustancias. Por otra parte Platón describe los efectos de la cicuta, planta venenosa que provoca la muerte por parálisis respiratoria debido a su alto contenido de conina².

Dioscórides (40-90 d.C.), contribuyó al desarrollo de la farmacología. Sus obras contienen información de alrededor de mil plantas curativas, basadas en su experiencia como médico militar de las legiones romanas. Fundamentó el valor dietético y medicinal de los derivados animales, así como la preparación, aplicación y posología de elementos químicos como mercurio, arsénico, acetato de plomo y óxido de cobre. También determinó el efecto anestésico de pociones de opio y mandrágora³, destacando la importancia de observar el comportamiento de los medicamentos en el cuerpo humano.

Galeno (129-216 d.C.), inició con la combinación de medicamentos a gran escala. Empezó con la preparación de mezclas complejas de plantas curativas, las cuales prescribía, dando origen a la «práctica galénica», ciencia que se ocupa de la preparación de medicamentos. Una de sus preparaciones más destacables fue la «triacca», mezcla de setenta ingredientes que esperaba que fuera un antídoto universal; dicha mezcla conservó su popularidad hasta el siglo XIV debido a su contenido de opio⁴.

En la civilización islámica, varios fueron los personajes que promovieron la seguridad de los medicamentos, como el persa Ali ibn al-Abbas-al-Majusi, mejor conocido como Haly Abbas (fallecido en 994 d.C.), autor de la reconocida enciclopedia *Kitab-al-Maiki* en latín *Liber Regius*, con abordaje de la ciencia médica teoría y práctica⁵. Sugirió que los medicamentos se experimentaran previamente en animales⁶, siendo un gran avance para evitar la toxicidad de éstos.

El filósofo y médico Abu Ali al-Husayn ibn Sina (980-1037), conocido como Avicena, alcanzó su popularidad como médico cuando atendió al emir de Bujara, Nun ibn Mansur, quien se había intoxicado por plomo tratándolo de manera eficiente. Su obra maestra fue *al-Quanun*, o Canon, un compendio médico de cinco libros que contenían temas referentes al cuerpo humano, la salud, patologías, tratamientos, farmacología, terapéutica y tablas clínicas, incluyendo una farmacopea⁷. Esta obra (que contaba con 760 medicamentos) fue tan importante que Gerard de Cremona la tradujo al latín en el siglo XII y se utilizó como texto básico de medicina en las universidades⁸.

Paracelso (1493-1541) médico y alquimista suizo, durante su práctica profesional y de enseñanza hacia críticas a la práctica médica de su época, expresó su inconformidad con la medicina hipocrática y galénica. Expresaba que «toda realidad natural se convierte en fármaco siempre que el médico, mediante la observación y la alquimia, sepa descubrir los diversos modos de su acción sobre el organismo»⁹. Experimentó en sí mismo, administrándose sustancias de origen mineral o compuestos químicos que ninguno de sus contemporáneos utilizaban para el tratamiento de enfermedades. Para tratar la sífilis empleó mercurio, para la hidropesía utilizó compuestos mercuriales como diuréticos y, para mitigar la epilepsia y las convulsiones espasmódicas, hizo preparaciones etéreas como analgésicos. En 1564 Paracelso publicó una trilogía, donde en su tercera parte justificó el empleo de los venenos en sus prescripciones instituyendo la frase célebre «¿Hay algo que no sea veneno? Todas las cosas son veneno, y no hay nada que no lo sea. Sólo la dosis determina que una cosa sea o no veneno: *dosis sola facit venenum*»¹⁰. La obra contribuyó principalmente a la toxicología

y a establecer los efectos nocivos de los medicamentos de acuerdo a la dosis administrada.

Posteriormente se buscaron iniciativas para un mayor control sobre la venta de medicamentos, sobre todo por el aumento de productos herbolarios, manuales y farmacopeas. En 1499 se publicó, en Florencia, la primera farmacopea *Nuevo receptario* y en 1511, en Barcelona, se publicó *Concordia Apothecarium*. En 1546, en Nuremberg, (Alemania), entró en vigor oficialmente la primer farmacopea *Dispensatorium pharmacopolarum* su cumplimiento era para médicos y farmacéuticos. Todas las farmacopeas contenían una sección de lineamientos que debían vigilar los médicos, indicando la importancia de la calidad y seguridad de los fármacos dispensados.

En el reinado del rey Carlos I (1600-1649) en Inglaterra, aumentó el empleo de químicos puros utilizados para el tratamiento de algunas enfermedades, comenzando un seguimiento más reflexivo de los medicamentos. El uso de antimonio fue prohibido por la Facultad de Medicina de París, a finales del siglo xv, gestionándose el uso racional de medicamentos¹¹.

En 1785 (Londres), William Withering describió los efectos benéficos de las hojas de *Digitalis purpurea* (planta digital) en el tratamiento del edema por falla cardiaca congestiva². Withering realizó un estudio que tuvo un gran número de pacientes, donde logró la identificación de los pacientes que se beneficiaban con el tratamiento con *Digitalis purpurea* y aquellos a los que no les funcionaba. El reporte de Withering denominado «Account of the Foxglove and some of its Medical Uses with Practical Remarks on Dropsy and other Diseases» menciona las reacciones obtenidas al administrar dosis elevadas y repetidas de la planta¹².

En Francia, fue el fisiólogo Francois Magendie (1783-1855) con su postulado *Los hechos, y sólo los hechos, son la base de la ciencia*, propuso que los procedimientos experimentales con animales eran los procedimientos para determinar la acción de los fármacos¹³. Claude Bernard (1813-1878) médico fundador de la medicina experimental, propuso el sitio de acción de los agentes que causan parálisis muscular, contri-

buyendo al desarrollo de la farmacología y a la ampliación de la investigación sobre los medicamentos¹⁴.

En 1803, Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) farmacéutico alemán, aisló la morfina y, en 1817 reportó la obtención de cristales de morfina pura. Experimentó en sí mismo, y en tres jóvenes menores de 17 años, la administración de los cristales de morfina, para demostrar que eran los responsables de la acción farmacológica del opio, concluyendo que la morfina tiene acción tóxica importante en pequeñas cantidades. Consecutivamente, para demostrar y corroborar la acción de la morfina y que otras preparaciones de opio sin morfina no tenían actividad farmacológica, se realizaron estudios en animales y en humanos¹⁵.

En 1820, el farmacéutico francés Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) aisló la emetina de la ipecacuana (planta medicinal de Sudamérica). Pelletier y Joseph Caventou (1795-1877) obtuvieron otros alcaloides como la colchicina, cafeína, quinina, estricnina y brucina de la nuez vómica. En esa época se inició la extracción industrial de los compuestos activos de las plantas medicinales, las sustancias se aislaban en forma de sales puras y se utilizaban para estudios clínicos¹⁶. Se estableció la efectividad para el tratamiento de la amibiasis con la emetina y su derivado (la dihidroemetina), posteriormente se discontinuó la emetina por sus efectos cardiotóxicos.

En 1847 el profesor escocés James Young Simpson (1811-1870), de la Universidad de Edinburgh, experimentó en sí mismo y en sus asistentes con cloroformo, para así encontrar un anestésico más efectivo¹⁷, determinando que el cloroformo tenía propiedades específicas como anestésico, por lo cual lo comenzó a usar. Al principio hubo oposición médica y religiosa, tuvo su aceptación y popularidad cuando en 1853 el médico John Snow anestesió a la reina Victoria para el parto de su octavo hijo. En 1846 Thomas Morton hizo una demostración pública del anestésico en el Hospital General de Massachussets, en Boston¹⁸.

El 28 de enero de 1848, se reporta la primera muerte debida a cloroformo, «se trataba de Hannah Greener una paciente de 15 años de edad, residente del Noreste de Inglaterra, quien fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo para extirparle una uña

de un pie. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. Éste fue un caso muy controvertido entre los anestesiólogos». James Simpson (profesor en Edimburgo) utilizó el anestésico un año antes en su práctica clínica, en la atención de un parto, afirmaba que la muerte se debió al efecto del cloroformo, mientras que John Snow expuso que la muerte fue ocasionada por las medidas tomadas para sacar a la paciente del estado de anestesia¹⁹. Se puede considerar que éste fue uno de los primeros casos documentados de una reacción adversa a medicamentos.

En 1849 (Estados Unidos) Crawford Williamson Long publicó el uso del éter con fines quirúrgicos, refiriéndose a una intervención privada en Georgia, siete años antes. En *History of Medicine* por Fielding H. Garrison, se menciona que Long removió un pequeño tumor quístico de la parte posterior del cuello de un paciente bajo los efectos del éter y que posteriormente lo usó en otros procedimientos. Long siempre realizó experimentos controlados, por ejemplo durante la amputación de dos dedos usando sólo en una de las cirugías el éter como anestésico²⁰. De esta forma se dio relevancia a confirmar el efecto farmacológico de la sustancia.

En 1860, Kohler (1857-1994) experimentó en animales y presentó sus hallazgos en el 16º Congreso de Oftalmología en Heidelberg, Alemania, en 1884. Demostró el efecto anestésico de la cocaína durante una cirugía de ojo, logrando que la cocaína tuviera una amplia aceptación para este tipo de procedimientos. Un año más tarde William Halsted experimentó inyectando cocaína en terminaciones nerviosas para producir anestesia local y, a finales de 1885, había realizado alrededor de mil operaciones con esta sustancia²¹. Sin embargo, al descubrirse los efectos dañinos sobre la córnea y su potencial como droga de abuso, se restringió su empleo como anestésico; estos hallazgos fueron subsecuentemente publicados en la revista de 1893. Siendo un precedente para el sistema de reporte espontáneo de una supuesta reacción adversa, establecido al menos por un tiempo.

El ácido acetilsalicílico, uno de los medicamentos más populares en nuestros días, surgió a finales del siglo XIX, cuyo uso fue a gran escala y, por su parte, en 1853 Charles Von Gerhardt en Estrasburgo, ma-

nifestó que éste tenía menos efectos gastrointestinales una vez acetilado, aunque este señalamiento pasó inadvertido.

En 1859 Kolbe estipuló la elaboración del ácido salicílico, en forma industrializada²², y en 1864, el uso de cloroformo se relacionó con 109 casos de muerte inesperadas. De tal manera que en 1877 se creó un comité para investigar estos sucesos, dándose el precedente sobre una búsqueda más específica de la seguridad de los medicamentos²³.

En 1880 Sigmund Freud (1856-1839) en Viena, refirió los efectos que una inyección de cocaína produce y estudió la manera de utilizar sus propiedades en el tratamiento de adicción a la morfina²⁴. A su vez, propuso a sus colegas oftalmólogos Leopold Königstein y Karl Kohler, el empleo de esta droga como un anestésico.

Albert Niemann (1880-1921), a partir de hojas secas de la coca aisló la cocaína (*Erythroxylon coca*) comprobando su efecto adormecedor después de colocarla sobre su lengua²¹.

En 1896 Arthur Eichengrün y Hoffman realizaron la acetilación del ácido salicílico y la morfina, resultando como productos el ácido acetilsalicílico y la heroína, respectivamente; la pureza y calidad farmacéutica del ácido acetilsalicílico y la heroína se obtuvo en octubre de 1897. Pero la industria farmacéutica rechazó al ácido acetilsalicílico, indicando que era cardiotóxico y, para objetar a sus colegas de la industria, Eichengrün experimentó el producto en sí mismo, comunicando que no presentó ningún efecto sobre el corazón y compartió muestras del fármaco a varios médicos en Berlín, quedando estos convencidos del resultado terapéutico. Los efectos analgésicos y la disminución de los efectos gastrointestinales disminuidos del ácido acetilsalicílico, se comprobaron en dos ensayos clínicos realizados en Berlín²². En 1899 se da la patente y comercialización del ácido acetilsalicílico con la marca de Aspirina.

En 1922, se presenta un episodio de necrosis hepática fulminante e ictericia en pacientes con diagnóstico de sífilis, tratados con Salvarsan (3-amino-4-hidroxifenilarsénico). Y, en octubre de 1937, aparece una nueva emergencia en los Estados Unidos, después de la comercialización de un elixir de sulfonamida (fármaco hidrofóbico altamente soluble en dietilenglicol, la preparación contenía 10% de dicho excipiente), se reportaron 107 casos de muerte, en su mayoría niños²⁵. Los

efectos en la legislación de ese país fueron relevantes ya que, en aquel tiempo, sólo se consideraban medidas de calidad organolépticas (color, sabor y olor) sin tomar en cuenta el perfil de seguridad de los medicamentos. Por ello la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) de Estados Unidos adquirió más facultades para regular la seguridad de los medicamentos.

En 1950 aparece, comercialmente en los Estados Unidos, el acetaminofén (utilizado en 1893 por Von Mering) y 1956 en Australia.

En la década de 1960 y 1970, la venta sin receta de los analgésicos aumentó la preocupación sobre sus efectos de toxicidad, el paracetamol mostró un perfil de seguridad constante cuando se utilizaba de manera normal. No obstante, en 1966 se refirió que una sobredosis de paracetamol podría provocar daño hepático severo y a veces fatal, pero el tratamiento temprano con N-acetilcisteína previene la toxicidad hepática de dicho fármaco.

En la década de 1980 se acentuó la importancia de la elección de los analgésicos en pacientes pediátricos, debido a que Aspirina estaba ligada al síndrome de Reye. Por ello, el paracetamol se convirtió en el analgésico y antipirético de elección para niños, reduciéndose la incidencia del síndrome de Reye²⁶.

Por otra parte, a inicios de 1950 al cloranfenicol se le relacionó como un agente causal de la anemia aplásica, por la alteración del sistema hematopoyético, lo cual marcó una pauta importante en la necesidad de asegurar la pureza y efectividad de un producto medicinal²⁷.

La denominada «explosión farmacológica» que se observó después de la Segunda Guerra Mundial permitió la introducción de fármacos, que no sólo atenuaban las enfermedades sino que poseían la propiedad de modificar los mecanismos fisiológicos y/o el curso de una enfermedad. Induciendo al desarrollo de nuevos medicamentos para tratar enfermedades, especialmente de los sistemas cardiovascular, respiratorio y digestivo²⁸. También se desarrollaron medicamentos como analgésicos y antihistamínicos, utilizados para tratar síntomas de enfermedades comunes que, por su disponibilidad, llevó al uso

irracional (sin regulación), lo que condicionó la aparición de sucesos desafortunados.

En 1954 (Francia), se reportó la muerte de 102 de 217 pacientes intoxicados con el medicamento Stalinon (compuesto orgánico de estaño) que era utilizado para el tratamiento de infecciones estafilocócicas en la piel, osteomielitis, ántrax y acné. Las cápsulas contenían 15 mg del fármaco deseado y 1.5 mg rastros de otras impurezas, aunque posteriormente se comprobó que las impurezas fueron las causantes de la intoxicación^{29, 30}.

Unos de los eventos clave o posiblemente el más importante para el desarrollo de los sistemas de Farmacovigilancia, fue el caso de la talidomida, mundialmente conocido a principios de la década de los sesenta, siendo hasta nuestros días la mayor tragedia causada por un medicamento. La talidomida fue sintetizada en el año 1954, en Alemania Oriental, que por su efecto sedante se utilizó para sustituir a los barbitúricos, saliendo a la venta en 1956 en Alemania y en 1957 en toda Europa^{31, 32}. Al conocerse su acción antiemética le dio gran popularidad, por lo que se empleó para atenuar náuseas y vómitos en mujeres embarazadas, aunque poco a poco comenzaron a presentarse casos de «malformación congénita, siendo la focomelia la característica más notable de la exposición intrauterina a la talidomida». La focomelia es una deficiencia que se manifiesta con una reducción del tamaño de los huesos largos del esqueleto y se pierden elementos proximales, de modo que en casos extremos los dedos o las manos están directamente unidos a los hombros, simulando las aletas de una foca³³. También, se demostró que en algunos casos provocaba malformaciones de orejas, nariz y ojos, fisura craneal (encefalocele), hidrocefalia, problemas de coagulación secundarios a trombocitopenia, problemas renales, cardiacos, del tracto digestivo y urinario, entre otros³⁴.

Entre 1858 y 1963 se reportaron entre 8 000 y 10 000 casos de pacientes afectados en todo el mundo, siendo los países con mayor incidencia Alemania, Reino Unido, Australia y Japón. Al principio se pensó que las afectaciones eran debidas a factores hereditarios, pero su carácter epidémico indicó la posibilidad de la intervención de factores externos: infecciones virales, radiaciones y alimentos. El ginecobstetra

australiano William Griffith McBride, observó un incremento del 20% en la incidencia de la enfermedad, y en noviembre de 1961, en una reunión de la sociedad de pediatría de Renania, sugirió la asociación entre la malformación y el uso de un medicamento durante el embarazo: la talidomida como el agente teratogénico, escribió una carta al director de *The Lancet* titulada «Thalidomide and congenital abnormalities», advirtiendo sobre dicha relación³⁵. En 1962 Wegerle correlacionó el incremento de casos de focomelia; el pediatra alemán W. Lenz, informó en la misma revista acerca de 52 malformaciones en hijos de madres que habían tomado talidomida; tras la realización de un estudio de casos y controles, Lenz concluyó que realmente existía una asociación entre el medicamento y las malformaciones³⁵.

Posteriormente se demostró que la administración de una dosis del medicamento entre los 35 y 50 días de embarazo tenía un gran potencial teratogénico. El retiro del medicamento del mercado fue inevitable, cesando su comercialización en Alemania desde el 4 de marzo de 1962. Este desastre logró que la comunidad científica se diera cuenta que los ensayos preclínicos fueron superficiales y que nunca fue administrado ni probado en especies animales en periodo de gestación; por esto se crearon algunos grupos regulatorios como el Comité de Seguridad de los Fármacos en Reino Unido^{34, 35}.

En México, a mediados del siglo pasado, el paludismo constituyó la quinta causa de muerte en el país. Por ello se utilizaron medidas de erradicación con empleo de DDT (1956 a 1982). En 1989 se implementó una estrategia que se denominó Plan de Acciones Intensivas Simultáneas, donde se aplicaban acciones especiales en localidades que producían 80% de los casos de paludismo; se aplicaba un tratamiento masivo con cloroquina y primaquina durante cinco días consecutivos y tres a cinco días de fumigaciones simultáneas con insecticidas organofosforados. En ocasiones se manifestaban malestares estomacales, náuseas y vómitos. La presencia de hemólisis relacionada con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), notificada en México era del 2 al 7%, por lo que en esa época se dan las primeras intoxicaciones por medicamentos^{36, 37}.

En 1963 la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó a la 16ª Asamblea Mundial de la Salud, donde se estableció la necesidad de un medio comunicación rápido acerca de las reacciones adversas a medicamentos; la OMS recomendó a los países miembros implementar métodos de vigilancia de medicamentos. En 1964 el Reino Unido inició el sistema de «tarjeta amarilla», donde los profesionales de la salud empezaron el reporte de reacciones adversas. En la década de los sesenta (en los primeros cinco años), se establecieron en Australia, Italia, Estados Unidos, Holanda, Nueva Zelanda, Reino Unido, la República Federal Alemana y Suecia sistemas de notificación voluntaria³⁹.

En 1968 se realizó un proyecto piloto del Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos con diez naciones participantes, con el objetivo de recolectar el mayor número de reportes de reacciones adversas en una base de datos, con la cooperación de las autoridades reguladoras de cada nación. Así, la OMS buscó poseer información útil para prevenir cualquier otro desastre relacionado con los medicamentos, surgiendo así la «Farmacovigilancia»³⁹.

En 1971, en asamblea, la OMS evaluó la información disponible y buscó encontrar los puntos fuertes y débiles del programa de Farmacovigilancia. En el reporte técnico se manifestó la necesidad de establecer más centros internacionales, identificar su contribución a la base de datos, proporcionar guías a los países para organizar dichos centros, además de promover el reporte por parte de los profesionales de la salud, monitorear las poblaciones de manera permanente, revisar estadísticas sobre la utilización de los medicamentos y analizar todos los datos obtenidos. Durante la 30ª Asamblea Mundial de la Salud se valoró la posibilidad de transferir las actividades operacionales del Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos de la OMS a un centro colaborador³⁹. Y, en 1978, el gobierno sueco acordó, en conjunto con la OMS, que las actividades del Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos (también referido como: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) se trasladarían al Centro Colaborador de la OMS, con sede en Uppsala, Suecia (comúnmente referido como Centro de Monitoreo de Uppsala o UMC por sus siglas en inglés: Uppsala Monitoring Centre). Se especificó que la «OMS seguiría

siendo el responsable directo del programa en relación a las políticas, coordinación y distribución de la información, asimismo contribuiría a solventar los costos del manejo médico (incluyendo el salario del director médico) y la diseminación de los resultados obtenidos por el centro, mientras que el gobierno sueco proveería todas las facilidades requeridas. Así una de las funciones básicas del UMC fue la de mantener actualizada la base de datos global de los reportes hechos por los diversos centros nacionales»³⁹.

En 1998, se instauró el programa Bayesian Confidence Propagation Neural Network Programme (BCPNN), con la finalidad de automatizar la detección de señales a partir de las bases de datos. En el 2002 UMC contenía alrededor de tres millones de reportes de reacciones adversas a medicamentos y observándose la comunicación entre los países miembros⁴⁰.

En el periodo de 1970-1980 se establecieron diversas leyes, normas reguladoras y guías para reportar y evaluar la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés: Council for International Organizations of Medical Sciences), asociación científica de carácter internacional (fundada en 1949 y localizada en Ginebra, Suiza), con un importante papel en la promoción de la seguridad de los medicamentos, además de recoger y divulgar la información sobre los avances en el área de la medicina y la biología (implicaciones de carácter social, ético, moral, administrativo y legal), crear normas internacionales de acuerdo a los requisitos de seguridad que deben cubrir los fármacos, y otros agentes diagnósticos, para ser utilizados por primera vez, es un consejo independiente de cualquier gobierno, cuya creación fue auspiciada por la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO por sus siglas en inglés: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization)^{40, 41}.

En 1977 el CIOMS organizó una mesa redonda titulada «Tendencias y perspectivas de la investigación y el desarrollo farmacológico», después, junto con la OMS, lanzaron un programa sobre el desarrollo y uso de medicamentos. En septiembre de 1985 el CIOMS convocó a su

primer grupo de trabajo «Reporte Internacional de Reacciones Adversas a Medicamentos», buscando determinar el avance sobre la vigilancia farmacológica, con la finalidad de crear un método estándar de notificación.

En 1984 se fundó la Sociedad Internacional para la Farmacoepidemiología (ISPE por sus siglas en inglés: International Society for Pharmacology Epidemiology), organización global que promueve la farmacoepidemiología y que integra las perspectivas de la industria farmacéutica, instituciones académicas, agencias gubernamentales y organizaciones con y sin fines de lucro⁴². En Francia surgió la Sociedad Europea de Farmacovigilancia (ESOP por sus siglas en inglés: European Society of Pharmacovigilance), conocida en la actualidad como Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP por sus siglas en inglés: International Society of Pharmacovigilance), organización científica sin fines de lucro. La ISOP, en 1992, inicia con la Farmacovigilancia y su promoción en términos científicos y educativos (simposios, talleres, boletines y congresos) para mejorar el uso racional y la seguridad de los medicamentos en todos los países⁴⁰.

Debido al aumento de organizaciones y asociaciones en el mundo, fue necesario crear un organismo que facilitara la comunicación entre ellas. Por ello, a principios de la década de los ochenta, la Unión Europea comenzó las labores de armonización. En 1989, en París, durante la Conferencia de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la OMS (ICDRA por sus siglas en inglés: International Conference of Drug Regulatory Authorities) se generaron los planes de la creación de la Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para el Uso Humano (ICH por sus siglas en inglés: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), concretándose el proyecto en Bruselas (abril de 1990) con la participación de las autoridades reguladoras en Europa, Japón, Estados Unidos y con expertos de la industria farmacéutica. «La ICH se reúne al menos dos veces al año con el objetivo de armonizar la interpretación y aplicación de las guías técnicas y requerimientos para el registro de productos farmacéuticos, logrando disminuir la du-

plicidad de experimentos durante la investigación y el desarrollo de medicamentos»⁴².

La OMS, por medio del UMC, detecta y verifica que todos los países cuenten con sistemas de Farmacovigilancia, sobre todo los que se encuentran en vías de desarrollo y que es primordial fomentar el uso racional, seguro y económico de los medicamentos.

FARMACOVIGILANCIA EN AMÉRICA LATINA

En algunos países latinoamericanos la Farmacovigilancia aún no se ha implementado y en otros su desarrollo es lento, además tienden a presentar deficiencias como la subnotificación, duplicidad de notificaciones, conflictos de intereses por la relación entre prescriptores, distribuidores e industria farmacéutica, la falta de motivación y apatía de los profesionales de la salud para cumplir con las notificaciones, sistemas de salud deficientes no equitativos y solidarios, gran porcentaje de población sin acceso a la asistencia sanitaria, poca interacción entre los pacientes y los profesionales de la salud, empleo de «remedios caseros», el uso de hierbas medicinales (sin control de los procedimientos industriales de manufactura), además del descontrol en el comercio de medicamentos (dosis irracionales, eficacia no demostrada), medicamentos con indicaciones no aprobadas, adquisición de medicamentos sin receta médica (antiinflamatorios, antihipertensivos, etcétera) y venta de medicamentos por Internet. Estos problemas no han permitido el desarrollo adecuado de los sistemas de Farmacovigilancia en América Latina.

A pesar de las dificultades, los gobiernos de los países latinoamericanos se han preocupado por implementar la Farmacovigilancia en sus sistemas de salud, por ello se observó un gran impulso en la década de los noventa, donde 17 países participaron en el programa del centro de monitorización de Uppsala, entre ellos Costa Rica (1991), Argentina (1994), Cuba (1994), Venezuela (1995), Chile (1996), México (1999), Uruguay (2001), Brasil (2001), Guatemala (2002), Perú (2002),

Colombia (2004), Bolivia, Guyana, Jamaica, Panamá, Nicaragua, Paraguay, República Dominicana, Honduras, Ecuador y Salvador; mientras que Canadá, Estados Unidos y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización de medicamentos desde sus inicios (1968); la mayoría de países latinoamericanos se han vinculado en el transcurso de las últimas dos décadas⁴³.

▶ Argentina

Los programas de investigación de efectos adversos en este país, se observan en los años de 1970 a 1975. La Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se creó en 1992 y, en 1993, se consolida el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (Resolución Ministerial núm. 706); este país ha alcanzado un mayor desarrollo en el programa por medio del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes. En 1994 se incorpora al centro Uppsala^{43,44}.

▶ Cuba

Tiene grandes avances en Farmacovigilancia. La red cubana de Farmacovigilancia cuenta con profesionales especializados en Farmacoepidemiología encargados de recibir, analizar y filtrar los reportes de eventos adversos enviándolos a la unidad provincial, donde son certificados y enviados al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología quien determina las actividades de Farmacovigilancia y se encarga de realizar la retroalimentación con el centro de Uppsala desde 1994. De acuerdo a Vigibase Cuba es el país con la mayor tasa de reportes, por un millón de habitantes (número de 16 500/año notificaciones)^{43,44}.

▶ Venezuela

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica, inició sus funciones en 1987, como unidad adscrita a la Sección de Farmacología Clínica Sanitaria del Instituto Nacional de Higiene «Rafael Rangel». Bases legales

de acuerdo a la vigente Ley de Medicamentos (Capítulo V, artículos 31 y 32), el Ministerio de Salud y el Desarrollo Social está obligado a crear programas de vigilancia permanente de los efectos adversos a los medicamentos. Cuenta con tres Centros Regionales (Universidad de Carabobo, Hospital Antonio Patricio Alcalá. Cumaná, Universidad de los Andes) y cuatro centros efectores⁴⁵.

▶ Chile

Para conocer los efectos de los medicamentos en la población, la Dirección del Instituto de Salud Pública creó el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (resolución no. 1093/1993) quien es responsable de planificar, evaluar y desarrollar el Programa Nacional de Farmacovigilancia de acuerdo con los conceptos y términos de Farmacovigilancia, determinados por la Organización Mundial de la Salud, labores que está realizando el subdepartamento de Farmacovigilancia, dependiente de la Agencia Nacional de Medicamentos. El programa chileno de FV, se inició en abril de 1995, adoptando el sistema de comunicación voluntaria o espontánea de sospecha de RAM, utilizando un formato similar al de la hoja amarilla. En diciembre de 1995, enviaron las primeras notificaciones al Centro Coordinador de Monitorización de Reacciones Adversas de la OMS y, en marzo de 1996, fue aceptado como miembro integrante del Programa OMS, siendo Chile el quinto país sudamericano en ser aceptado por el organismo internacional⁴⁶.

▶ Uruguay

Este país ha realizado grandes esfuerzos por establecer el reglamento que impulse y garantice al ministerio de salud y la Farmacovigilancia, incluyéndola en la política farmacéutica nacional. El Centro de Farmacovigilancia es manejado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay, haciendo las actividades del centro de información de medicamentos, y el Ministerio de Salud realiza estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de Farmacovigilan-

cia. Desde 1997 el centro de Farmacovigilancia ha recibido más de mil notificaciones, la mayoría de la ciudad de Montevideo. El 16.7% de los reportes se refieren a reacciones graves^{43, 44}.

► Guatemala

En 1988 el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social efectuó los primeros intentos para realizar Farmacovigilancia en Guatemala. El Ministerio de Salud en 1998 organizó la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, para vigilar los medicamentos adquiridos por el sistema de contrato abierto. Por el acuerdo gubernativo (1999) se crea el Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala, y en 2001 se vuelve miembro de la Red Latinoamericana de Farmacovigilancia. En el 2002 fue aceptado como país miembro número 69 del Programa de Monitoreo Medicamentos de la OMS (Uppsala)⁴⁷.

► Perú

En 1987, inició sus esfuerzos para la implementación de la Farmacovigilancia, los cuales se ven reflejados hasta 1997 con la creación de la Ley General de Salud (no. 26842), que establece en su artículo 74 que «la autoridad de salud a nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas a medicamentos que se comercializan en el país y adoptan las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población, que la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de Farmacovigilancia»^{43, 44}. En diciembre de 2004, la política nacional de salud incluye como estrategia en su lineamiento de regulación y calidad de medicamentos, fortaleciendo el sistema nacional de Farmacovigilancia y la divulgación de las acciones de la autoridad reguladora correspondiente a la seguridad de los productos farmacéuticos. El objetivo del Sistema Peruano de Farmacovigilancia (SPFV) es contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos del país. A partir del 2003 promueve la participación activa de los hospitales del país en el SPFV con la forma-

ción de equipos de Farmacovigilancia locales, la implementación del flujograma interno para la notificación de RAM, la dotación de hojas amarillas y la capacitación continua mediante estudios casos^{43, 44}.

▶ **Brasil**

Fue el país número 62 asociado al sistema de monitorización de Uppsala (2001), cuenta con nueve centros regionales y más de 29 000 reportes (27.2% son reacciones graves). En sus inicios (2002) la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria expidió alrededor de cincuenta alertas nacionales y sustento de 290 alertas internacionales. Se puso en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la participación de 104 hospitales y 1 655 farmacias respectivamente. El programa brasileño ha permitido la realización de algunas investigaciones^{43, 44, 48}.

▶ **Colombia**

Ha desarrollado una red de Farmacovigilancia en la cual las instituciones prestadoras de servicios de salud y otros organismos del sector, deben notificar a las direcciones seccionales de salud los problemas relacionados con medicamentos, y éstas, a su vez, al Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), quien notifica al centro colaborador de la OMS ubicado en Uppsala. Colombia da el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes a nivel hospitalario y ambulatorio, establecidos en los programas de Farmacovigilancia que respondan al modelo de red en el cual se encuentran todos los prestadores de servicios de salud. De acuerdo a la «política farmacéutica nacional, se debe diseñar y operar la Red Nacional de Farmacovigilancia dentro del Sistema Nacional de vigilancia en Salud Pública, el INVIMA, en noviembre de 2004 hace el lanzamiento de la Red Nacional de Farmacovigilancia. El Ministerio de la Protección Social, soportado en la Ley 715 de 2001 y la Resolución 4288 de 1996 establece la vigilancia sanitaria como prioridad en salud pública y define la ejecución de los planes estratégicos y operativos del Plan de Atención Básica 2004-2007 en la circular 18 de 2004. El Decreto no. 2309 del año 2002, establece la obligatoriedad de cada institución, quien debe realizar pro-

gramas de evaluación y seguimiento de los riesgos asociados con los medicamentos». En 2004, Colombia ingresa como miembro oficial del Centro Mundial de Monitorización de la OMS, en Uppsala y se crea la base de datos SIVICOS. Colombia envió 3 030 reportes al centro colaborador, donde sólo incluyeron el 22% (887) en la WHO Data Base, debido a que muchos de los reportes enviados no contenían la información completa requerida por Uppsala (iniciales, identificación, edad, género, dosis de fármacos y duración de la terapia), porque la base de datos SIVICOS del INVIMA estaba en proceso de depuración y ajuste. En 2010 la Organización Panamericana de la Salud, otorga la certificación al INVIMA, con calificación 4 para el Programa de Farmacovigilancia, iniciándose las visitas de seguimiento a la Industria Farmacéutica, se lidera la implementación del programa de FV de la subregión Andina^{44, 49}.

► República Dominicana

La Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM), cuenta con disposiciones legales que establecen las actividades de Farmacovigilancia. Se requiere a los titulares de registros que vigilen permanentemente la seguridad de sus productos e informen a la ARM y cumplan con las leyes relativas a la vigilancia de RAM. El Centro Nacional de Farmacovigilancia está vinculado a la ARM y tiene dos funcionarios de tiempo completo. El centro por el momento no ha publicado de forma regular los informes del análisis de RAM. La República Dominicana utiliza un formulario normalizado oficial para notificar RAM. La información derivada de RAM no está almacenada en una base de datos nacional de RAM y las notificaciones de RAM no se envían al Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica. «En el país no existe un comité consultivo nacional de Farmacovigilancia capaz de proporcionar asistencia técnica o evaluación de causalidad, evaluación de riesgos, gestión de riesgos o investigación de casos. Sin embargo, existe una estrategia de comunicación para el intercambio de la información sistemática y la comunicación de la crisis». RAM no tienen vigilancia por ningún programa de salud pública, están considerando varios pasos para mejorar el sistema nacional, entre ellos, el desarrollo y aplicación

de un plan de gestión de riesgos de la Unidad de Farmacovigilancia, la inclusión de un sistema de *software* con programas para realizar estadísticas de RAM y alertas, mejorar los formularios y requisitos correspondientes a la Unidad y vigilar RAM a nivel nacional. Actualmente la unidad se encuentra en proceso de reestructuración y desarrollo para alcanzar los estándares internacionales, se responde a los notificadores; pero la base de datos nacional no está informatizada y no se comunican los errores de medicación. Los notificadores de RAM han sido, médicos, farmacéuticos, enfermeros, consumidores y compañías farmacéuticas. Aún no se dispone de una decisión regulatoria, basada en los datos locales de Farmacovigilancia. Aunque no esté integrado a la OMS, por carecer de información, se realizan cursos de formación en materia de Farmacovigilancia (25 personas han recibido entrenamiento en el mismo periodo)⁵⁰.

► México

En 1989 se inicia el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones de Adversas a Medicamentos, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. A pesar de que las actividades relacionadas a la Farmacovigilancia han estado vigentes en el mundo desde hace más de cuatro décadas, lamentablemente en México es todavía una disciplina que no logra despegar. La Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro del programa de Reformas del Sector Salud 1995-2000. Se contempló la creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia con un énfasis en la creación de un Centro Nacional, Centros Estatales e Institucionales, así como un Comité Técnico Científico⁵¹. En 1999 México se integró como el 54° miembro del programa internacional de la OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se comercializan en el territorio. Se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales. El centro coordinador se encontraba ubicado en la subdirección de la Farmacopea. A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte

de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos. El propósito del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) es coordinar e integrar las actividades realizadas por los Centros Estatales e Institucionales y la industria químico-farmacéutica. El CNFV informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y al Centro Internacional de reacciones adversas en Uppsala, Suecia.

El programa de Farmacovigilancia pretende reforzar con la comunidad médica la importancia del reporte de RAM, implementar un programa de vigilancia temprana poscomercialización de reacciones adversas a medicamentos para todos los fármacos que obtengan su registro sanitario (diciembre de 2005), y a su vez actualizar el portal de Farmacovigilancia para hacer más ágil la información y ampliar el número de Centros y Unidades de Farmacovigilancia, con el fin de mejorar la notificación de las mismas. Se pretende que los laboratorios farmacéuticos informen a la autoridad sanitaria cada seis meses los primeros dos años, después cada año hasta los cinco años de poscomercialización, para terminar informando cada tres años. Las metas establecidas no se han cumplido completamente por problemas como: poca difusión de la norma, desconocimiento de la forma de notificación, falta de información y motivación de los médicos y otros profesionales de la salud, temor del médico a las repercusiones legales, entre otras^{51, 52}. El número de RAM reportadas entre 1990 y 1997 era menor de 100, en 1999 aproximadamente 500, en el 2000 fueron 800; 2002 y 2004 aproximadamente 2 200 y 5 200 respectivamente (datos obtenidos del Programa Nacional de FV, 2005)^{52, 54}.

Para el cumplimiento del reporte de RAM, México cuenta con la Norma Oficial Mexicana sobre la instalación y operación de la Farmacovigilancia, (NOM-220-SSA1-2002; Diario Oficial de la Federación 15 de noviembre de 2004) entrando en vigor el 15 enero de 2005, estimulando el seguimiento poscomercialización de los productos farmacéuticos por parte de la industria. Su actualización fue el 7 de enero de 2013 (NOM-220-SSA1-2012. Instalación y Operación de la farmacovigilancia, DOF 15 de abril del 2013), «la notificación es obligatoria en todo

el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos»⁵⁴.

México continúa con la difusión de la regulación de la farmacovigilancia a nivel del sector salud, pero se ha visto un mayor auge en la industria farmacéutica debido a los requerimientos de las autoridades sanitarias y de los organismos internacionales, estos últimos imponiendo mayores sanciones en caso de incumplimiento.

REFLEXIONES FINALES

Desde la antigüedad se observó que el uso de los medicamentos conlleva a la manifestación de RAM. El conocer la historia nos hace comprender que tenemos que seguir fomentando la Farmacovigilancia, porque aún no hemos aprendido el sentido de ésta, seguimos observando en nuestros hospitales pacientes con RAM provocadas por reexposición de algún medicamento, consecuencia del desconocimiento de las mismas por parte de los profesionales de la salud, así como medicamentos cuyos efectos adversos dañinos ya están comprobados y que se encuentran nuevamente en la industria farmacéutica o que probablemente nunca estuvieron fuera del mercado (talidomida). La Farmacovigilancia es una responsabilidad compartida, en el entendimiento que las autoridades sanitarias, industria, personal de salud y todos los sectores de la sociedad deben estar comprometidos para alcanzar las metas y objetivos que desde hace varios años ya han alcanzado otros países, en condiciones similares a México y en ocasiones con sistemas de salud menos desarrollados que el nuestro.

REFERENCIAS

1. Celdrán, P. (2001). *La Figura de Hipócrates*. En: el amor y la vida material en la Grecia clásica. Madrid: Ediciones clásicas.
2. Belchi, M. (2012). *La muerte de Sócrates*. Valencia: María Belchi. En línea. Obtenido el 15 de julio de 2015 desde http://www.filosofia.mx/index.php/perse/archivos/la_muerte_de_socrates
3. Biográfica. Biografía de Dioscórides. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.biografica.info/biografia-de-dioscorides-702>
4. Publipain.com. San José: Grupo Publipain. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.publipain.com/biografias/biografias/Galeno.htm>
5. Nabipour, I. (2003). «Clinical Endocrinology in the Islamic civilization in Iran». *International J. Endocrin Metabolism*. En línea. Desde: <http://endometabol.com/6466.fulltext>
6. Almánzar, R. (1997). *Medicina al día. Reacciones adversas e interacciones a medicamentos*. Acta Méd Domin.
7. Lobato, P.J. *La medicina en el medio oriente: Avicena*. Bogotá: Universidad el Bosque. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: http://www.hispanoarabe.org/mundo_arabe/medicina_arabe/medicina_arabez.htm
8. Ferre, L. (2003). *Avicena hebraico: la traducción del Canon de Medicina*. MEAH Hebreo.
9. Paracelso. Valencia: Universidad de Valencia. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.uv.es/ihtcd/Farmacologia/bioparacelso.html>
10. Scarlato, E. (2011). *Pinacoteca de los venenos*. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Argentina. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.fmv-uba.org.ar/comunidad/toxicologia/venenos/index1.html>
11. Thorndike, L. *Mediaeval Magic and Science in the Seventeenth Century*. *Speculum*. 1953; 28(4): 692-704.
12. Tröhler, U. (2007). *Withering's 1785 appeal for caution when reporting on a new medicine*. The James Lind Library. En línea. Consultado el

- 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.jameslindlibrary.org/articles/witherings-1785-appeal-for-caution-when-reporting-on-a-new-medicine/>
13. Historiadelamedicina.org. Valencia: Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org>
 14. Gross, G.C. Claude Bernard and the Constancy of the Internal Environment. *The Neuroscientist*. 1998; 4(5): 380-85.
 15. Huxtable RJ, Schwarz SKW. The isolation of morphine- first principles in science and ethics. *Mol Intervent*. 2001; 1(4): 189-191.
 16. Hinke N. Entre arte y ciencia: la farmacia en México a finales del siglo XIX. *Revista Relaciones*. 2001; 32(88).
 17. Medical Discoveries. Chloroform. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.discoveriesinmedicine.com/Bar-Cod/Chloroform.html>
 18. Barros, S. y Williamson, L.C. (2000). *El primero, en una pequeña consulta de provincia*. Chile: Sociedad de Anestesiología de Chile.
 19. Knight PR, Bacon DR. An unexplained death. Hannah Greener and Chloroform. *Anesthesiology*. 2002; 96:1250-3.
 20. Crawford, W. (2003). *Long's discovery of anesthetic ether: mesmerism, delayed publication, and the historical record*. (Thomas R.K., Ed.). The key barkley symposium on the history if psychology. Southern society for Philosophy and Psychology. Atlanta: The University of Georgia.
 21. Medical Discoveries. Cocaine. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.discoveriesinmedicine.com/Bar-Cod/Cocaine.html>
 22. Braña MF, Del Río LA, Trives C, Salazar N. La verdadera historia de la Aspirina. *Anales Real Acad Nal Farm*. 2005; 71: 813-19.
 23. Wawersik J. History of chloroform anesthesia. *Anaesthesiol Reanim*. 1997; 22(6): 144-52. PubMed PMID: 9487785.
 24. Schechtman, L.M. (2000). The Safety Assessment Process--Setting the Scene: An FDA Perspective. *ILAR J*. 43: 5-10.
 25. Prescott, L.F. (2000). Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther*. 7(2): 143-7.

26. Wallerstein R.O., Condit, P.K., Kasper, C.K., Brown, J.W. & Morrison, F.R. (1969). *Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia*. JAMA. 1969; 208: 2045-50. doi:10.1001/jama.1969.03160110017004.
27. Valsecia, M. (2010). *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos*. (Malgor, A. y Valsecia, M. Ed). Farmacología Médica. República de Argentina: Universidad Nacional del Nordeste.
28. Greenberg, M.I. (2006). *Disaster! A compendium of terrorist, natural and man-made catastrophes*. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers.
29. Inchem.org. Alemania: M. Ruse. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.inchem.org>
30. Fernández-Camacho Y, León-Dorantes G. Talidomida: Una nueva oportunidad. Rev Med Hosp Gral Mex. 2000; 63(3): 185-91.
31. Botting J. (2002). The History of Thalidomide. Drug News Perspect; 15(9): 604-11.
32. Clifford JT. (1998). A developmental model for thalidomide defects. Nature; 326: 322-23.
33. Ahuja, J, Gupta AK, Gupta M, Coolí K. Thalidomide Rediscovered. J Indian Acad Clin Med. 2004; 5(1).
34. McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. Lancet. 1961; 2: 1358.
35. Lenz W. (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet; 1: 45.
36. Gallardo, E.G., Borja, V.H., Méndez, J.F., Sánchez G., Olgúin, H. y Ramírez, J.A. (2000). «Situación actual de la malaria y el uso de DDT en México». Secretaría de Salud. En línea. Obtenido el 10 de julio de 2014 desde: <http://www.bvsde.paho.org/bvsdepl/fulltext/ddt/MEX.pdf>
37. Henry, M., Ulloa, A. y Ramsey, J.M. (2008). «Manual para la vigilancia y control de paludismo en Mesoamerica». Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública. En línea. Obtenido el 10 de julio de 2015 desde file:///C:/Users/dos/Downloads/manual_malaria.pdf
38. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal

- generation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 54: 315-21.
39. Organización Mundial de la Salud. (2002). The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products.
 40. Consejo para Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. (1986). Control y evaluación de los efectos secundarios de los medicamentos. Informe del grupo de trabajo del CIOMS. Ginebra: OMS.
 41. Consejo para Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. (1986). Control y evaluación de los efectos secundarios de los medicamentos. Informe del grupo de trabajo del CIOMS. Ginebra: traducción por el Departamento de Medicina, CIBA-GEIGY. España.
 42. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). En línea. Consultado el 15 julio de 2015. Disponible en: <http://www.ich.org>
 43. Aldana, B.J. (2006). Programas de Farmacovigilancia en América Latina. En línea. Consultado el 2 de agosto de 2015. Disponible en: <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/cimun/boletines/BOLETIN%2014.pdf>
 44. Gil, P.A., Amell, A. y Manrique, R.D. (2008). *La Farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos*. [Tesis de Especialidad]. Medellín: Facultad de Salud Pública.
 45. Gobierno Bolivariano de Venezuela. (2006). Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Venezuela: Universidad de Colombia. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: http://www.inhrr.gob.ve/sistema_nacional_farmacovigilancia_ce.php
 46. Instituto de Salud Pública de Chile. Programa de Farmacovigilancia en Chile. Chile: Instituto de Salud Pública. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/prog_nacional_farmacovigilancia
 47. Saenz, H. (2010). *Farmacovigilancia en Guatemala*. Guatemala: Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, A.C.
 48. Prata M.M., Olmo P.R., Santos A.K., Liporage T.J., Sperandio da Silva G. (2998). Pharmacovigilance history in Brazil. *Rev Bras Farm*; 89(3): 246-51.

49. Rodríguez, P.A., Jiménez, P.C., Pedreros, C.I. y Martínez, C.S. (2010). Diagnóstico Comparativo de los programas de Farmacovigilancia Nacional, Distrital y en una Institución de Régimen Especial de la Ciudad de Bogotá. (Tesis de Especialidad). Bogotá: Universidad de Colombia, Facultad de Medicina.
50. Ministerio de Salud Pública en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). (2012). Perfil Farmacéutico de la Republica Dominicana. República Dominicana.
51. COFEPRIS (Secretaría de Salud). Programa Permanente de Farmacovigilancia de México. (2005). Boletín informativo Farmacovigilancia.
52. Secretaría de Salud. (1995). *Introducción a la Farmacovigilancia*. México.
53. Becerril, M.C. y Ríos, R. (2000). *Guía para la Instalación y Operación de los Centros Institucionales (CI) y Unidades de Farmacovigilancia Hospitalarias (UFVH) coordinadas por el CNFV*. Centro Nacional de Farmacovigilancia México. En línea. Consultado el 10 de julio de 2015. Disponible en: file:///C:/Users/dos/Downloads/GUIA%20DE%20TRABAJO%20CI%20y%20UHFV%20(1).pdf
54. Diario Oficial de la Federación. «Instalación y Operación de la Farmacovigilancia». En línea. Consultado el 7 de enero de 2013. Disponible en http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013



Experiencia en México en Farmacovigilancia

Silvia Guadalupe Salas Rojas

PANORAMA ACTUAL DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

En México la Farmacovigilancia (FV) no ha tenido el mismo progreso que se ha observado en otros países de América Latina. Uno de los problemas del actual sistema es que en la garantía de la seguridad de los medicamentos, los productores son los principales responsables de la recolección, evaluación y reporte de datos, además de la deficiencia de los reportes de nuestros centros hospitalarios y la escasa información de los mismos.

Los programas de Farmacovigilancia en México se están orientando a ser más resolutivos frente a las alertas y/o retiros de medicamentos del mercado, a generar mecanismos de cooperación entre las autoridades regulatorias, la industria farmacéutica y los profesionales de la salud que permitan perfeccionar el funcionamiento de la Farmacovigilancia.

Los estudios de investigación realizados en nuestro país, en materia de Farmacovigilancia no han sido ampliamente documentados y/o publicados. Por ello se percibe la necesidad de hacer públicos los trabajos realizados, tener una mayor retroalimentación con nuestras autoridades sanitarias y con el gremio de farmacéuticos hospitalarios.

ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA REALIZADOS EN MÉXICO

Actualmente, en México, se han realizado varios estudios en materia de FV, pero desafortunadamente pocos de ellos son publicados. Entre las investigaciones, encontramos escasas publicaciones de artículos de referencia, originales en revistas indexadas; la mayoría de los trabajos los encontramos en revistas de divulgación, revistas de los centros hospitalarios, resúmenes y/o memorias de congresos, foros, tesis escondidas en las universidades de los diferentes estados de la república las cuales no salen a la luz del ámbito farmacéutico. Los estudios están relacionados con las actividades de los Centros Institucionales de Farmacovigilancia (CIFV), revisiones bibliográficas, retrospectivos, asuntos teóricos, conceptuales o de capacitación en FV, prospectivos, estudios farmacoepidemiológicos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y FV intensiva. A continuación se presentan los resultados de diversas investigaciones realizadas en México, las cuales compilamos por medio de una extensa revisión bibliográfica y por la cordial aportación de algunos autores. Dichas investigaciones fueron realizadas en diversos estados de la República como: Baja California, Estado de México, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, México DF, Oaxaca, Querétaro, Puebla, San Luis Potosí, Tamaulipas y Veracruz (resumen tabla 2.1).

Tapia, *et al.*¹, demostraron que la participación del profesional farmacéutico incrementó el número de reportes (agosto 2013-2014) de RAM, en el Centro Médico Ecatepec Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM). Tuvieron 190 reportes de RAM, calidad de información de 14% Grado 1, 51% Grado 2 y 35% Grado 3, gravedad de la RAM moderada 46.62%, leve 24.32%, letal 2.03% y grave 27.03%; el farmacéutico reportó 95.81% y médicos 4.19%. Grupo ATC: Sistema Nervioso 34.68%, tracto gastrointestinal y metabolismo 9.68%, antiinfecciosos 20.16%, antineoplásico e inmunomoduladores 13.71% y otros 21.77%. Con la información recopilada de RAM y a través del Comité de Farmacovigilancia se dieron a conocer

los medicamentos que generaron RAM para su seguimiento y monitorización desde su prescripción y administración.

Carreón, *et al.*², revisaron las notificaciones de RAM recibidas en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en el periodo de julio de 2013 a julio de 2014. Eligieron las notificaciones donde el medicamento sospechoso de RAM era metilprednisolona y no tuviera alguna otra medicación previa o en conjunto para tratar el padecimiento principal. Compararon el número total de pacientes que usaron este medicamento, con el fin de verificar la frecuencia en la que se presentan las reacciones adversas. Obtuvieron un total de 160 notificaciones de 629 pacientes expuestos a este medicamento. Registraron 50 tipos diferentes de RAM, de los cuales, la reacción más recurrente fue el sabor amargo (n=122), seguido de cefalea e insomnio (n=23). Las notificaciones de metilprednisolona aumentaron conforme el paso de los meses, posiblemente por una mayor actividad de Farmacovigilancia activa.

Velázquez, *et al.*³, detectaron, identificaron, registraron, evaluaron y analizaron RAM de pacientes ingresados al Servicio Clínico 5, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de junio de 2013 a mayo de 2014. De 792 pacientes el 4.7% (n=37) presentaron RAM, el 45.9% (n=17) corresponde al género masculino y el 54.1% (n=20) al género femenino, el grupo etario de mayor frecuencia fueron adultos con un 67.6% (n=25). Se detectaron 43 RAM, el promedio de medicamentos administrados fue de 8 fármacos. El 51.2% (n=22) de RAM requirió tratamiento, el 4.7% (n=2) de los casos se relacionó a la práctica de automedicación y el 7% (n=3) por interacción medicamento-medicamento. Con respecto a la causalidad de RAM el 74.4% (n=32), fueron probables, la severidad de RAM principalmente fueron moderadas con un 53.5% (n=23), el 79.1% (n=34) tuvieron un desenlace no grave, el sistema mayormente afectado fue el dermatológico con un 20.9% (n=9). Con la información recopilada sobre RAM pretenden establecer mejoras y/o acciones para prevenir o disminuir la severidad de RAM y contribuir al éxito y seguridad de la terapia farmacológica de los pacientes atendidos en el INER.

García⁴, detectó RAM e interacciones farmacológicas de seis medicamentos antiepilépticos de mayor consumo en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). Se evaluaron 100 pacientes con diagnóstico de epilepsia tratados en mono o biterapia. El periodo de estudio fue de noviembre de 2012 a abril de 2014. Las niñas 52.83% (n=28) presentaron mayor número de RAM en comparación con los niños 47.17% (n=25), para las interacciones farmacológicas los resultados fueron inversos, ya que la frecuencia fue mayor en los niños 64.29% (n=9) y 35.71% (n=5) niñas. Los fármacos con mayor número de RAM fueron el ácido valproico 46% (n=58) y la difenilhidantoína 24% (n=30), ya que son los fármacos de primera elección y a un precio accesible. Seguimiento de levetiracetam 13% (n=16), oxycarbamazepina 7% (n=9), carbamazepina 6% (n=7) y topiramato 4% (n=5). RAM fueron somnolencia 16% (n=20), trombocitopenia 12% (n=15), erupciones cutáneas 11.2% (n=14), estreñimiento 7.2% (n=9), neutropenia 6.4% (n=8), alopecia 4.8% (n=6), petequias, reflujo gastroesofágico, hiperamonemia, farmacodermia, acidosis metabólica y edema 3.2% (n=4).

Vargas, *et al.*⁵, determinaron la incidencia y severidad de RAM asociadas a las antraciclinas en pacientes pediátricos con cáncer, (dos hospitales pediátricos de tercer nivel, periodo de enero de 2011 a enero de 2014). Revisaron 181 expedientes clínicos, de los cuales sólo incluyeron 87 en el estudio, la causa de eliminación más frecuente fue por el expediente incompleto. El 80.5% de los pacientes presentaron RAM asociadas a las antraciclinas. El 54% fue género masculino y la mediana de edad fue de 5.2 años (rango: 0.2-16.2 años). La neoplasia más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda (34.5%). Encontraron 662 RAM y sólo 321 (48.5%) fueron asociadas a las antraciclinas. La antraciclina con la mayor cantidad de reacciones adversas asociadas fue la doxorubicina (31.2%). La incidencia de RAM asociadas a las antraciclinas fue del 67.8%, 39.1%, 35.6%, 34.5%, 33.3%, 6.9%, 3.4% para neutropenia y fiebre, trombocitopenia, mucositis, anemia, vómito, diarrea y cardiotoxicidad, respectivamente. Según su severidad de RAM asociadas a las antraciclinas el 80.3% fueron graves, el 14.9% leves y el 4.8% moderadas. Se presentaron tres reacciones graves que causaron el fallecimiento del paciente. El conocimiento de RAM de las

antraciclinas permitirá tener mayor seguridad en la población pediátrica con cáncer.

Rodríguez, *et al.*⁶, en un periodo de siete meses (de enero a julio de 2014) identificaron RAM que se presentan a causa de la manipulación incorrecta de los medicamentos en pacientes del hospital TEC 100. Encontraron que los medicamentos con mayor frecuencia de RAM fueron ciprofloxacino, metoclopramida y vancomicina por vía intravenosa, detectando que el ciprofloxacino se administra de manera rápida, por lo que la medida implantada fue el etiquetado del medicamento, especificando el tiempo en que debe ser administrado. Para la metoclopramida se aumentó el tiempo de administración así como el volumen de dilución y, finalmente, para la vancomicina se especificó la dilución y tiempo de administración de acuerdo a la bibliografía. La intervención farmacéutica mejora el uso y manejo de los medicamentos proporcionados a los pacientes, logrando reducir la sintomatología no deseada a la administración de estos medicamentos y descartarlas como reacciones adversas manejándose como errores de medicación.

Vázquez, *et al.*⁷, realizaron un estudio para la detección RAM, en el hospital 1º de Octubre (periodo del 25 de febrero de 2014 al 20 de mayo de 2014). Atendieron a 73 pacientes, con diagnósticos de cáncer de mama (61 %), pulmón (6%), cérvico-uterino (6%), estómago (5%), y Linfoma no Hodgkin (11%). Edad de 50 y 59 años. el número de ciclos más frecuente fue de 3 a 5 (80%), los tratamientos fueron ciclofosfamida-doxorrubicina (17%), monoterapias paclitaxel (8%), bevacizumab (5%), rituximab (4%), carboplatino (4%) y otros esquemas de terapia múltiple 62%. Se detectaron 79 RAM, contabilizando 301 en total, promedio de cuatro reacciones por paciente, 22% se presentaron desde el primer ciclo de quimioterapia; sistema nervioso central (27%), gastrointestinales (24%), cutáneas (14%), musculares (12%), endócrinas (6%), respiratorias (6%), menos frecuentes renales, cardiovasculares, hematológicas, pero con mayor severidad; 205 (68%) leves, 72 (24%) moderadas, 21 (7%), severas y 3 (1%) graves, dos relacionadas a cisplatino. Se identificaron 45 interacciones potenciales entre quimioterapia: 6 (14%) moderadas y 36 (86%) graves en 19 pacientes. La interacción grave más frecuente fue

ciclofosfamida-doxorrubicina en 12 pacientes (27%). Según la causalidad 33 (11%) fueron ciertas, 220 (73%) probables y 48 (16%) posibles, debido al número de ciclos monitorizados y a terapias múltiples.

Colín, *et al.*⁸, realizaron Farmacovigilancia intensiva en las áreas de cuidados críticos en el hospital TEC 100, Querétaro, en los meses de junio y julio de 2014. Se encontraron 13 RAM en 54 pacientes hospitalizados, con incidencia de 24%, los medicamentos mayormente implicados en la aparición de RAM fueron midazolam, fentanilo y sufentanilo. Dos casos se analizaron como ineficacia terapéutica, estudiaron las variables y condiciones especiales de los pacientes detectando carencias y parámetros que no se consideraron para el reporte de RAM.

Paredes, *et al.*⁹, analizaron RAM reportadas en el Centro Oncológico Estatal ISSEMYM durante el año 2013 y el primer semestre (de enero a julio) de 2014. Se notificaron un total de 180 RAM, los medicamentos con mayor incidencia de RAM fueron docetaxel (n=84), carboplatino (n=24) y paclitaxel con (n=17) respectivamente. Ochenta y tres RAM fueron clasificadas como ciertas, 87 probables. Según su severidad 92 RAM moderadas y 48 leves. La calidad de la información, 125 RAM fueron grado 3 (69%), y 55 (31%) grado 2. Los tipos de reacción presentados fueron disnea (n=25), dolor lumbar (n=12), dolor abdominal (n=8) y rubefacción (n= 8). Observaron que 173 RAM fueron por antineoplásicos.

Castelán, *et al.*¹⁰, determinaron RAM del cisplatino en pacientes pediátricos de dos hospitales de tercer nivel. En un año estudiaron 33 pacientes de los cuales 30 (91%) desarrollaron alguna RAM asociada al cisplatino. La incidencia de RAM fue: vómito (72.7%), neutropenia febril (67.7%), trombocitopenia (60.6%), anemia (57.6%), mucositis (45.5%), hipofosfatemia (45.5%), hipomagnesemia (45.5%), hipokalemia (42.4%), hipocalcemia (21.2%), hiponatremia (21.2%), ototoxicidad (21.2%), neurotoxicidad (6.1%), rash (3.0%), IRC (3.0%) y encefalopatía (3.0%). El 91% de RAM fue grave. De acuerdo al tiempo de aparición, 31% fueron inmediatas, 58% tempranas, 9% retardadas y 2% tardías. La identificación de factores de riesgo, tanto clínicos como biomarcadores, permitirá mejorar la seguridad de medicamentos.

Mejía, *et al.*¹¹, compararon la gravedad de RAM de fingolimod y metilprednisolona, utilizados para el tratamiento de esclerosis múltiple. Fueron seis notificaciones por cada medicamento. Las RAM de fingolimod fueron cefalea, fotofobia, náuseas, amenorrea, inmunosupresión, aumento de las transaminasas (ALT, AST), resequedad nasal, fatiga, vértigo y broncoespasmo. La severidad fue de leve a moderada y causalidad probable. Las RAM de metilprednisolona fueron de sabor amargo, insomnio, náuseas, mareos, fotosensibilidad, boca seca y sed. La severidad fue de leve con causalidad probable. La metilprednisolona es más segura que el fingolimod, otro aspecto que implica esta comparación es la vía de administración la cual es diferente en los dos medicamentos ya que el fingolimod es por vía oral mientras que metilprednisolona se administra por vía intravenosa, ambos medicamentos son considerados por su seguridad, costo y beneficio.

Alvarado, *et al.*¹², analizaron las sospechas de RAM (de enero a junio de 2013) en pacientes ambulatorios del área de quimioterapia, clínica del dolor y cuidados paliativos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. E identificaron 21 sospechas de RAM (36.8% de la población total en estudio). Un 90% correspondieron a pacientes de sexo femenino y 10% al sexo masculino, con una desviación estándar de 55 ± 15.94 años. El intervalo de edad fue entre 60 y 69 años (33.3%). Los medicamentos más representativos fueron el docetaxel (42%) y la buprenorfina en parches (19%); la administración intravenosa fue del 62%. Según la causalidad de la RAM el 48% fue posible, 43% probable y 9% definitiva. En cuanto a la gravedad, el 83% fue leve, 9% moderada y 5% grave. El cáncer de mama, con un 52%, fue el diagnóstico de mayor prevalencia. La población femenina se vio mayormente afectada, además de edades avanzadas, donde la polifarmacia y el mismo deterioro de órganos o sistemas son mayores, el metabolismo anormal del fármaco pudiera representar un factor de riesgo.

Méndez, *et al.*¹³, demostraron la función de un Call Center integrado por profesionales de la salud (PS) para obtener reportes de eventos adversos (EA) con información completa, precisa y objetiva. Realizaron un análisis retrospectivo de los EA espontáneos reportados por el Call Center (CIM) Pfizer de la totalidad de los EA recibidos en el área

de FV de Pfizer de enero a julio de 2013. Se identificaron el porcentaje total de reportes que enviaron al CIM, los casos que para EA son inválidos y la tendencia de los productos más frecuentemente relacionados a los reportes de EA. Se observa la importancia de que los operadores de un Call Center sean profesionales de la salud, dado que la información obtenida en la primera interacción se integra inicialmente al reporte de un EA, el cual debe tener información consistente para poder realizar un mejor análisis de causalidad y así contribuir al sustento de los nuevos registros, nuevas indicaciones y/o renovaciones, en beneficio de la salud de los pacientes.

Moreno, *et al.*¹⁴, implementaron un programa de notificaciones de sospecha de RAM en pacientes ambulatorios. La recepción de notificaciones fue por medio de Farmacovigilancia activa, dieron pláticas a los pacientes y familiares sobre la importancia en la detección de eventos adversos. Realizaron acuerdos con los departamentos de epidemiología, nutrición y neuroimagen, para dar seguimiento, concentrar información con base en datos y actualización. Capacitaron a profesionales de la salud, destacando la necesidad de reportar a los pacientes ambulatorios en los servicios. Durante el periodo del 18 de julio al 18 de agosto de 2013 se recolectaron un total 44 notificaciones, se recibían dos por día en promedio. En el periodo de enero de 2010 a junio de 2013 se recibieron un total de seis notificaciones, después de la estrategia en el periodo de prueba se observó, un aumento exponencial evidente en las notificaciones, la fuente de dichas notificaciones en su mayoría fue terapia ambulatoria y neuroimagen. La estrategia de recepción de notificaciones fue óptima, se reflejó en los resultados de tal manera que debe de aplicarse como actividad rutinaria en todas las áreas y por parte de los profesionales de la salud del INNN.

Vázquez, *et al.*¹⁵, realizaron un estudio transversal de Farmacovigilancia intensiva de antibióticos en pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría, evaluaron sospecha de RAM por el algoritmo de Naranjo (causalidad), Schumock y Thorton (previsibilidad) y Hartwig y Siegel (severidad). La incidencia de RAM por antibióticos (AB) del 2.2%. Los antibióticos mayormente prescritos fueron amikacina, ceftriaxona y ampicilina. El promedio de antibióticos empleados/pa-

ciente fue 1.5. Se detectaron 25 RAM, 52% de estas por AB. De 13 RAM por AB, dos fueron clasificadas como posibles, siete probables y cuatro definidas, severidad grado tres por lo que se requirió suspender el medicamento sospechoso. Diez fueron no previsibles y tres sí lo fueron. El 56% de los casos presentaron farmacodermias. Hemólisis fue la reacción más grave presentada por amoxicilina. La presencia de RAM en los pacientes pediátricos constituye un punto relevante cuya importancia se ha omitido.

Hernández, *et al.*¹⁶, identificaron y clasificaron RAM de los antiepilépticos de mayor consumo en el INP. Seleccionaron a pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de epilepsia que recibieron tratamiento antiepiléptico en mono o biterapia. Incluyeron a 66 pacientes. El 53.03% (35) fueron niños y el 46.97% (31) niñas. De estos pacientes 37 recibieron monoterapia y 29 biterapia. Identificaron 40 v, las principales fueron plaquetopenia (20%), rash (15%), estreñimiento (10%), neutropenia (10%), acidosis metabólica (5%), alopecia (5%), farmacodermia (5%), disminución de niveles de ácido valproico (5%) y trombocitopenia (5%). Los fármacos causantes de RAM fueron 50% ácido valproico y 30% dermatológico. Las RAM clasificadas como graves fueron acidosis metabólica, hipercalemia, neutropenia y plaquetopenia. Para prevenir la aparición de RAM durante el tratamiento de los pacientes pediátricos con epilepsia es importante detectarlas.

Montañez, *et al.*¹⁷, evaluaron la influencia de las interacciones medicamentosas en RAM notificadas en el Instituto Jalisciense de Salud Mental durante 2012 y 2013, destacando la necesidad de realizar el proceso de conciliación de medicamentos. Los medicamentos sospechosos notificados: risperidona 17.6%, olanzapina 13.38%, fluoxetina 10.56%, clonazepam y paroxetina 9.15%. Medicamentos concomitantes notificados: clonazepam 24.20%, valproato de magnesio 14.65%, fluoxetina 12.74%, litio y sertralina 8.92%. Edad entre 43 y 24 años. Frecuencia de género: femenino 68.84%, masculino 31.16%. Interacciones medicamentosas: moderada 65.82%, grave 32.91% y leve 1.27%. Notificaciones de RAM relacionadas directamente con las interacciones medicamentosas: 45.87%. Revisaron 143 reportes

de RAM, encontrándose 109 con interacciones medicamentosas, de las cuales aproximadamente la mitad tenía relación directa RAM-interacción medicamentosa, siendo estas últimas en su mayoría moderadas; destacando la importancia de realizar la conciliación de los medicamentos.

Arce, *et al.*¹⁸, realizaron un estudio retrospectivo de los EA recibidos durante enero de 2011 a julio de 2013, fueron 22434 solicitudes, de las cuales el 3.81% estuvieron relacionadas a EA. Del total de EA reportados, el 98% fueron reportados en menos de 24 horas al área de FV de Pfizer y sólo el 1.4 % de casos se reportaron en -24 horas- 48 horas. El 54% de los EA fueron reportados por el paciente, y el resto por otros (familiar, colega Pfizer, profesional de la salud, representante médico). Los EA reportados con mayor frecuencia fueron: falta de eficacia 10.5%, seguido por indicación no aprobada 9.1% y náusea 7.9%. El reporte de EA es de vital importancia para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos, con esto contribuyendo al bienestar del paciente.

Mercado, *et al.*¹⁹, evaluaron por FV activa en octubre de 2012, los Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación (ETAV) en una campaña de vacunación contra la influenza estacional en los trabajadores de una empresa de productos biológicos. Previo a la vacunación a los trabajadores se les aplicó una encuesta relacionada a la vacunación de la influenza y la presencia de EA. Participaron 589 trabajadores 53.8% hombres y 46.2% mujeres; edad promedio de 39.6 (± 11.5); 91.8% (523) de los trabajadores se habían aplicado la vacuna anteriormente, teniendo como antecedente que el 19.4% (116) presentaron algún tipo de reacción adversa en campañas previas; de éstos sólo 1.5% (9) reportaron un EA al área de FV. Se encontraron diferencias entre la aplicación de la vacuna por sexo ($p=0.009$), grupo de edad ($p=0.0001$) y entre el sexo y la presencia de alguna reacción adversa (0.03). Los EA que presentaron los trabajadores fueron leves o esperados. La falta de conocimiento fue la principal razón por la que los trabajadores no reportaron los EA en vacunaciones previas. Los reportes en esta campaña, fue resultado de las recomendaciones que se les dio a los trabajadores. Es importante intensificar la capacitación del personal va-

cunador y de la población con el objetivo de incentivar el reporte de eventos.

Melo, *et al.*²⁰, evaluaron los eventos adversos (EA) del raloxifeno en pacientes posmenopáusicas (etapa del climaterio) del Hospital 1º de Octubre, por medio de un estudio retrospectivo. De un total de 225 mujeres, el 47.73% presenta una sospecha de EA. Con el uso del raloxifeno los bochornos se presentaron en un 36%, calambres 4.5% y tromboembolismo venoso en 3%. En estudios realizados con anterioridad se observó una incidencia de bochornos 10%, calambres del 1-10% y tromboembolismo de 0.1-1%. La presencia de dolor articular no está reportado en la bibliografía así como la gastritis, cefalea y daño hepático (elevación de las enzimas hepáticas TGO y TGP en plasma) por lo que se deben de analizar para establecer la causalidad entre el raloxifeno y el EA. En el caso del dolor articular se ve incrementado cuando la paciente ingiere raloxifeno y estrógenos, lo que nos sugiere que el uso de estrógenos aumenta el desarrollo de dicho EA. Se comprobó la existencia de los efectos secundarios del raloxifeno reportados en la literatura médica.

López, *et al.*²¹, correlacionaron la información proporcionada por Micromedex 2.0, libro Stockley's Drug Interactions octava edición y Drugs.com en línea, para las interacciones de los reportes de RAM del Instituto Jalisciense de Salud Mental. Revisaron 143 reportes analizados en una base de datos en Excel, con la información completa de los reportes para RAM: nombre del medicamento sospechoso, nombre del medicamento concomitante, RAM reportada, motivo de la prescripción, edad, sexo del paciente y tipos de interacciones obtenidas por las tres fuentes consultadas. De los 143 reportes analizados, sólo en 107 reportes se encontraron interacciones medicamentosas, de los cuales se encontró una coincidencia del 28.95% para las 3 fuentes consultadas, un 0.77% de coincidencia para Micromedex 2.0 y Stockley's Drugs Interactions, un 1.15% de coincidencia para Micromedex 2.0 y Drugs.com un 27.02% de coincidencia para Stockley's Drugs Interactions y Drugs.com y un 42.08% de interacciones que sólo presentó Drugs.com. De acuerdo con los resultados, no existe una buena correlación de las tres fuentes consultadas, debido a que el porcentaje de

correlación fue menor al 50%, a pesar de que en el caso de Drugs.com su política editorial dice que una de las fuentes sustentadas es Micro-medex, tales resultados muestran lo contrario.

Gómez, *et al.*²², realizaron una capacitación en cuatro tópicos fundamentales para poder llevar a cabo un correcto desempeño de la FV. Los tópicos fueron: Farmacovigilancia (introducción, conceptos básicos y avanzados, funcionamiento y operación, evaluación de causalidad); Regulación nacional de la Farmacovigilancia (NOM-220-SSA1-2012); Uso adecuado del formato de notificación de sospechas de RAM y uso de Access (evaluación final de causalidad, acciones a tomar y envío de notificaciones al CNFV). El grupo piloto mostró una mejoría en los conocimientos de FV en un 67%. Los conocimientos en la regulación nacional se incrementaron en un 80%. Los errores con respecto al uso correcto del formato y de la base de Access disminuyeron en un 30%. Se evaluaron a cinco personas, por lo que la población fue pequeña y no cumpliría con un mínimo necesario para ser estadísticamente válida. Sin embargo, el personal que participa en FV en los institutos está conformado por grupos relativamente pequeños de siete u ocho personas y, en algunos casos, sólo se conforma por el responsable de FV. Con estos resultados se piensan hacer cambios en el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO), capacitación en el área de Farmacovigilancia, volviendo a este procedimiento mucho más robusto y completo.

Uribe, *et al.*²³, mostraron las actividades de FV que la industria farmacéutica en México puede externalizar (caso particular Actelion Pharmaceuticals México) y los beneficios obtenidos. Establecieron un Acuerdo de Intercambio de Datos de Seguridad (SDEA) con las actividades, tiempo y términos que cada una de las empresas debe de realizar para cumplir con la FV entre las que destacan: recibir, enviar y dar seguimiento a los casos de EA espontáneos; integrar la información de la ficha técnica que debe acompañar los Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR siglas en inglés) y diseñar los protocolos para los estudios de poscomercialización. La captación de sospechas de EA se ha incrementado cumpliendo con los requisitos y tiempos establecidos por las autoridades nacionales; Centro Nacional Farmacovigilancia (CNFV) e

internacionales (Global Drug Safety). Los datos obtenidos de dichos reportes permitieron generar una base electrónica con información actualizada y de calidad. El número de sospechas de EA reportadas al CNFV en los cinco años de comercialización del producto cumplió con los requerimientos. La externalización de las actividades de FV en la empresa Actelion Pharmaceuticals México S.A. de C.V., permitió cumplir con los requisitos solicitados por las autoridades nacionales e internacionales, y lograr una cobertura continua a través de una línea telefónica de Farmacovigilancia.

Estrada, *et al.*²⁴, hicieron una revisión (durante el 2009), donde describen los conceptos básicos de FV y la instalación del CIFV en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. Capacitaron a los responsables como farmacovigilantes, cumplieron con los procedimientos administrativos necesarios del CNFV. El CIFV inició sus funciones oficialmente en febrero de 2010 y es el responsable de identificar, notificar, valorar y prevenir las sospechas RAM, realiza labores de información, promoción y educación al personal de salud y a los pacientes. En ese año no fungieron como un organismo evaluador de las sospechas de RAM, por lo que todos los formatos de sospecha de RAM se entregaron al CNFV, quien realizó la evolución y calificación de las mismas. Además se situaron en el segundo lugar de las instituciones de salud en México en reportar reacciones adversas, con una calidad de información grado 2/3. En el 2011 revisaron alrededor de 3 000 sospechas de RAM (determinadas como ciertas o probables) que fueron enviadas al CNFV y con altos estándares de información.

Salas, *et al.*²⁵, realizaron un seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Regional no.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Tijuana BC, en un periodo de quince meses para detectar y evaluar RAM. Las sospechas de RAM fueron registradas y analizadas según su tipo, causalidad y severidad. Determinaron los grupos farmacológicos y fármacos que provocaron RAM, así como los sistemas-órganos afectados por RAM y los factores asociados a RAM. Detectaron 131 RAM en 116 pacientes de 1295 pacientes estudiados, con una incidencia de RAM de 10.12%. De los 116 pacientes con 131 RAM, 21 (18.10%) de ellos ingresa-

ron al hospital por presentar 22 (16.8%) RAM, de estos pacientes 5 presentaron 8 (6.1%) RAM durante su hospitalización y 95 pacientes presentaron 101 (77.1%) RAM durante su estancia hospitalaria. El 67.2% de RAM fue de tipo A, el 46.6% probables y el 84.0% moderadas. Los grupos farmacológicos más asociados a RAM fueron en un 25.2% antiinfecciosos, 19.8% musculoesquelético, 16.8% gastrointestinales y metabolismo, 15.3% agentes cardiovasculares y 12.2% sistema nervioso. El 28.2% de RAM fueron manifestaciones cutáneas con afectación al sistema dermatológico. Los factores asociados a RAM fueron la edad ($p=0.004$), los días de hospitalización ($p=0.008$), el número de medicamentos administrados ($p=0.003$), hipertensión ($p=0.034$) y diabetes ($p=0.044$). El fármaco desempeñó un papel importante en la detección de RAM. El método de Farmacovigilancia intensiva demostró ser una estrategia eficaz en la detección y evaluación de RAM; no ocasionó gastos y puede adaptarse a cualquier otro servicio u hospital.

Morales, *et al.*²⁶, hicieron un estudio prospectivo de 18 meses en una clínica familiar del IMSS, analizaron RAM que se presentaron con la utilización de la rosiglitazona (*posmarketing*) combinada con metformina y glibenclamida en la terapia de pacientes mexicanos con diabetes tipo 2. Los pacientes estudiados fueron 174, de los cuales 112 recibieron rosiglitazona-metformina (R/M) y 62 rosiglitazona-glibenclamida (R/G). El 74.1% de los pacientes con R/M presentaron RAM y el 77.4% de los tratados con R/G presentaron RAM. La mayoría de RAM fueron moderadas 25.9% en pacientes tratados con R/M y 27.0% en pacientes con R/G. El uso de rosiglitazona en combinación con otros hipoglucemiantes orales se asoció a la elevada frecuencia de RAM en pacientes mexicanos con diabetes tipo 2. Los estudios *posmarketing* son relevantes para identificar los riesgos asociados a los medicamentos en la práctica clínica.

Domínguez, *et al.*²⁷, analizaron los reportes de sospecha de RAM recabados por el CIFV del Hospital Universitario de Puebla (HUP) en un periodo de 10 años y describen otras actividades. Del año 2001 al 2011 reportaron 344 notificaciones de RAM, principalmente de pacientes del sexo femenino ($n=229$). Los medicamentos más frecuentes per-

tenecían a la categoría de varios (n=86), seguidos por antineoplásicos e inmunomoduladores (n=55). De acuerdo a la severidad de RAM, 206 fueron moderadas, 102 leves, 32 graves y 4 letales. La relación causal, fue de 232 casos probables, 65 posibles, 46 ciertos y uno dudoso. Elaboraron un manual con 12 PNO, avalados por el CNFV. Participaron en la elaboración (2002) y revisión (2010) de la NOM-220-SSA1-2002, instalación y operación de la Farmacovigilancia. Del año 2002 a la fecha, el CIFV participa activamente en las actividades desarrolladas por el Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT) del HUP, enfocadas principalmente en la actualización de las políticas de prescripción y utilización de medicamentos, problemas relacionados con la medicación, así como revisión anual del Cuadro Básico de Medicamentos del HUP. La FV sirve de base al CFT para la toma de decisiones. La participación del Farmacéutico en el equipo de salud ha permitido mejorar la calidad de atención al paciente.

Huerta, *et al.*²⁸, implementaron un programa piloto de servicios farmacéuticos comunitario en una población rural de la zona centro de Veracruz, con una alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas. La población participante fue de 897 personas. Realizaron actividades de FV (según la NOM-220-SSA1-2002). Las CFT fueron notificadas al Centro de Información de Medicamentos (CIM) de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, quien a su vez las comunicó al CNFV bajo las directrices establecidas por la NOM. Detectaron catorce sospechas de RAM tipo A, consideradas como escasas, debido a que la población de estudio se encontraba bajo el programa llamado OPORTUNIDADES (programa de desarrollo social que pertenece al gobierno mexicano) por el cual las personas incluidas recibían apoyo económico; estas personas asistían a citas programadas para recibir atención médica. Por lo que probablemente tuvieron temor a perder ese apoyo y no indicaron si manifestaron alguna RAM. Se les explicó, en términos sencillos, que cada organismo era diferente y reaccionaba de manera distinta a las enfermedades y a los medicamentos, y que era importante que indicaran cualquier cambio o malestar percibido durante todo el tiempo del estudio. Los hipogluce-

miantes (n=6) fueron los fármacos que mayormente presentaron RAM, seguido por antihipertensivos (n=5) y fibratos (n=3).

Sánchez, *et al.*²⁹, efectuaron un estudio transversal de prevalencia de 24 meses donde evaluaron la información de reportes de RAM recibidos en el CNFV provenientes de la industria farmacéutica, identificaron los subgrupos terapéuticos, el número de RAM, clasificaron la calidad de la información reportada en cuatro categorías (0, 1, 2 y 3) y la severidad de RAM. Examinaron 370 reportes de sospecha de RAM del 2007 y 371 del 2008, el análisis reveló que la industria farmacéutica envió un alto número de reportes en los dos años (58% y 63% respectivamente). El total de reportes de fueron 32% (n=119) en 2007 y 40% (n=148) en 2008, con categoría de grado 0 (información insuficiente para generar una señal de riesgo). De acuerdo a su severidad RAM fue de fatales en un 2% cada año, graves 6% (2007) y 5% (2008), moderadas 25% (2007) y 29% (2008). Los subgrupos terapéuticos con mayor número de RAM fueron en los dos años, las hormonas sexuales y los moduladores del sistema genital, los antibacterianos sistémicos, antiepilépticos, psicoanalépticos y antihipertensivos. La información generada por la industria farmacéutica en esos años fue incompleta, no cumplían con la normativa, se requiere de mayor regulación para obtener reportes de RAM de calidad.

Ruíz, *et al.*³⁰, identificaron y evaluaron RAM en pacientes mayores de 18 años con tratamiento antimicrobiano durante su estancia hospitalaria y en sala de urgencias. Entrevistaron a 183 pacientes, 75 mujeres (41.0%) y 108 hombres (59.0%). La media de edad fue de $46 \pm 20,7$ años. El 8.7% (n=16) de los pacientes presentaron RAM. El 81.25% (n=13) de RAM fueron leves, 6.25% (n=1) moderadas y 12.5% (n=2) graves. De las 16 RAM reportadas el 18.75% fueron posiblemente prevenibles, mientras que el 81.25% no fueron prevenibles. Se analizaron 20 antibióticos, de los cuales 9 presentaron RAM; el ciprofloxacino (40%) presentó mayor incidencia; la piel (56.3 %; 9/16) y el sistema circulatorio (18.8%; 3/16) fueron los órganos mayormente afectados por RAM. Los antibióticos estuvieron asociados a RA en un 8.7% de la población expuesta. El 18.75% posiblemente pudo evitarse, lo que justifica la necesidad de crear el Comité de FV del Hospital General de

Guanajuato, para informar y capacitar al personal de salud e identificar este tipo de RA. Además, proponen llevar a cabo una entrevista recurrente con el paciente para la detección de RAM, así como prestar atención a medicamentos (antibióticos) susceptibles de provocarlas.

Rosete³¹, describió los métodos que utiliza la FV para aplicar sus resultados en la mejora de la calidad de la atención médica y seguridad del paciente, analizando una serie de casos recolectados en un periodo de doce meses. Recibieron 171 notificaciones, con un total de 229 RAM, 61.13% de género femenino, edad promedio de 46.9 ± 19.6 años. El 15.7% de las notificaciones fueron hechas por los médicos, el 80% por farmacéuticos. Las especialidades médicas con mayor número de reportes fueron oncología, medicina interna y gastroenterología. Los grupos terapéuticos asociados a RAM fueron los antibióticos (19.6%), antineoplásicos (13.3%), corticoesteroides (11.17%), opioides (7.4%) y medios de contraste (6.9%). Los aparatos y sistemas afectados fueron en un 29.7%, dermatológico, 15.28% gastrointestinal, 13.1% sistema nervioso central, 7.9% cardiovascular y 7.4% endocrino. Según su causalidad el 75.1% fue probable, 4% definitiva y 20.9% posible. Por su severidad el 47.16% de RAM fueron moderadas, 33.18% graves y 19.21% leves. Todas las moderadas y graves ameritaron intervención para su resolución. En la serie hubo 16/229 (7%) relacionadas a errores de medicación, 10 no se generaron a nivel local, todas se resolvieron sin secuelas. Aplicando los resultados obtenidos de la serie de casos, se pudieron alcanzar acciones con impacto en la seguridad del paciente y para prevención de riesgos asociados a medicamentos.

Brito, *et al.*³², evaluaron retrospectivamente durante ocho meses el grado de utilización de los medicamentos en pacientes hospitalizados en un hospital obstétrico de la ciudad de Puebla, que presentaron por lo menos una RAM. Los 18 pacientes del estudio fueron facilitados por el servicio de FV del Hospital, principalmente mujeres gestantes o que estaban brindando lactancia. Los resultados arrojaron la existencia de duplicidad farmacológica atribuida a la politerapia de los pacientes, y por lo tanto la generación de interacciones medicamentosas en su mayoría de carácter moderado. En 16 pacientes se encontraron seis interacciones medicamentosas, con un promedio de 37.5% de que ocurra

una interacción por paciente. De los 16 pacientes, un 31.25% presentó interacción moderada siendo mayor el porcentaje de personas sin interacción. La cantidad de repetición del antibiótico fue muy alta y más de la mitad de los pacientes tomaban un antibiótico. El estudio permitió proponer estrategias para mejorar la prescripción y el uso racional de medicamentos, optimizando la atención al paciente.

Pasaye, *et al.*³³, determinaron la prevalencia de RAM en el Centro Médico ABC, mediante la recopilación de los registros de RAM durante 12 meses. Identificaron los medicamentos implicados y los grupos étnicos predisponentes. Obtuvieron los consumos de los medicamentos, el número de RAM por cada 1000 dosis dispensadas (DD). Los broncodilatadores y los antibióticos fueron los grupos de acción terapéutica con mayor número de RAM. La población femenina mayor de 50 años fue la más susceptible. Metronidazol: 13627 DD, 11 RAM reportadas, 7 RAM en pacientes 15-50 años, 0.81 RAM por cada 1000 dosis dispensadas. Ipratropio/salbutamol: 18871 DD, 11 RAM reportadas, 10 RAM en pacientes >50 años, 0.81 RAM por cada 1000 dosis dispensadas. Levofloxacino: 7508 DD, 5 RAM reportadas, 3 RAM en pacientes 15-50 años, 0.67 RAM por cada 1000 dosis dispensadas. Moxifloxacino: 2389 DD, 2 RAM reportadas, 2 RAM en pacientes 15-50 años, 0.84 RAM por cada 1000 dosis dispensadas. Vancomicina: 13012 DD, 5 RAM reportadas, 3 RAM en pacientes 15-50 años, 0.38 RAM por cada 1000 dosis dispensadas. Morfina: 9005 DD, 8 RAM reportadas, 5 RAM en pacientes mayores a 50 años, 0.89 RAM por cada 1000 dosis dispensadas. Se generó el reporte de FV dirigido al Comité de Farmacia y Terapéutica para estrechar la vigilancia en el empleo de los medicamentos de acuerdo a los resultados obtenidos.

Márquez, *et al.*³⁴, mostraron el desarrollo del CIFV del ISSEMYM, después de 9 meses de su implementación. Recibieron 184 reportes de sospechas de RAM, observando una mayor incidencia en mujeres (121/63). La calidad de la información fue en su mayoría alta (152, grado 2-3). La causalidad fue de 144 en nivel cierto/probable. Según la severidad de RAM fue moderada (n=142), una RAM letal. Los medicamentos con más reportes fueron docetaxel y ciprofloxacino, el tipo de RAM más frecuente fue del tipo «E». A meses de su implementación

hubo buena respuesta por parte del equipo de salud, requiriendo de una mayor difusión y conceptualización del programa, como un medio para ofrecer una mayor seguridad durante el proceso de medicación.

Cutiérrez, *et al.*³⁵, determinaron el tipo y frecuencia de RAM en pacientes pediátricos con epilepsia y síndromes epilépticos (menores de 18 años) en un hospital de tercer nivel, mediante un análisis retrospectivo de expedientes clínicos. De 292 expedientes revisados, detectaron 76 sospechas de RAM en 60 expedientes (20.55%). La relación de género fue de 1:1. Las RAM más frecuentes fueron en un 22.37% (n=17) somnolencia. De acuerdo a la causalidad el 7.89% (n=6) fueron definitivas y 35.53% (n=27) probables. La severidad de RAM fue en un 6.58% (n=5) graves, 34.21% (n=26) moderadas y 59.21% (n=45) leves. El fármaco que provocó mayor número de RAM fue el ácido valproico con el 43% (n=33). La FV es una herramienta útil para la prevención y seguimiento de RAM en pacientes pediátricos con epilepsia.

Gatica, *et al.*³⁶, realizaron un estudio observacional sobre la operación del programa de FV, del Centro Estatal de FV de Oaxaca por un periodo de 6 meses y redactaron 14 PNO, entre los que incluían: recepción de las notificaciones, análisis de RAM, envío de las notificaciones al CNFV y capacitación al personal de salud. Para conocer la funcionalidad del manual realizaron una prueba piloto, haciendo una comparación entre el método habitual del personal y el nuevo sistema de operación. Resultó de gran ayuda el manual para el manejo del Centro Estatal de Oaxaca. La FV debería ser un proyecto efectivo en un módulo de salud y en cada estado, lamentablemente todavía no existen en muchos de éstos.

Cruz, *et al.*³⁷, identificaron RAM del tratamiento combinado de cisplatino y radioterapia en pacientes adscritos al Centro Oncológico Estatal ISSEMYM. Determinaron la causalidad, severidad y significancia clínica de RAM. Analizaron 230 expedientes, de los cuales 76 fueron objeto de estudio. Las principales RAM fueron gastrointestinales (41.67%). El 57.11% del total de RAM fue graficado. Las RAM fueron de tipo definitivas y probables en un 71.14% y 21.75% respectivamente. Con respecto a los factores de riesgo de mayor predisposición a RAM producidas por cisplatino-radioterapia, el grupo etéreo ($p > 0.005$) no

fue significativo, sin embargo se observó una relación entre la presencia de RAM con la terapia farmacológica que se le brindó al paciente ($p < 0.005$). Obtuvieron RAM de cisplatino-radioterapia en los pacientes estudiados, permitiendo establecer estrategias y propuestas, con la finalidad de promover el uso racional de antineoplásicos.

Cruz, *et al.*³⁸, hicieron un estudio retrospectivo para implementar la unidad de FV en el INNN de la Ciudad de México. Evaluaron la prevalencia de RAM y los factores de riesgo asociados a los fármacos antiepilépticos. La muestra fue de 69 expedientes de pacientes con epilepsia o estado epiléptico hospitalizados. El 65.46% se encontraban entre 21 a 40 años, el 60% de los pacientes que presentaron RAM asociados a los antiepilépticos fueron mujeres y el 71.43% hombres, el 35.3% residía en el Distrito Federal y el 64.7% en el interior de la República Mexicana. El 73% de RAM fue de tipo A y 27% tipo B. Se observó asociación y riesgo en pacientes con tabaquismo, polimedicación concomitante con otros grupos terapéuticos e interacciones farmacológicas. Los principales fármacos antiepilépticos implicados en las reacciones adversas fueron fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, oxcarbazepina y levetiracetam. Las manifestaciones clínicas más trascendentales fueron inhibición enzimática, irritabilidad, mareo, depresión, exacerbación de las convulsiones, rash cutáneo, eritema malar, pápulas, fenómeno de Raynaud, *síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, *disminución de las hormonas tiroideas*, *hiperglicemia*, *taquicardia*, *hipotensión*, *hipertensión*, *oliguria* y *edema*. Las interacciones farmacológicas fueron fenitoína y/o carbamazepina versus omeprazol, dexametasona, furosemida, clonazepam topiramato, diazepam, buprenorfina, paracetamol, levetiracetam, fenobarbital, ácido valproico, sertralina, oxacarbamazepina y primidona.

Franco, *et al.*³⁹, realizaron un estudio prospectivo y transversal en pacientes hospitalizados en una clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), en un periodo de diez meses para detectar y evaluar la severidad y causalidad de RAM. Monitorearon a los pacientes desde su ingreso hasta su egreso, interrogándolos, revisando su expediente clínico y la hoja de enfermería, elaborando un registro diario de diagnóstico, tratamiento y RAM potenciales. De los 204 pacientes

hospitalizados en el periodo del estudio sólo 60 (29.4%) presentaron RAM, el 65% fueron hombres y 35% mujeres con edad promedio de 59 a 53 años, la estancia hospitalaria promedio fue de 19 días y el número promedio de medicamentos prescritos fue de 9. Los principales diagnósticos fueron: EPOC (46.7%), asma (15%), neumonía (8.3%) y otras. Los fármacos más implicados fueron en un 26.67% metilprednisolona, 8.33% ceftriaxona, 10% ciprofloxacino y 11.67% heparina. En cuanto a su severidad el 7.14% de RAM fue leve, 87.14% moderado y 5.71% grave. El porcentaje de RAM fue mayor que las reportadas a nivel internacional en pacientes hospitalizados.

Salazar, *et al.*⁴⁰, en un periodo de nueve meses determinaron las características epidemiológicas de RAM en pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. De los 8 322 pacientes, 56 presentaron RAM; estos pacientes correspondían a 0.67% de las consultas. Según los criterios de Begaud, se consideraron casos los de 35 pacientes que alcanzaron puntajes de probable (53.5%) o posible (46.4%). Las reacciones predominaron en las mujeres (n=35, 62%) en una proporción de 1.43:1. Las principales enfermedades asociadas fueron en sujetos sanos 34%, hipertensión arterial sistémica 28.5% y diabetes mellitus 12.5%. Los fármacos frecuentemente asociados fueron: trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/STX) 12.3%, piroxicam 10.7% y carbamazepina 7.6%. Las dermatosis diagnosticadas fueron exantemas morbiliformes: 25%, eritema pigmentado fijo: 16% y fotosensibilidad: 16%. Se produjeron cinco reacciones graves, SSJ (n=2), síndrome de hipersensibilidad (n=1), eritrodermia (n=1) y vasculitis (n=1). La consulta externa del servicio de dermatología del hospital determinó que la incidencia de dermatosis medicamentosas fue baja. En contraste se encontró una frecuencia alta de fotosensibilidad, eritemas pigmentados fijos y reacciones tipo dishidrosis. Es indispensable la FV para conocer las características de los pacientes más susceptibles de reacción, así como los medicamentos que se asocian con más frecuencia a estas reacciones.

Velázquez, *et al.*⁴¹, en un estudio retrospectivo de doce meses, analizaron los reportes de RAM notificadas por el servicio de urgencias

del Hospital Médica Sur. Describieron los datos demográficos, fármacos, órganos y sistemas involucrados con RAM, causalidad, severidad, calidad de la información y error de medicación. RAM representó un 10.9% (30/274). El 93.5% de los pacientes fueron mujeres y el 64% hombres, edad promedio de 32 ± 14.6 años. Los sistemas afectados fueron el gastrointestinal (33.3%), dermatológico y nervioso (30%), cardiovascular y respiratorio (3.3%). La severidad de RAM fue 13% leve, 40% grave y 47% moderada. El 93% RAM fue probable, al igual que la calidad de información de grado 2; registraron un caso por automedicación con piroxicam, que representó el 7% de causalidad definitiva y de grado 3 (calidad de la información). De las 30 RAM el 73.3% (n=21) se relacionó con automedicación, los grupos farmacológicos fueron en un 19.0% (n=4) antiinflamatorios no esteroideos (AINES), 42.8% (n=9) productos para obesidad y 9.5% (n=2) otros. El 26.7% (n=9) se asoció con errores de medicación, el medicamento fue erróneo para el diagnóstico y la concentración errónea en la preparación del medicamento. Fenitoína presentó ambos errores de medicación, sin consecuencias clínicas graves; el aciclovir se indicó erróneamente para el diagnóstico. Se manifiesta la necesidad de aplicar un plan de uso racional de medicamentos, como la implementación de información confiable sobre la automedicación.

Soster, *et al.*⁴², hicieron un estudio prospectivo y longitudinal en un periodo de cinco meses donde determinaron la frecuencia de sospechas de RAM en pacientes tratados con aminofilina en los servicios de neonatos y lactantes del Hospital Pediátrico de Tacubaya. Las principales sospechas de RAM fueron el aumento en la frecuencia cardiaca, uresis elevada, alucinaciones, ansiedad, irritabilidad y agresividad. De los 229 pacientes hospitalizados en los servicios del estudio 36 fueron tratados con aminofilina y se presentaron 7 sospechas de RAM, en todos los casos el tratamiento fue suspendido. Dado que la aminofilina es un medicamento de elección por los médicos del Hospital Pediátrico, consideraron importante dar seguimiento a los pacientes que se les prescribe dicho medicamento para establecer medidas para prevenir la aparición de RAM.

Reynoso, *et al.*⁴⁴, implementaron un sistema de FV intrahospitalario que involucró la participación activa del farmacéutico y evaluaron las sospechas de RAM en pacientes hospitalizados, pacientes remitidos a la farmacia y pacientes a quienes se les administró algún medicamento en el hospital, en un periodo de cinco meses. Los farmacéuticos visitaron a 726 pacientes y notificaron 35 casos de RAM al Centro de FV de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Los fármacos que presentaron sospecha de RAM fueron aminofilina, midazolam, dobutamina, nitrofuril, metamizol, dicloxacilina, paracetamol+cafeína+ácido acetilsalicílico, ciprofloxacino, tetraciclina, TMP/STX, ceftriaxona, amoxicilina, metoclopramida y difenilhidantoína. La participación del farmacéutico en la práctica hospitalaria incrementa la detección de RAM.

Pedraza, *et al.*³³, diseñaron un modelo enfocado a las actividades de la FV hospitalaria, sustentados en un sistema de gestión de calidad basado en estándares centrados en el paciente, con la promoción del uso racional de medicamentos y la seguridad del paciente en los hospitales de México. Realizaron una revisión bibliográfica, con una lista inicial de 93 indicadores de calidad para un servicio de FV, la cual fue enviada a un panel de once expertos farmacéuticos aplicando el método Delphi en dos rondas; evaluaron los indicadores usando una escala tipo Likert. Determinaron el estado situacional de los servicios de FV de ocho hospitales mexicanos, aplicando el análisis FODA (Fortalezas, Oportunidades, Debilidades y Amenazas). El método Delphi facilitó la generación de un instrumento compuesto por 66 de 93 indicadores de calidad presentados inicialmente al panel de expertos. El modelo fue realizado bajo los elementos clásicos: estructura, proceso y resultados (Modelo de Donabedian); y fraccionado en seis componentes o módulos: recursos humanos, sistema documental, gestión de los reportes de RAM, base de datos, indicadores claves del rendimiento y organización, así como estructura del servicio. Este proyecto fue el primer modelo de gestión de calidad diseñado para los servicios de FV de los hospitales mexicanos; enmarcado por la legislación mexicana en la materia y adaptado a las necesidades y características del sistema de salud mexicano.

Domínguez, *et al.*⁴⁵, revisaron los reportes de sospechas de RAM, recibidos en el departamento de FV de Novartis México, en un periodo de 21 meses; cada caso fue evaluado mediante dos métodos cualitativos desarrollados para la evaluación de la causalidad de RAM; el algoritmo de Naranjo vs. juicio de expertos (OMS). De los 100 reportes de RAM, 99% tuvieron una calidad de información grado 2 y el 1% tuvo grado 3. Del total de casos, 4% se evaluaron como probables por ambos métodos, 13% se consideraron posibles con el método de la OMS y con el algoritmo de Naranjo se obtuvo un 18%; el 73% de los reportes se evaluaron como dudosos por el método de la OMS y 78% con el algoritmo de Naranjo y un 10% fueron consideradas como condicionales por el método de la OMS. A pesar de que los reportes de sospechas de RAM cumplieron con la calidad de información requerida para ser analizados por estos métodos, no fue posible obtener una apropiada evaluación de causalidad. No se utilizó un análisis para establecer una diferencia estadísticamente significativa entre ambos métodos, pero permitió establecer un planteamiento para la realización a futuro de un análisis de causalidad más completo.

Moreno, *et al.*⁴⁶, crearon el ciFV del INNN Manuel Velasco Suárez y para este proyecto integraron a seis estudiantes (cinco de licenciatura y uno de maestría); llevaron a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica sobre FV y la normatividad nacional e internacional vigente. Realizaron visitas informativas con los titulares de FV en la COFEPRIS y la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia con el fin de conocer el proceso que se debería seguir para la implementación y autorización de ciFV. Registraron el programa de FV como un área de servicio social, estancias y realización de proyectos de investigación con estudiantes de la RAM. La creación del ciFV, permitió la incorporación y apoyo de seis estudiantes, la promoción y reporte de RAM, el cumplimiento y contribución del programa nacional de FV, la integración del farmacéutico al equipo de salud y el desarrollo de investigaciones y acciones farmacéuticas a favor de las actividades de la FV.

Soto, *et al.*⁴⁷, realizaron el diseño de un ciFV mediante un estudio retrospectivo y transversal en el hospital Municipal Tenango del Valle Bicentenario. Revisaron y analizaron los expedientes de pacientes

pediátricos hospitalizados en un periodo de doce meses. Examinaron 140 expedientes clínicos, donde, el 52% (n=73) representó al género masculino y el 48% (n=67) al femenino. Las principales causas de hospitalización fueron con un 40% (n=56) bronconeumonía, 17% (n=24) faringoamigdalitis, 15.7% (n=22) influenza AH1N1 y 5.7% (n=8) síndrome diarreico. Los meses con mayor número de hospitalizaciones fueron noviembre con 18 pacientes (12.9%), diciembre con 17 (12.1%), septiembre con 14 (10%) y marzo con 12 (8.6%). Los medicamentos más empleados fueron paracetamol (89%, n=125), amoxicilina (60%, n=84), ampicilina (41%, n=58) y amikacina (29%, n=41). Las interacciones medicamentosas encontradas para el tratamiento de bronconeumonía y faringoamigdalitis aguda fueron paracetamol+amoxicilina, paracetamol+ampicilina, paracetamol+amikacina y amikacina+ ambroxol. La unidad de FV en el hospital cumplió con los lineamientos normalizados de operación en FV y concientizó a los profesionales de la salud para el reporte de sospechas de RAM.

Ramírez, *et al.*⁴⁸, realizaron un conteo de eventos adversos espontáneos por año reportados por los médicos a través de representantes médicos al departamento de FV de Novartis México y revisaron el registro de los entrenamientos de los representante médicos en FV en un periodo de 44 meses. En 2007 encontraron un mayor número de eventos adversos debido a que en 2006 se lanzó un nuevo producto farmacéutico que fue respaldado por una fuerte campaña de seguridad. El menor número de reportes y entrenamientos se encontraron en 2008 debido a que sólo se realizó un entrenamiento extenso a los nuevos representantes y al resto se les daba mensajes sobre la importancia del reporte de eventos adversos. En 2009 y 2010 el número de eventos adversos espontáneos reportados mostró un incremento debido al establecimiento de programas permanentes de capacitación y re-entrenamiento. El entrenamiento específico en FV a representantes médicos es una herramienta básica y fundamental en la recolección de información y reporte de eventos adversos.

Ortega, *et al.*⁴⁹, realizaron un estudio prospectivo en el Hospital General de México, para determinar la frecuencia de RAM, conocer el grupo farmacológico y el tipo de reacción que se manifiesta por RAM.

En 52 meses registraron 1106 RAM, de las cuales dos terceras partes se presentaron en mujeres. Los servicios con mayor porcentaje de RAM fueron oncología (17%), farmacología clínica (16%), radiología e imagen (11%), medicina interna y clínica del dolor (7%), dermatología (6%), oftalmología y pediatría (5%) y otros (17%). Los grupos farmacológicos con mayor número de RAM fueron antimicrobianos (31%), analgésicos (18%), antineoplásicos (18%), medios de contraste (9%), antieméticos (6%) y otros (21%). RAM más frecuente fue erupción cutánea localizada o generalizada, náusea, vómito, mareo, cefalea, sedación y falla terapéutica. El 90% de RAM fue clasificado como probable (5 a 8 puntos). La notificación de RAM debe realizarse por profesionales de la salud capacitados, además de la participación del médico, enfermera y farmacovigilante.

Hernández, *et al.*⁵⁰, desarrollaron un material educativo sobre los aspectos de FV dirigido a pacientes pediátricos y sus familiares. Evaluaron los diferentes materiales didácticos factibles para el aprendizaje de los niños, los cuales fueron un video educativo donde se resaltaban los conceptos de FV, RAM, la importancia de reportar éstas y el beneficio que tiene hacerlo, un cuento digital para los pacientes más pequeños donde se resaltan las mismas ideas sobre FV y un juego didáctico para retroalimentar la información de los videos. Fue posible adaptar los conceptos sobre FV en materiales dirigidos a población. El desarrollo de materiales educativos dirigidos a la población pediátrica y público en general, facilita la difusión de las actividades de FV y la comprensión de la misma.

García, *et al.*⁵¹, realizaron un estudio prospectivo y longitudinal, en el área de radiología del Hospital General Dr. Miguel Silva de la Secretaría de Salud en Michoacán, para evaluar, cuantificar y clasificar las diferentes RA que se presentan cuando se administra el medio de contraste yodado intravenoso y los factores predisponentes para la aparición de RA. Se incluyeron un total de 72 pacientes que acudieron a realizarse estudios de urografía excretora y flebografía, recolectaron los datos mediante cuestionarios, observación y estudios de laboratorio. De los 72 pacientes, 40 fueron mujeres y 32 hombres, en un rango de edad 20-70 años. El 61.1% (n=44) de los pacientes presentaron algún

tipo de reacción al medio de contraste de estos el 36% presentaron factores de riesgo. La sintomatología presentada fue mareo, náuseas, calor generalizado, cefalea, eritema y edema; 98% de las reacciones fueron leves y el 2% moderadas. Los signos y síntomas se presentaron a los 1.3+1.5 minutos, con una duración de 6+7.2 minutos. Los valores de urea, creatinina, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca antes y después de la utilización del medio de contraste fueron estadísticamente significativos. La cantidad de medio de contraste administrado en promedio fue de 2+0.2 ml/Kg. Existió un mayor porcentaje de RA con la utilización de Ioditrast en comparación a los estudios reportados con otros medios de contraste iónico. Las reacciones que se presentaron fueron agudas, no demostraron que los factores de riesgo incrementan la posibilidad de presentar RA al medio de contraste.

Gatica, *et al.*⁵², analizaron y clasificaron las notificaciones de las sospechas de RAM que recibieron durante el año 2009 en el Centro Estatal de FV de Oaxaca. De las 93 notificaciones que recibieron la citarabina fue el fármaco con más, ocupando el primer lugar con nueve notificaciones procedentes del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO). Las manifestaciones clínicas fueron toxicidad gastrointestinal y náuseas (n=4), fiebre y citopenia (n=3) y vómito (n=2). En seis casos hubo recuperación sin secuelas, dos no se sabe y uno no se recuperó. De las nueve RAM de citarabina que reportó el HRAEO, concluyeron que este medicamento obtuvo aproximadamente un 66.6% de beneficio y un 33% de riesgo en el estudio.

Hernández, *et al.*⁵³, realizaron un estudio prospectivo de 23 días para obtener la frecuencia y gravedad de RAM después de la administración de enaxoparina en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna. Revisaron las indicaciones médicas, preguntaron a los pacientes si tenían alguna molestia o lesión con el anticoagulante y les examinaron el sitio de la administración de la enaxoparina para detectar otra manifestación. De un total de 77 pacientes, 52 (67.5%) presentaron equimosis (32 en el sitio de administración, 3 en el sitio de administración y brazos con dosis de 60 mg, 3 equimosis con inducciones y 14 manifestaron lesión marmórea puntiforme en el sitio de administración) y 25 (32.5%) no presentaron ninguna reacción. Las

dosis utilizadas fueron de 40 mg (n=19), 60 mg (n=47), 80 mg (n=7) y 120 mg (n=4). Las principales asociaciones medicamentosas fueron enaxoparina-AINES (8 presentaron equimosis y 1 no), enaxoparina-AAS (11 pacientes presentaron equimosis y 2 no), enaxoparina-ácido acetil-salicílico-clopidogrel (5 pacientes presentaron equimosis y 2 no), enaxoparina-warfarina (1 paciente presentó equimosis). La frecuencia de aparición de esta reacción fue elevada, por lo que es necesario realizar un seguimiento de mayor duración en estos pacientes para conocer la evolución de la reacción. La equimosis con induraciones es considerada por la FDA como grave, es necesario que el médico y el personal de enfermería tomen conciencia en la presencia de esta RAM para tratar de evitarla o notificarla.

Gordillo, *et al.*⁵⁴, detectaron y caracterizaron las interacciones medicamentosas en prescripciones hospitalarias en un centro hospitalario privado de tercer nivel, por medio de un estudio transversal de dos meses, como parte de la instalación del servicio de FV. Las posibles interacciones farmacológicas de los medicamentos prescritos se analizaron mediante el programa *online* Drug Interactions Checker, al detectar una interacción potencial, generaban un reporte al médico tratante. Revisaron 97 expedientes. La edad promedio de los pacientes fue de 37.6 ± 20.3 , el 47% de los pacientes fueron del género femenino, el 30% (n=29) tuvieron enfermedades crónico degenerativas intercurrentes y 16% (n=16) hipersensibilidad a diferentes fármacos. El 74% (n=72) fueron ingresos por causa quirúrgica, en todos los casos el egreso fue por mejoría. El promedio de fármacos prescritos fue de 5 ± 2.8 . Detectaron 33 casos (35%) de prescripciones con fármacos con interacciones, de éstas 18, 4 y 10 (54, 12 y 30 %) fueron de grado leve, moderado y grave respectivamente. El grupo farmacológico con mayor número de interacciones fueron los AINES y los narcóticos. En el análisis de regresión logística sólo el número de medicamentos prescritos estuvo asociado a la presencia de interacciones. Un servicio de FV hospitalaria puede detectar y alertar oportunamente a los médicos tratantes sobre las interacciones medicamentosas, disminuyendo los riesgos para el paciente.

Alcalá, *et al.*⁵⁵, desarrollaron y validaron un método analítico por HPLC para cuantificar, valorar el principio activo, uniformidad del contenido y detectar posibles sustancias relacionadas o impurezas en formulaciones orales sólidas con 5 mg de tacrolimus comercializadas en México. Llevaron a cabo las pruebas de control de calidad como producto terminado a cápsulas de tacrolimus: apariencia visual, peso promedio, friabilidad o pérdida de peso y tiempo de desintegración. El método desarrollado por HPLC para la cuantificación de tacrolimus fue selectivo, confiable y reproducible a una concentración de 500 µg/ml. La formulación innovadora Prografi y la genérica Framebin, lograron cumplir cabalmente con los criterios internacionales en la prueba de valoración de principio activo y uniformidad de contenido. Las formulaciones genéricas Tenacrine y Limustin, no consiguieron aprobar dichas pruebas, detectaron sustancias relacionadas o impurezas en Tenacrine (tienen menor contenido de tacrolimus que el innovador, indicando menor biodisponibilidad y, por ende, menor eficacia), sugiriendo un posible impacto negativo en la salud de los pacientes tratados con estos medicamentos. Expresaron la importancia de realizar FV de manera sistemática a los pacientes medicados con inmunosupresores genéricos, debido a que algunas de las formulaciones que evaluaron presentaron problemas de calidad en su fabricación, incrementando el riesgo de un posible evento adverso o falta de eficacia.

Jiménez, *et al.*⁵⁶, desarrollaron un sistema de vigilancia de dispositivos médicos en el Hospital Pediátrico de Tacubaya. Establecieron los PNO, realizaron un formato para el reporte de incidentes adversos con los dispositivos médicos y un monitoreo de la seguridad de los dispositivos médicos con la participación del farmacéutico. Los farmacéuticos visitaron 726 pacientes y documentaron 17 incidentes adversos que se enviaron al Centro de FV de la SSDF. De los incidentes detectados corresponden 23% al gel para debridación, 18% al equipo de aplicación de volúmenes medidos, 18% a catéter venoso central, 12% a catéter IV radiopaco, mientras que la bolsa para orina, jeringa de plástico sin aguja, venda enyesada, catéter para oxigenoterapia y catéter para vasos umbilicales corresponden al 29%. Los dispositivos médicos incluyen una gran variedad de insumos de características diversas de

acuerdo a su uso por lo que es necesario considerar dichas diferencias en la regulación en materia de dispositivos médicos.

Molina, *et al.*⁵⁷, revisaron y evaluaron la información obtenida en los últimos ocho años del sistema de reporte de FV de ziprasidona en México y los datos obtenidos de sobredosis a nivel internacional sobre la frecuencia de aparición de anormalidades electrocardiográficas o arritmias graves. Ziprasidona fue uno de los antipsicóticos señalados con mayor riesgo de asociarse con cambios electrocardiográficos que podrían llevar a arritmias graves. Sin embargo, con base en los resultados de estudios clínicos en población mexicana, en los casos informados de sobredosis a nivel mundial y en los reportes de EA recopilados a través del grupo de FV consideraron que este riesgo posiblemente ha sido sobredimensionado. Revisaron un total de 142 EA presentados con ziprasidona, la principal fuente de reporte fueron estudios clínicos. Del total de EA observados, el órgano y/o sistema involucrado con mayor frecuencia fue el psiquiátrico, seguido por el cardiovascular y neurológico. De los 16 casos de eventos cardiovasculares reportados, únicamente dos manifestaron problemas electrocardiográficos (arritmias). Después de varios años de comercialización, es de vital importancia incentivar la notificación de eventos adversos por parte de los profesionales de la salud y pacientes, que permitan reforzar los perfiles de seguridad de los antipsicóticos, y posiblemente detectar nuevas indicaciones con las terapias actualmente disponibles.

Haddad, *et al.*⁵⁸, analizaron los reportes de EA, recibidos en la unidad de FV del laboratorio productor, en toda la República Mexicana desde el lanzamiento de Pristiq en México (periodo de 24 meses). Determinaron la frecuencia de EA, fuente de reporte, acciones tomadas con el tratamiento de Pristiq, la aparición del EA dependiendo de la indicación para la que se utilizó el medicamento y la proporción de EA reportados en relación con las dosis distribuidas. México tuvo el mayor número de reportes de EA con el uso de Pristiq para síntomas vasomotores, los cuales no son serios, que ceden espontáneamente. Observaron que los EA no serios más frecuentes para la indicación de síntomas vasomotores fueron cefalea, náusea y fatiga, mientras que los más frecuentes ocurrieron en trastorno depresivo mayor y ansiedad, y fueron

cefalea, síndrome de piernas inquietas y ansiedad. Se da la necesidad de una retroalimentación por parte de la autoridad sanitaria a dichos reportes, lo que permitirá llevar un control más estricto del perfil de seguridad de este medicamento en la población mexicana.

Mercado, *et al.*⁵⁹, analizaron los reportes de ETAV de VCN7 recibidos en la unidad de FV del laboratorio productor, a nivel nacional como mundial, para evaluar las diferencias. Determinaron la frecuencia, fuente del reporte, aparición del EA en la dosis aplicada y la proporción de ETAV reportados en relación con las dosis distribuidas. Revisaron 108 reportes de ETAV reportados a nivel nacional de niños vacunados con VCN7 acumulados entre los años de 2000 y septiembre de 2010. La mayoría de estos reportes, tanto en México, como a nivel mundial, fueron considerados como no serios. Los ETAV notificados con más frecuencia a nivel mundial y a nivel nacional varió, en México los ETAV más frecuentes, después de los problemas generales y del sitio de aplicación (38%), fueron los problemas del sistema respiratorio (29%) y los problemas gastrointestinales (16%) y a nivel mundial los ETAV notificados con más frecuencia después de los problemas generales y del sitio de aplicación (35.5%), fueron los problemas en el sistema nervioso (17.4%) y problemas en la piel y tejidos subcutáneos (10.9%). En México no se tiene aún una cultura generalizada de los ETAV, con ello se ampliaría el conocimiento y perfil de seguridad de los productos farmacéuticos usados en las campañas universales de vacunación.

Díaz, *et al.*⁶⁰, hicieron un análisis retrospectivo (de 2003 y de octubre de 2010) de los EA recibidos en la unidad de FV de Pfizer México, asociadas a la aplicación de hormona de crecimiento (FC, Genotropin). Determinaron la fuente de reporte, género, grupo de edad, la indicación más frecuente para el uso de HC. El 62% de los casos se presentó en el género femenino y 35% en el masculino. De los 93 casos reportados el 57% fueron considerados como EA serios y el 43% no serios. Los menores de 18 años tuvieron mayor reporte de eventos. El desenlace del EA fue reportado como recuperado en el 34% de los casos, 21% no recuperado, 1% en recuperación y el 12% de los casos se desconoce. El reporte espontáneo fue el más frecuente (97% de los casos), reali-

zados principalmente por el familiar del paciente y/o paciente (85% de los casos). Las indicaciones más utilizadas de la HC, fueron retraso en el crecimiento y deficiencia de la HC. El órgano y/o sistema con el mayor número de reporte de EA fue el sistema neurológico y el sistema cardiovascular. La FV sigue siendo el medio más confiable para evaluar el perfil de inmunogenicidad y tolerancia de las terapéuticas recombinantes. La aceptación de los biocomparables por parte de la autoridad sanitaria hace necesario el estricto seguimiento de la seguridad de todos los medicamentos biotecnológicos.

García, *et al.*⁶¹, analizaron los EA recibidos desde el 31 de mayo de 2000 al 31 de octubre de 2010, en la unidad de FV de Pfizer México del etanercept, producto Enbrel. Del 31 de mayo de 2000 al 16 de abril de 2003, no encontraron ningún registro de reportes de EA. Del 17 de abril de 2003 al 31 de octubre de 2010, encontraron 75 reportes de EA, de los cuales el 60% fue reportado por médicos y 40% por pacientes. Los mayores de 18 años y el género femenino tuvieron el mayor número de reportes. Los EA reportados según la indicación terapéutica fue en un 64% artritis reumatoide, 15% psoriasis en placas, 12% espondilitis anquilosante, 5% artritis idiopática juvenil, 3% artritis psoriásica, 1% indicación no aprobada. El número de EA serios fue de 24 y 51 no serios. De los 24 EA serios, 6 casos se reportaron como recuperados, 4 casos no recuperados, 1 caso en recuperación y 13 casos no se conocieron la consecuencia de los EA. Reportaron 3 muertes, la evaluación de causalidad por parte del médico fueron dos relacionadas al medicamento y en la tercera no se proporcionó la causalidad. Dar seguimiento a todos los EA reportados alrededor del mundo permite actualizar y mantener prevenidos a los profesionales de la salud en caso de generarse alguna información de interés.

Nava, *et al.*⁶², estudiaron los ETAV notificados en los primeros meses de 2010 al CIFV Palia en Zapopan, Jalisco, relacionados con vacuna de la influenza AH1N1 y realizaron una comparación con el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CNSIA). Recibieron 25 reportes. En el CNSIA, el 66.1% fueron mujeres y 33.9% hombres y en el CIFV Palia el 80% fueron mujeres y 20% hombres. La prevalencia de ETAV fue entre los 20 y 49 años en ambas fuentes, las RA en el

CIFV Palia fueron cuadro gripal severo (36%), malestar general (24%), cefalea (20%), hipertermia (16%) y sudoración excesiva (4%); como consecuencia del evento el 68% mostró recuperación sin secuelas, el 28% recuperación con alguna secuela y del 4% no se supo. Según su clasificación clínica en el CNSIA, el 81.3% fueron leves, 14.7% moderadas y 4% severas y en el CIFV Palia 56% fueron leves, 44% moderadas y ningún caso severo. En la clasificación epidemiológica en CNSIA, el 46.6% fue causal, 32.5% coincidente, 0.6% por error técnico y 20.3% pendiente; en el CIFV Palia el 84% fue causal, 4% coincidente y 12% pendiente. Observaron una similitud entre los resultados de ambas referencias y obtuvieron un panorama global del comportamiento de una población específica comparada a nivel nacional.

Carrasco, *et al.*⁶³, realizaron un estudio para comparar la biodisponibilidad de dos formulaciones de sertralina en pacientes mexicanos y registraron los EA observados en los voluntarios participantes analizando la posible causalidad (algoritmo de Naranjo) de dichos eventos. Participaron 24 sujetos voluntarios sanos que recibieron una dosis de 100 mg de sertralina en dos sesiones por separado. Determinaron los parámetros farmacocinéticos ($C_{p_{m\acute{a}x}}$, $T_{m\acute{a}x}$ y ABC). Durante el estudio observaron 51 sospechas de RAM (diarrea, el dolor abdominal, náuseas, vómito, vértigo, mareo, confusión, cefalea y diaforesis). Según su causalidad 38 RAM fueron probables y 13 ciertas. Al comparar los parámetros farmacocinéticos tanto la $C_{p_{m\acute{a}x}}$ como el ABC fueron superiores en mexicanos a lo descrito en otras poblaciones. Con base a los resultados encontrados, es fundamental revalorar la dosificación de la sertralina en pacientes mexicanos para tener un mejor perfil de eficacia y seguridad. La incidencia de EA fue muy grande probablemente debido a las diferencias farmacocinéticas que existen con fármacos metabolizados por esta vía en nuestra población.

Esquivel, *et al.*⁶⁴, hicieron un monitoreo terapéutico durante 6 meses, en pacientes con trasplante renal bajo terapia inmunosupresora con micofenolato de sodio con recubierta entérica. La causalidad de las sospechas de RAM fue valorada con el algoritmo de Naranjo. Se recibieron 50 pacientes de 41.7 ± 14.3 años con función renal estable de los cuales 32 usaban Myfortic y 18 Femulan, tiempo postrasplante

5.5±4.8 años, etiología urémica por hipertensión>hipoplasia>diabetes. En promedio, las Cp mostraron una sobre-exposición a las dosis terapéuticas, con Myfortic 5.46±4.92 µg/ml vs. Femulan 7.81±7.09 µg/ml (margen terapéutico 1.00-3.5 µg/ml). Por otro lado, 23 de 32 pacientes con Myfortic estaban dentro del margen terapéutico y sólo 3 de 18 pacientes usando Femulan se encontraron en el rango. Con Femulan 4 de 18 pacientes no se les detectaron Cp de micofenolato sódico. Once de 18 pacientes con Femulan presentaron gastrotoxicidad moderada, uno de ellos grave con grado de casualidad probable vs. 9 de 32 pacientes con gastrotoxicidad usando Myfortic, todas leves. Femulan presentó un perfil de seguridad inferior a Myfortic. Ajustes de dosis fueron necesarios para tratar los EA y las sugerencias al médico en la farmacoterapia concomitante ayudó a los pacientes a mejorar su calidad de vida.

Olea, *et al.*⁶⁵, efectuaron un estudio prospectivo y longitudinal de 6 meses, en pacientes del servicio de oncología del Hospital de la Mujer para determinar la frecuencia y severidad de RAM. Fueron 3 tipos de cáncer (mama, ovario y trompa de falopio), con un total de 488 ingresos a hospitalización, administraron 233 quimioterapias que representó un 47.75% de los ingresos al servicio de oncología, sólo a 71 pacientes se les administró la quimioterapia. La edad de las pacientes fue en un rango de 20 a 89 años. El 16.9% presentó alergia a otros medicamentos. Los medicamentos utilizados en las quimioterapias fueron adriamicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, paclitaxel, carboplatino y epirrubicina, se aplicaron en combinaciones. Encontraron 75 RAM, las más comunes fueron alopecia con el 98.6%, melanoniquia 54.9%, decoloración de orina rojo-naranja 54.9% (reacciones leves), eritropenia con el 60.6% (moderada a grave dependiendo el nivel de eritrocitos en sangre), náuseas 76.1%, mialgia 56.3%, ostealgia 56.3%, vómito 53.5%, estreñimiento 49.3% y astenia 45.1% (clasificadas como leves a moderadas). Las pacientes presentaron de 4 a 21 RAM diferentes durante la poliquimioterapia con un promedio de 13 RAM por paciente. Dos pacientes presentaron reingresos debidos a RAM, 2 pacientes fallecieron durante el estudio, sin embargo, el motivo de muerte no estuvo asociado a RAM. El 100% de los pacientes presentaron al menos una RAM.

Dávila, *et al.*⁶⁶, implementaron una unidad de FV en el Centro Estatal de Cancerología (CECan) realizando actividades de información y capacitación dirigido a personal médico, paramédico y pacientes de las áreas, oncología pediátrica, oncología adultos y quimioterapia ambulatoria, además de la elaboración de PNO. La unidad de FV se integró con la participación de tres médicos, dos químico farmacobiólogos y ocho enfermeras. En un periodo de 8 meses detectaron 45 RAM, manifestadas principalmente, como náuseas (14.1%), vómito (12.7%), alopecia (12.7%), pancreatitis (8.45%) y rash (8.45%). Dieciséis (87.5%) medicamentos oncológicos fueron los más implicados con la aparición de RAM, siendo los más frecuentes la lasparaginasa (24.4%), paclitaxel (15.6%), ciclofosfamida (13.3%) y doxorubicina (11.1%). Los servicios hospitalarios donde se detectaron RAM fueron quimioterapia ambulatoria (75%) y oncología pediátrica (25%). La edad promedio de los pacientes que presentaron alguna RAM fue de 28 años; el sexo femenino (60%) tuvo mayor prevalencia. El cáncer de mama (38%), leucemia linfoblástica aguda (38%) y cáncer de ovario (7%) fueron las principales patologías donde se observaron RAM. Los servicios oncológicos que reciben los pacientes que acuden al CECan han mejorado debido a que se iniciaron actividades de FV por el personal farmacéutico, médicos y enfermeras.

Escobedo, *et al.*⁶⁷, identificaron RAM a través de la visita médica en pacientes internadas en los servicios de obstetricia y ginecología, como parte del programa de uso racional de medicamentos que realizó el profesional responsable de FV. De un total de 944 pacientes estudiados, el 79% fueron obstétricas y el resto ginecológicas. La edad promedio fue de 29.4 años y 43.0 años para pacientes obstétricas y ginecológicas respectivamente. Los grupos farmacológicos más usados fueron analgésicos 33%, antimicrobianos 30%, antihipertensivos 10% y menos del 10% correspondió a útero-inhibidores, antidiabéticos, hormonas, laxantes, vitaminas, etcétera. El número de medicamentos utilizados simultáneamente osciló entre 1 y 10. Fueron 108 RAM las identificadas, el 19.4% producidas por ketorolaco, 7.4% orci-prenalina, 4.6% nalbufina, 3.7% tramadol y 2.7% insulina. RAM más frecuente fue en un 21% edema, 16% taquicardia, 10% somnolencia,

5% dificultad respiratoria y 4% hipoglucemia. El 3.7% de RAM se debió a interacciones farmacológicas. En el 10.2% de los casos se modificó el esquema terapéutico. La implementación del programa de FV en la atención médica ha permitido identificar RAM y tomar decisiones para reducir el riesgo de que se presenten nuevamente cuando existen factores de riesgo, modificando la terapéutica o el procedimiento de administración, favoreciendo con ello el uso racional de medicamentos.

Briseño, *et al.*⁶⁸, evaluaron la percepción de los consumidores en relación a los medicamentos que tomaban y los efectos no deseados que presentaron, además difundieron el reporte de RAM al Sistema Nacional de FV. Aplicaron un cuestionario a algunas farmacias de la Zona Metropolitana de Guadalajara durante octubre de 2009. Encuestaron a 114 personas, el 78.95% de ellas adquirió el medicamento por receta médica, el 15.79% por publicidad y el 5.26% se lo recomendó un familiar. El 94.74% presentó mejoría de su enfermedad clínica o síntomas después de ingerir el medicamento. El 56.14% presentó algún efecto indeseado, y de este porcentaje el 6.14% manifestó reacciones en piel, 33.33% estómago, 11.40% cabeza y 8.77% otros. El 94.74% desconocía el formato para el informe de sospechas de RAM. El 99.12% mostró interés en saber cómo llenar dicho formato. Enviaron 5 reportes de sospecha de RAM por internet. Los principales grupos de farmacológicos fueron en un 45.61% AINES, 8.77% antibióticos, 2.63% antigripales, 5.26% neuromoduladores, 4.39%, opioides y 8.77% cardiovasculares. La mayoría de la población ignoraba que las sospechas de RAM se pueden reportar por internet. Existe la necesidad de mayor trabajo de difusión entre la población sobre la FV y sus beneficios en la salud.

Carrasco, *et al.*⁶⁹, estimaron la incidencia de EA del oseltamivir en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias sometidos al tratamiento con este fármaco. Realizaron una encuesta con diversas preguntas, relacionadas con la sintomatología que presentaban por la infección por influenza, con los EA descritos para el oseltamivir y otras sin relación al tratamiento ni a la enfermedad. Encuestaron a 57 pacientes después de que finalizaron su tratamiento.

Los principales EA que se presentaron estuvieron relacionados con problemas gastrointestinales (náusea, vómito, sabor desagradable, diarrea). Detectaron en un número limitado de pacientes, cambios en la conducta, probablemente debido a alteraciones neuropsiquiátricas. De acuerdo a los resultados encontrados, concluyeron que el perfil de EA observados en nuestra población no fue diferente al descrito en otras poblaciones.

Montañez, *et al.*⁷⁰, implementaron un sistema de FV en el centro de atención integral en salud mental de Guadalajara, Jalisco. Para el comité de FV, seleccionaron al personal de acuerdo a sus funciones e interés en el tema, integrando a médicos generales, médicos psiquiatras, a la coordinadora de enfermería y al jefe de la farmacia. En junio de 2008, conforman la integración del comité de FV. En marzo de 2009, realizaron un estudio descriptivo identificando que la resistencia a la participación en actividades de FV estaba fundamentada en la combinación del desconocimiento de los objetivos de la FV y al temor mal concebido ante las posibles consecuencias legales. En julio de 2009, crearon una guía sobre los principales efectos de los medicamentos más comunes como benzodiazepinas, antipsicóticos, anti-depresivos, estabilizadores del estado de ánimo y antiparkinsonianos. En octubre de 2009, proponen un diplomado en Jalisco con la finalidad de apoyar la profesionalización del farmacéutico dentro del marco del uso racional de medicamentos. Realizan acuerdos de colaboración interinstitucional con el Instituto Jalisciense de Salud Mental, Palia y otras en materia de propuestas de mejora e investigación. Su meta permanente es la de trabajar por la mejora continua de la seguridad en el uso de medicamentos.

Hernández, *et al.*⁷¹, realizaron una revisión bibliográfica para determinar la importancia que tiene la FV como una actividad necesaria para mejorar la atención médica en pediatría, actividad que se realiza en otros países del primer mundo y que en el nuestro comienza a establecerse, para ello consultaron bases de información actualizadas y completas, principalmente Pubmed, Cochrane y en el enlace de la OMS. Por la escasez de estudios clínicos de FV y falta de información específica, a partir de estudios en niños en la práctica clínica, se utilizan

los datos de RAM de estudios realizados en adultos. Esta extrapolación a menudo es inadecuada debido a que en los niños las enfermedades y el metabolismo de los fármacos son diferentes y la respuesta al tratamiento es impredecible y distinta a la de los adultos. La frecuencia de RAM potenciales y sospechas de RAM, así como el riesgo relativo de morbilidad y mortalidad causada por medicamentos tanto en poblaciones pediátricas como en adultos es muy alta por lo que proponen la creación, implementación y evaluación de un Centro de FV en el INP, que contribuiría a disminuir el número de RAM potenciales y prevenir iatrogenias en la población atendida en el INP.

Quintana, *et al.*⁷², hicieron un estudio prospectivo y transversal para conocer las RA de incidencia baja asociadas a medicamentos oncológicos en el servicio de pediatría del hospital infantil de Morelia, Michoacán, durante doce meses. Detectaron 90 casos de RAM en 2457 pacientes estudiados. El 63% (n=57) del género masculino y 37% (n=33) femenino presentaron RAM. Los fármacos con mayor frecuencia de RAM fueron, en un 38.8% (n=35) metotrexato, 11.11% (n=10) etóposido, 10% (n=9) doxorubicina liposomal y vincristina, 3.33% (n=3) ácido folínico y cisplatino, 2.22% (n=2) carboplatino y filgastim (en cada uno de los fármacos los mismos casos) y 1.11% (n=1) actinocimina D. La principales RAM fueron en un 21.22% fiebre, 19.81% neutropenia, 11.32% mucositis, emesis y náuseas 7.54%, dolor abdominal 4.71%. El 97.77% de RAM fue de tipo A. De acuerdo a su causalidad (algoritmo de Naranjo) la mayoría tuvo un puntaje de 5 y 8 catalogadas como probables (78.8%). La unidad de vigilancia epidemiológica del Hospital infantil de Morelia lleva a cabo el registro de todas las notificaciones de RAM en oncología dentro de todo el nosocomio.

Ortiz, *et al.*⁷³, supervisaron las notificaciones de sospechas de RA producidas por medicamentos psicoactivos en un Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza, Pachuca, Hidalgo, durante cuatro meses. Verificaron la causalidad de RAM. Ciento doce pacientes hospitalizados fueron estudiados (44 hombres y 68 mujeres). La edad promedio de los pacientes fue de 46±45 años. Los principales diagnósticos fueron esquizofrenia (35.7%), retraso mental severo (17%), retraso mental moderado/epilepsia (12.5%), %, retraso mental moderado (8.03%) y

otros (26.7%). En el estudio se registraron 721 regímenes terapéuticos prescritos a los pacientes en el servicio de psiquiatría. Los pacientes recibían un promedio de 5.3 ± 1.1 (rango de 4 a 8) medicamentos psiquiátricos. Los psiquiatras registraron sólo cinco RAM en cinco pacientes (prevalencia: 4.46%). Los medicamentos involucrados con la aparición de RAM fueron neurolépticos (47.8%), antiepilépticos (39.1%) y otros (13.04%). Los órganos y sistemas afectados por RAM fueron el sistema nervioso central, piel, endocrinológico y gastrointestinal. De acuerdo a su causalidad se clasificaron como probables en tres casos, posible en un caso, como dudosa en un caso y como definido en ningún caso.

Plasencia, *et al.*⁷⁴, realizaron un estudio retrospectivo de los reportes de sospechas de RAM notificadas al CIFV Palia en Zapopan, Jalisco, durante doce meses. De un total de 196 RAM, el género con más incidencia de RAM fue el femenino (65.8%); el rango de edad con mayor número de incidencia fue de 31 a 60 años (37.2%); el 65.3% de RAM duró un día, el 15.8% 2-14 días de duración y el 18.9% duraron 15 días. En el 6.1% de los reportes, el paciente no había logrado la recuperación y el 4.6% de los reportes el paciente resultó con secuelas. De acuerdo a su severidad el 39.8% fueron de tipo leve, 46.4% moderada y 13.3% grave. Los grupos terapéuticos que más RAM ocasionaron fueron antineoplásicos (42.3%), analgésicos (14.8%), antibióticos (10.2%), anticonvulsivos (7.1%) y antiinflamatorios (6.1%). Las manifestaciones de RAM con un mayor incidencia fueron náuseas (34.2%), fatiga (14.3%), rash (12.2%), dolor óseo (11.7%), vómito (10.7%), mareo (8.2%), vértigo (8.2%), cefalea (7.1%), prurito (5.6%) y somnolencia (5.6%). Se confirma que los antineoplásicos son medicamentos que causan un gran número de RA y de manera constante por lo que se hace indispensable la FV intensiva de éstos.

García, *et al.*⁷⁵, evaluaron RAM en pacientes hospitalizados en los servicios de gastroenterología, angiología, oncología y traumatología del Hospital General Regional de Orizaba, a través de un estudio prospectivo y transversal durante cuatro meses. El total de RAM identificadas fueron 57, siendo el servicio de traumatología el de mayor frecuencia. Los principales órganos y sistemas afectados fueron el gas-

trointestinal (42%) y la piel (33%). Los medicamentos principalmente sospechosos fueron metoclopramida, ciprofloxacino y diclofenaco. El número de medicamentos administrados en promedio fue de cuatro. Los principales mecanismos de RAM fueron la hipersensibilidad tipo I (28%), desequilibrio dopaminérgico, hipersusceptibilidad y vasodilatación (10.5% cada uno). Los diagnósticos que presentaron RAM fueron fracturas de extremidades y cáncer de mama (19% cada uno) y dolor muscular (17.5%). Se encontraron asociaciones entre el mecanismo de la RAM: hipersusceptibilidad y bleomicina ($p < 0.05$), e inhibición de la síntesis de prostaglandinas y diclofenaco ($p < 0.05$). Los pacientes con fractura en extremidades están asociados al mecanismo de la RAM de hipersensibilidad tipo I ($p < 0.01$). La polifarmacia en pacientes hospitalizados es común, incrementando el riesgo de aparición de RAM, por tal motivo aumenta significativamente la posibilidad de interacción entre los mecanismos de RAM, haciéndolos cada vez más difíciles de clasificar y evaluar.

Oliván, *et al.*⁷⁶, determinaron las RA del diclofenaco en la población adscrita a la Unidad de Medicina Familiar (UMF) no. 222 del IMSS, en el turno matutino de la ciudad de Toluca, en un periodo de seis meses. Analizaron 2596 prescripciones médicas en los expedientes clínicos y electrónicos de los veinticinco consultorios del turno matutino de la unidad. Detectaron 285 RAM, a las cuales se les determinó la incidencia, causalidad, gravedad y significancia clínica. La prevalencia de RA de este medicamento fue del 10.98 %. Destacaron con un 87.37% las reacciones gastrointestinales, principalmente el malestar epigástrico con 30.18%, pirosis 17.19% y gastritis 15.79%. Según su causalidad el 5.96% fueron dudosas, 40.70% posibles, 32.28% probables y 21.05% definitivas. Por su gravedad y significancia clínica fueron principalmente moderadas con 72.98% y graves 18.95%. Los resultados de este estudio sugieren que la prescripción del diclofenaco no se hace bajo todas las normas de racionalidad y esto puede tener impacto negativo en la calidad de vida del paciente.

Ríos, *et al.*⁷⁷, hicieron una revisión de la FV en niños, la cual tiene un bajo grado de notificación espontánea en el mundo; en el caso de México se acentúa más. La tarea pendiente en nuestro país, en el caso

de los niños, debe darse a corto, mediano y largo plazo. A corto plazo es necesaria la difusión de la importancia de la FV en nuestro medio, aspectos conceptuales de la FV, normatividad existente en México, consecuencias en los niños tanto en morbilidad como en mortalidad, impacto económico de las mismas y, de manera relevante, hace notar el bajo número de reportes a nivel internacional que tenemos en nuestro país. A mediano plazo, educación en materia de FV a los médicos especialistas en formación, empezar a publicar las experiencias sobre RAM en nuestro hospital, e invitar a otros centros pediátricos nacionales a que participen en esta tarea con la finalidad de ir acumulando experiencias. A largo plazo se pretende que nuestro país se encuentre a la vanguardia respecto a la notificación de RAM, en las que además de colaborar con otros centros hospitalarios en los reportes, seamos capaces de identificar algún medicamento que por poner en riesgo la salud de los niños requiera ser retirado por las autoridades sanitarias competentes.

Cutiérrez, *et al.*⁷⁸, describieron el desarrollo de un programa de FV de captura electrónica en línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Diseñaron un *software* en Access y Visual Basic, con siete módulos de llenado: datos del paciente, reacción adversa, medicamento sospechoso, farmacoterapia concomitante, historia clínica, procedencia de la información y reportes estadísticos. Las ventajas del programa de FV fue brindar mayor confiabilidad en la información y disminución del tiempo de captura, respondió a los requerimientos de la NOM-220, incluyendo datos anexos, que se estableció como un centro de referencia, ubicado en el HIMFG, para los Institutos Nacionales de Salud, Hospitales Federales y Estatales, además de ser un elemento de apoyo para la investigación, educación y una mayor cultura del reporte en México.

Medina, *et al.*⁷⁹, diseñaron e implementaron un modelo de atención farmacéutica (AF) en pacientes de la tercera edad, atendidos en el CIFV del Instituto Paliá, durante abril de 2008, se analizó la funcionalidad del modelo y las tendencias. Dispensaron a 23 pacientes, con seguimiento farmacoterapéutico a 12 de ellos, el 91% logró disminuir la intensidad de su dolor. Se resolvieron el 50% de los PRM detectados, y

el 38% de los Resultados Negativos asociados al uso de Medicamentos (RNM) fueron identificados. Se reportaron 16 sospechas de RAM. Contar con el modelo de AF especializado en pacientes de la tercera edad, facilitó implementar las actividades de AF, lo que ayudó a resolver algunos problemas de salud de los pacientes. La comunicación con los otros profesionales de la salud fue un factor necesario y valioso para la realización de este trabajo. La AF es una actividad que aporta el Farmacéutico para alcanzar los objetivos en la farmacoterapia y minimizar los riesgos de la misma.

Nochebuena, *et al.*⁸⁰, determinaron la prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna y cirugía en el Hospital General Regional no. 1 de la ciudad de Orizaba, Veracruz, durante un periodo de cuatro meses en pacientes. Aplicaron el Algoritmo de Naranjo para identificar la causalidad. De los 1900 sujetos estudiados, 117 (6.16%) presentaron RAM. El rango de edad para RAM fue de 15 a 39 años (12.12%). Cuarenta y cuatro medicamentos fueron responsables de los 117 casos de RAM, 14 casos (11.96%) por ranitidina, seguido por el grupo de cefalosporinas de tercera generación con nueve casos (7.69%). De acuerdo a su gravedad 82 (70.08%) fueron leves, 34 (29.05%) moderadas y un caso (0.85%) grave. El órgano y sistema mayormente afectado por RAM fue el gastrointestinal con 33 casos (28.20%). La prevalencia de RAM fue del 6%, o sea un caso por cada 16 ingresos hospitalarios a los servicios de medicina interna y cirugía.

Rodríguez, *et al.*⁸¹, implementaron un protocolo de evaluación de factores de riesgo a Medios de Contraste Radiológicos Iodados (MCRI), en el servicio de radiología e imagen del HUP. En 2004 se presentaron 18 RA a MCRI (9 leves, 5 moderadas, 4 graves). En 2005 se presentaron 11 RA y una letal. En diciembre de 2005 proponen el protocolo y en marzo de 2007 se implementa para la aplicación a todo paciente a quien se le administre un MCRI. Aplicaron 439 protocolos de evaluación de factores de riesgo para presentar RA, de estos, 171 fueron hombres y 268 mujeres. Después de la evaluación del protocolo, 180 (41%) presentaron riesgo habitual, 164 (37%) moderado y 95 (22%) aumentado, a estos últimos el médico decidió suspender el procedimiento con medios de contraste. Del total de estudios realizados al 8.2% se aplicó medio de

contraste de baja osmolaridad y al 91.8% uno de alta osmolaridad. Se presentaron 16 RA a medios de contraste, tres leves y trece moderadas. La prevalencia de las RA fue de 4%, y hubo mayor incidencia en mujeres de 41 a 60 años. Los síntomas y signos más frecuentes fueron rash, mareo, edema, prurito, urticaria, náusea, vómito y sensación de calor. A través de la aplicación del protocolo de evaluación de factores de riesgo a MCRI se logró detectar a los pacientes con factores de riesgo, teniendo así un bajo porcentaje en la incidencia de RA a MCRI.

Escutia, *et al.*⁸², describen el proyecto de un centro integral de servicios farmacéuticos (CISF) que brinde atención de calidad y calidez a pacientes y familiares del Instituto Palia, con el propósito de obtener el máximo beneficio de los medicamentos, además de mejorar su calidad de vida. Y lograr que el profesional farmacéutico sea parte integral del equipo multidisciplinario de salud, realizando actividades relacionadas con la farmacoterapia. El alto índice de ingresos hospitalarios por RAM, muchas de ellas provocadas por una automedicación irresponsable por la falta de conocimiento en el uso adecuado de medicamentos, así como un alto grado de incumplimiento terapéutico son problemas que inciden en un uso irracional de medicamentos por parte de la población en general; es por esto que es muy importante contar con CISF para ofrecer servicios profesionales de calidad a la población que apoyen al equipo de salud. La seguridad del paciente depende del uso racional de los medicamentos para obtener el máximo beneficio y seguridad posible al menor costo. Los CISF no existen como tal en el país, la innovación del proyecto es el paso de un CIFV a un CISF, el cual realiza funciones de AF.

Hernández, *et al.*⁸³, implementaron un servicio de Farmacovigilancia en un hospital privado de Pachuca, Hidalgo, y para ello hicieron un diagnóstico situacional del hospital, determinando el promedio mensual de egresos hospitalarios, la morbi-mortalidad. El promedio de los egresos fue de 203 a 316 pacientes y un porcentaje de ocupación hospitalaria del 53.76 al 74.09%. Las enfermedades más atendidas fueron las cardíacas, diabetes mellitus y sus complicaciones, insuficiencia renal, enfermedades de vías respiratorias. La población atendida fue tratada con múltiples fármacos por lo que tiene mayor probabilidad

de presentar RAM. Con base a los resultados se propuso un manual de procedimientos de Farmacovigilancia que se dio a conocer a las enfermeras, médicos y farmacéuticos.

Larenas, *et al.*⁸⁴, documentaron la frecuencia de EA por pruebas cutáneas e inmunoterapia en el consultorio del alergólogo en México, con especial atención en reacciones (casi) mortales. Enviaron un cuestionario acerca de EA a todos los miembros del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia y de Pediatras, especialistas en inmunología y alergia. Los resultados fueron presentados de manera descriptiva. Calcularon la frecuencia de EA graves y casi mortales por año de práctica del alergólogo, multiplicado por el total de alergólogos en México, extrapolaron los datos para todo el país. El 16% (59/359) de los colegiados regresaron la encuesta acerca de EA. Según datos obtenidos se manifestaron 0.005 casos de EA graves y casi mortales por inmunoterapia y un número igual de EA casi mortales por pruebas cutáneas en un año de práctica del alergólogo, lo que corresponde a 1.5 casos por año en todo México: la encuesta no reportó ningún caso mortal. La frecuencia de efectos adversos sistémicos graves a pruebas cutáneas e inmunoterapia en México según estos resultados fue baja.

Escutia, *et al.*⁸⁵, describen el desarrollo de la FV en la ciudad de San Luis Potosí. En 2006 inició la implementación de módulos de FV dependientes del Centro Estatal de Farmacovigilancia en hospitales del sector público, (Hospital Central Doctor Ignacio Morones Prieto, Hospital Materno-Infantil Doctor Alberto López Hermosa y Clínica Psiquiátrica Doctor Everardo Neumann Peña). Cuentan con personal de servicio social, enfermería y químicos farmacobiólogos asignados al Centro Estatal de FV para la notificación de sospechas de RAM, con el apoyo de la Subdirección de Enseñanza e Investigación en Salud de los Servicios de Salud de San Luis Potosí y la FCQ de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Las principales RAM reportadas por los módulos hospitalarios fueron somnolencia, taquicardia, vómito, fiebre, mareo, cefalea, hipotensión y náusea. A partir de 2006 se logró integrar el tema de FV dentro del programa curricular de la Licenciatura en Químico Farmacobiólogo. Se integraron pasantes en servicio social en el Centro Estatal de Farmacovigilancia y se diseñaron, y distribuye-

ron, material de difusión (manuales, carteles y trípticos), boletines de prensa y entrevistas en medios masivos de difusión. En 2007 se realizaron 4 cursos-talleres, 57 reuniones, 23 pláticas, 52 asesorías y se capacitó a 1055 personas.

Cerón, *et al.*⁸⁶, realizaron un programa piloto de FV aplicado a pacientes con VIH-SIDA, que acuden al servicio especializado de atención, en un periodo de seis meses. Estudiaron a 208 pacientes de los cuales 71 (34.1%) presentaron 107 RAM, los fármacos más involucrados en la aparición de RAM fueron lamivudina/zidovudina (30%), lopinavir/ritonavir (17%), efavirenz (14%), indinavir (11%) y ritonavir (9%). Las manifestaciones clínicas de RAM fueron dislipidemia (38%), náuseas (12%), diarrea (7%), mareo (7%) y vómito (6%). El 63% de RAM fue definitiva y según su gravedad el 77% fue moderada. Las RAM en pacientes con VIH-SIDA que reciben terapia antirretroviral son frecuentes, el monitoreo continuo permite prevenir o minimizar estas reacciones, evitando el abandono del tratamiento, lo que se traduce en una mejor calidad de vida del paciente.

Salinas, *et al.*⁸⁷, diseñaron un PNO para generar señales de alerta sobre la seguridad de los medicamentos en el CNFV. Realizaron una búsqueda de información de las cuatro líneas de acción propuestas por la OMS. Analizaron las (7600) notificaciones de RAM capturadas en la base de datos correspondientes al periodo 2005. El 55% de las notificaciones fueron de la industria farmacéutica, 26% de centros institucionales, 16% de centros estatales y 3% de estudios clínicos. Las RA de fármacos de reciente introducción en el mercado: 27 reportes fueron atribuibles a etanercept, la mayoría de las reacciones fueron leves y moderadas, y hubo cuatro casos de gravedad. Aplicaron la clasificación de causalidad no generó ninguna señal de alerta. RAM graves; por el riesgo cardiovascular asociados con los COX-2, identificaron 61 reportes, 11 fueron RAM graves, 4 a nivel cardiovascular y 3 fueron letales; se realizó la clasificación de causalidad la cual no generó ninguna señal de alerta. RAM estudios clínicos fase IV, poscomercialización temprana; 66 RA de ineficacia terapéutica, se da señal de alerta, para tomar medidas regulatorias. RAM graves documentadas, leves y moderadas no documentadas y documentadas; 138 RA a micofenolato de

mofetilo, 23 RAM fueron de ineficacia terapéutica, todos los casos fueron considerados como graves (los pacientes perdieron el trasplante renal), generaron una señal de alerta. Finalmente sólo generaron dos probables señales de alerta (estudios clínicos fase IV, análisis global).

Escutia, *et al.*⁸⁸, implementaron algunos servicios farmacéuticos en el Instituto Jalisciense de Alivio al Dolor y Cuidados Paliativos (Instituto Palia), bajo la dirección de la Secretaría de Salud del Gobierno de Jalisco. Los servicios implementados fueron un sistema de distribución de medicamentos, un servicio de información de medicamentos, un programa de FV y un programa piloto de seguimiento farmacoterapéutico domiciliario para pacientes con enfermedad avanzada. El sistema de distribución de medicamentos incluyó la dispensación de analgésicos opiáceos, antidepresivos, anticonvulsivos, AINES, ansiolíticos, esteroides, laxantes y antieméticos. Los más utilizados fueron sulfato de morfina (62%), amitriptilina (6,4%) y dextropropoxifeno (5,8%). El servicio de información de medicamentos respondió a 114 consultas realizadas principalmente por un médico, concernientes a RA (71%) y contraindicaciones (21%). El programa de FV identificó 146 RAM y las clasificó como posible (27%), probable (69%) y seguras (4%). Se atribuyeron principalmente a pregabalina y tramadol. El programa piloto de seguimiento farmacoterapéutico domiciliario atendió pacientes con diferentes diagnósticos de cáncer y se identificaron problemas relacionados con medicamentos que se clasificaron (Segundo Consenso de Granada) como PRM 1 (5%), PRM 2 (10%), PRM 3 (14%), PRM 4 (19%), PRM 5 (24%), o PRM 6 (28%).

Ramos, *et al.*⁸⁹, realizaron un estudio de FV intensiva durante seis meses, en pacientes con diagnóstico de cáncer que recibían quimioterapia ambulatoria en el HUP. Recibieron 31 formatos de sospecha de RAM correspondientes a 18 pacientes. Los principales fármacos relacionados con RAM fueron ciclofosfamida, fluorouracilo, epirrubicina, L-asparaginasa y carboplatino. Las manifestaciones clínicas de RAM fueron náuseas (n=25), vómito (n=15), anorexia (n=10), cefalea (n=10) y alopecia (n=9). Las reacciones aparecían 24 o 48 horas posteriores a la aplicación de la quimioterapia, según refirieron los pacientes. No se utilizaron medicamentos para contrarrestar RAM, ya que, por lo ge-

neral, los pacientes sólo utilizan los antieméticos el día de la administración y trataban de mantenerse hidratados cuando presentaban vómito y diarrea. La información contenida y recabada de los formatos de sospecha de RAM fue confidencial y considerada para manejo exclusivo del CNFV.

Sabido, *et al.*⁹⁰, identificaron los principales fármacos con sospecha de RAM. Se aplicó una encuesta sobre conocimiento y opinión acerca del programa de FV a 25 médicos familiares de la UMF no. 61 del IMSS, Veracruz. Las sospechas de RAM reportadas fueron 60 casos, 37 mujeres y 23 hombres. Los fármacos con mayor número de reportes fueron los prescritos para enfermedades infecciosas y parasitarias, seguidos de los medicamentos para enfermedades cardiológicas y los analgésicos. Las encuestas aplicadas indicaron que dieciséis médicos familiares conocían el programa, pero sólo ocho enviaron pacientes a control. Los médicos señalaron al exceso de trabajo como principal obstáculo para realizar los reportes. A través del programa de FV no se obtuvieron las metas esperadas; lo cual concuerda con la experiencia internacional. Existe necesidad por mejorar la cultura del reporte y proponer nuevas estrategias para lograr el cumplimiento de las metas.

Rodríguez, *et al.*⁹¹, realizaron un estudio prospectivo, para conocer RAM y eventos temporalmente asociados a vacunas en pacientes menores de quince años del Hospital Infantil de Morelia, profesora Eva Samano de López Mateos, en un periodo de once meses y siete días. El género de los pacientes fue en un 47% (n=21) femenino y 53% (n=24) masculino. Los fármacos con mayor número de notificaciones fueron con 22.2% (n=10) doxorubicina liposomal, 8.9% (n=4) ceftriaxona, 6.7% (n=3) metrotexato al igual que el cisplastino y teniposido, en cuanto a las vacunas, las notificaciones más frecuentes fueron la pentavalente, tétanos y difteria (Td) con 6.7% (n=3) cada una. Las RAM más comunes fueron rubor y rash con 8 (17.7%) casos cada una y un paciente falleció por complicaciones de nefrotoxicidad y ototoxicidad por cisplastino. Los eventos temporales asociados a la vacunación fue el rubor con la pentavalente y Td. De acuerdo al tipo de reacción RAM fue en un 98 % tipo A y 2% tipo B.

León, *et al.*⁹², evaluaron la frecuencia de la falta de cumplimiento terapéutico debido a la presencia de RAM con el uso de antihipertensivos, el control de la presión arterial y en aquellos pacientes que recibieron fármacos AINES. Fueron 73 pacientes hipertensos de reciente diagnóstico a los que se les vigiló durante seis meses. En cada visita médica mensual se les aplicaron cuestionarios validados, para identificar cambios en el esquema terapéutico y RAM. Los médicos familiares emplearon monoterapia en 79% de los pacientes. La falta de cumplimiento terapéutico se presentó en 44%; el incumplimiento terapéutico secundario a RAM se observó en 7% de los casos. En todos los pacientes la presión arterial sistólica y diastólica al inicio del estudio fue $140 \pm 15/90 \pm 15$ mm Hg y al final del estudio las cifras fueron $130 \pm 11/85 \pm 6$ ($p < 0.001$). Los pacientes que recibieron AINES tuvieron cifras de presión arterial más elevadas que los pacientes que no recibieron este tipo de fármacos (134 ± 10 vs. 128 ± 8 , $p = 0.025$ y 88 ± 7 vs. 83 ± 5 mm Hg, $p = 0.05$). La frecuencia de falta de cumplimiento terapéutico se ubicó dentro de los límites descritos en la literatura y la falta de cumplimiento terapéutico secundario a RAM fue menor que lo informado en la literatura. Se observaron cifras de presión arterial elevadas en pacientes que recibieron AINES.

Zavaleta, *et al.*⁹³, describieron el patrón de presentación de RAM informadas por el personal de salud de Médica Sur. El estudio fue descriptivo de una serie de casos de RAM informados a la unidad de FV durante once meses. Recibieron 98 notificaciones, promedio 9.8 ± 1.7 reportes/mes. Sesenta y un mujeres, promedio de edad 41.4 ± 19.4 años. Veinticinco casos fueron motivo de ingreso a hospitalización, 54% adicional requirieron tratamiento farmacológico. Las reacciones más comunes fueron dermatológicas ($n = 60$, 61.2%), gastrointestinales ($n = 15$, 14.3%) y neurológicas ($n = 14$, 14.3%). Cuarenta y tres casos fueron atribuidos a antibióticos y quince casos a AINES. El 43.9% de los reportes fueron realizados por los residentes de medicina interna. El 95% de las notificaciones se consideraron útiles y representan el nivel de calidad más alto en las instituciones nacionales. Detectaron cinco casos relacionados a errores de medicación. Es necesario construir

proyectos de mejora que faciliten la prescripción apropiada y optimicen la dispensación y administración de medicamentos.

Olguín, *et al.*⁹⁴, definieron los procedimientos de la FV y farmacoepidemiología de los medicamentos en un hospital pediátrico. Estas actividades contribuyen a la detección y registro de RAM y determinan los patrones de prescripción de los fármacos entre los niños atendidos en el hospital. Las actividades de la FV muestran que existe una relación entre un aumento en la incidencia de RAM y la prescripción de un mayor número de medicamentos. Las actividades de la farmacoepidemiología revelan que los antibióticos son los que se prescriben con mayor frecuencia y seguidos de los fármacos que se utilizan para las enfermedades gastrointestinales. Las actividades de FV y farmacoepidemiología desarrolladas en el Instituto Nacional de Pediatría, han contribuido a un uso más adecuado de los medicamentos en niños. Cuando se conoce la farmacoepidemiología de un Hospital el consumo de fármacos puede planearse de manera óptima.

Gómez, *et al.*⁹⁵, diseñaron e implementaron un programa de FV Intensiva en el Hospital del Niño-DIF de Pachuca, para determinar la incidencia y frecuencia de RAM en pacientes pediátricos. Se notificaron 122 sospechas de RAM; los medicamentos que más RAM provocaron fueron aminofilina, salbutamol, trimetropim-sulfametoxazol, ampicilina, dicloxacilina, ácido valproico, prednisona y amfotericina B. Las manifestaciones clínicas de RAM fueron taquicardia, eritema multiforme fiebre, edema bpalpebral, vómito, flebitis e hipotensión arterial. Los resultados obtenidos permitieron obtener datos de incidencia y frecuencia en la población pediátrica hidalguense, cumpliendo con lo que establece la Ley General de Salud, en cuanto a Vigilancia Epidemiológica se refiere.

Martínez, *et al.*⁹⁶, determinaron la incidencia, causalidad, gravedad y significancia clínica de las RA de glibenclamida en 2398 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los cuales eran derechohabientes del turno matutino de la UMF no. 222 del IMSS, Toluca. Se detectaron 73 RAM, 46.6% afectaron al SNC, 28.8% al sistema digestivo, 12.3% al sistema endocrino, 8.2% al ocular y 4.1% al sistema tegumentario. En relación a la causalidad el 19.2% fueron definitivas, 43.8% pro-

bables, 31.5% posibles y 5.5% dudosas. La incidencia de RAM fue de 0.02%. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las reacciones adversas de glibenclamida y los factores de riesgo analizados. Es fundamental brindar una atención farmacéutica especializada a los pacientes con diabetes mellitus, con lo cual se obtendrá un menor costo en los gastos médicos del tratamiento y se aumentará la calidad de vida.

Martínez, *et al.*⁹⁷, en la UMF no. 222 del IMSS, se estudiaron veinticinco consultorios de consulta externa del turno matutino, donde participaron 2154 pacientes a los que se les prescribió ampicilina, de los cuales 1510 corresponden al sexo femenino y 644 al sexo masculino; niños menores de 5 años en 22.14 %, adultos jóvenes de entre 21 y 30 años de edad que representan el 18.38% del total de la población, en un porcentaje menor de 14.76% los adultos de 31 a 40 años, los adultos mayores de más de 81 años de edad representaron el 1.39%. En cuanto al estado nutricional 1173 de ellos manifestaron un estado inadecuado en los que 750 mantuvieron obesidad. Cuarenta y uno pacientes presentaron RAM, 78.05% de ellos pertenecen al sexo femenino, 21.95% masculino, del total de pacientes que presentaron reacción adversa el 51.22% mantiene un estado nutricional inadecuado y el 92.68% tomaba más de un medicamento. La prevalencia de RAM fue del 0.019%, destacando las del sistema nervioso central (33.33%), gastrointestinal (33.33%) y dermatológicas (21.43%). El 60.98% fueron posibles, 31.71% probables y 7.32% dudosas. Las RAM por su gravedad y significancia clínica fueron leves (53.66%), moderadas (41.46%) y graves (4.88%).

Váldez, *et al.*⁹⁸, evaluaron la utilización durante doce meses de la levocarnitina (L-carnitina) en pacientes recién nacidos en el servicio de neonatología del Hospital Materno Infantil del Estado de México. Además se determinó la prevalencia de RAM, su gravedad y significancia clínica. Fueron 61 pacientes (55.7% hombres y 64% recién nacidos prematuros). El 81.97% de la prescripción fue inadecuada, siendo la dosis (60.66%) el indicador que estadísticamente más influyó. Se detectaron 13 RAM de tipo gastrointestinal, en donde el 61.54% se clasificaron como posibles, su prevalencia fue del 18.03% y en un 85.72% leve.

Sauceda, *et al.*⁹⁹, implementaron el programa de FV en el Hospital de la Mujer de Puebla en 2006. Para la detección de RAM diseñaron un servicio social para los pasantes de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y sus escuelas de Ciencias Químicas, licenciaturas en Farmacia y Químico Farmacobiólogo; se cubría el recorrido en los diversos servicios del hospital. En el año 2006 detectaron un total de 333 RAM, los fármacos causantes de RAM fueron anestésicos (n=147), antihipertensivos (n=102), AINES (n=65) y otros (n=19). Sus resultados han permitido tomar conciencia al gremio médico de los problemas de seguridad de estos medicamentos y establecer políticas de uso racional, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Salazar, *et al.*¹⁰⁰, hicieron un estudio para identificar las reacciones adversas a medicamentos cutáneos (RAMC) en pacientes hospitalizados durante un periodo de diez meses. Treinta y cinco pacientes presentaron RAMC, de un total de 4785 (2713 mujeres, 2072 hombres). De acuerdo a los criterios de Begaud, el 4.87% de las reacciones fueron muy probables, el 41.46% probables y 53.65% posibles. Las reacciones cutáneas debidas a medicamentos más comunes fueron exantemas morbiliformes (51.2%), urticaria (12.2%) y eritema multiforme (4.9%). Los fármacos mayormente asociados con RAMC fueron amoxicilina-clavulánico (n=8), anfotericina B (n=2) y metamizol (n=4). Los pacientes inmunosuprimidos fueron los más afectados por RAMC, particularmente los pacientes con sida que mostraron un riesgo de 8.68 (IC 95, 2.18-33.19 $p < 0.001$) y los de lupus eritematoso sistémico con un riesgo de 4.68 (IC 95, 1.794-12.186; $p < 0.001$). Seis de los 35 casos identificados fueron pacientes que habían sido hospitalizados debido a una reacción medicamentosa cutánea severa (1.3/1000 pacientes). Las manifestaciones clínicas fueron SSJ (n=2), necrólisis epidérmica tóxica (n=1), eritrodermia (n=1), eritema multiforme (n=1) y síndrome de hipersensibilidad a la carbamazepina (n=1). El paciente con necrólisis epidérmica tóxica murió debido a complicaciones sistémicas (0.02% de la mortalidad global).

Estévez, *et al.*¹⁰¹, mediante un estudio retrospectivo, se analizaron 42 prescripciones médicas en el servicio de neonatología del hospital materno infantil del Estado de México, durante un periodo de 36 me-

ses, para identificar las RA de la amfotericina B. Los pacientes fueron 42 (22 hombres y 20 mujeres; 32 recién nacidos a término y 10 prematuros). Las RAM más frecuentes fueron en un 27.48% renal y 31.86% hematológicas (fiebre 9.9% por la velocidad de infusión). De acuerdo a la causalidad de las reacciones por amfotericina B fueron 61.54% probables, 4.4% definitivas y 34.07% posibles. Por su gravedad el 52.17% fueron moderadas y 26.09% leves. La prevalencia de RAM de la amfotericina B en la población del estudio fue de 100%, por lo que el antimicótico no fue seguro, sobre todo en neonatos, en quienes se manifestó por lo menos un efecto adverso en cada paciente durante la farmacoterapia. Se observó una diferencia significativa ($p > 0.05$) entre los pacientes que tienen un estado nutricional adecuado e inadecuado, con 10 y 32 casos respectivamente. La determinación beneficio-riesgo, prevaleció el cociente menor a uno (31 pacientes). La relación en siete pacientes fue mayor a 1.0 y sólo en cuatro recién nacidos fue igual a 1.0.

Gómez, *et al.*¹⁰², evaluaron la calidad del sistema de FV de las instituciones de salud pública en la ciudad de Reynosa, Tamaulipas. Realizaron un cuestionario de veinte preguntas, el cual fue aplicado a los responsables del sistema de FV de cada institución, tomando en cuenta los indicadores de calidad, capacitación del personal, difusión del programa de notificación de RA, conocimiento de alertas sobre medicamentos y bibliografía empleada. Dos instituciones cuentan con la interacción al portal web que se encarga a nivel nacional del registro de RAM. En la mayoría de las instituciones la difusión del sistema de FV es mínima, los profesionales de la salud desconocen el sistema existente en su institución, además no cuentan con la capacitación necesaria para la notificación de las mismas y no existen programas de capacitación y actualización sobre el tema. Los informes de RAM en las instituciones fueron escasos, uno de los principales problemas de la notificación espontánea es que el personal se encuentra bastante ocupado y existe una indisposición al llenado de los reportes, no lo consideran como una prioridad, desconocen de las alertas sobre los medicamentos y tienen una escasa consulta a la bibliografía. Fue preo-

cupante la apatía de los profesionales de la salud y de las instituciones frente a la importancia que se le debe dar al sistema de FV.

Aquino, *et al.*¹⁰³, implementaron por medio del personal de información de medicamentos de la FCQ de la Universidad Veracruzana, el programa de FV en el Hospital Integral de Tlaquilpa (HIT), Estado de Veracruz de la SSA. Realizaron pláticas a los directivos del hospital explicando el programa de Farmacovigilancia y su trascendencia; impartieron curso-taller al personal médico y de enfermería proporcionándoles entrenamiento y capacitación en relación al tema de FV. Elaboraron los PNO de acuerdo a la NOM-220 SSA-220, instalación y operación de la FV, y a los recursos y necesidades del HIT. La operación del programa se desarrolló con la notificación espontánea, llenado de formato de sospechas de RAM, envío de informes al Centro Regional y al CNFV. Con la implementación, el proceso del programa y la integración del equipo de salud del HIT y la Universidad Veracruzana, se espera reducir el daño que podrían producir los medicamentos, contribuir al uso racional de los mismos y mejorar la calidad de la atención médica del HIT.

Carranza¹⁰⁴ realizó un estudio prospectivo y longitudinal en 81 pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. El 29.6% de los pacientes hospitalizados tuvieron RAM, de las cuales 66.6% fueron en mujeres y 13.5% fueron graves. El 55.1% de éstas fueron por extensión del efecto farmacológico de los medicamentos. La estancia hospitalaria promedio fue de 8.6 días y el promedio de medicamentos prescritos por paciente fue de 5.8. El número de medicamentos recibidos por los pacientes con RAM fue de 6.5. Sólo seis (16.2%) de los casos con RAM recibieron tratamiento y cinco (13.5%) se clasificaron como graves por prolongar la estancia hospitalaria. Toda RAM se clasificó como posible y probable. Los fármacos causantes de RAM fueron furosemida 6 (25%), dicloxacilina 2 (8.3%), dinitrato de isosorbide 2 (8.3%) aminofilina 2 (8.3%) y sales de potasio 2 (8.3). Las manifestaciones de RAM más comunes fueron náuseas 3 (8.1%), dolor epigástrico 3 (8.1%), vómito 2 (5.4%), taquicardia 2 (5.4%) y bradicardia 2 (5.4%). Los programas de FV pueden mejorar la calidad y el costo de la asistencia mé-

dica hospitalaria y generar bancos de datos útiles para la definición, revisión y actualización del cuadro básico de medicamentos del Sector Salud.

Gutiérrez, *et al.*¹⁰⁵, implantaron un CIFV en el Instituto Jalisciense de Alivio al Dolor y Cuidados Paliativos, inaugurado el 25 de febrero de 2004. El Secretario de Salud y los rectores del Centro Universitario de Ciencias de la Salud y Ciencias Exactas e Ingenierías de la Universidad de Guadalajara y el fundador del Instituto Palia, realizaron la inauguración del primer CIFV en Jalisco, justificado por el desconocimiento de los profesionales de la salud respecto a la importancia de la FV y el bajo nivel de reporte de sospechas de RAM, se inicia con seis informes en el año 2003 obteniendo sólo el 2% de la meta nacional programada, además de destacar la importancia de incluir al QFB en el equipo de salud. En 2005 se obtuvieron 146 reportes representando el 33.8% de la meta anual, superando ampliamente lo realizado en años anteriores. El impacto positivo sobre la cultura del reporte por parte de los médicos del Instituto Palia, que se traduce en beneficio directo a los pacientes al conocer el comportamiento de los medicamentos y tomar acciones para evitar problemas de salud y, de esta manera, se contribuye de forma importante al uso seguro y racional de los medicamentos.

Gómez, *et al.*¹⁰⁶, elaboraron un reporte técnico, con la finalidad de mostrar los conceptos generales de la FV y establecer una guía general para el diseño y desarrollo de programas de FV en los hospitales mexicanos. Especificaron los propósitos de la FV: (1) mejorar el cuidado y seguridad del paciente en relación al uso de los medicamentos en las intervenciones médicas y paramédicas, (2) mejorar la salud pública respecto al uso de medicamentos, (3) contribuir en la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgo de los medicamentos, promoviendo su seguridad, racionalidad y mayor efectividad, y (4) promover el entendimiento, educación y entrenamiento clínico en materia de FV y su comunicación efectiva a la comunidad. En los hospitales mexicanos pueden emplearse todos los métodos generales de FV, siempre y cuando se adapten eficazmente a las características de las unidades hospitalarias. El éxito de un programa de FV a nivel hospitalario, dependerá en gran medida del grado de concientización de

las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y de los pacientes, sobre la importancia de conseguir la detección oportuna de RAM y ejercer sobre ellas una vigilancia racional y sistematizada, que permita actuar eficazmente cuando sea preciso.

Gómez, *et al.*¹⁰⁷, realizaron un estudio retrospectivo de doce meses en pacientes de tres servicios clínicos, Hospital del Niño-DIF Hidalgo, que incluían en su farmacoterapia ácido valpróico. Determinaron la incidencia y frecuencia de RAMD, establecieron la relación entre éstas y los niveles sanguíneos del ácido valpróico, grupo étnico, género, terapia medicamentosa y estado nutricional: la frecuencia fue de 6.68%. Las RAM más frecuentes fueron las de tipo hematológico y dermatológico, con 32.10% y 25.0%, respectivamente. En referencia a las de tipo hematológico destacan la trombocitopenia y leucopenia, y las dermatológicas, alopecia y eritema. Asimismo, es necesario destacar que la ataxia, reacción del sistema nervioso central, se presentó con una frecuencia de 7.20%. Se presentaron interacciones medicamentosas en un 10.70%, entre el ácido valpróico, eritromicina y rifampicina. Las RA de tipo gastrointestinal, fueron la pérdida de peso, náusea y vómito con un 3.6%. La aparición de RAM fue quince veces mayor ($p=0.021$) cuando existe politerapia y 1.8 veces mayor ($p=0.035$) cuando existe monoterapia. Los factores predisponentes que contribuyeron principalmente a la aparición de reacciones adversas de ácido valpróico fueron estado nutricional y terapia medicamentosa.

Hernández, *et al.*¹⁰⁸, realizaron un análisis de los reportes de RAM recibidos en el CIFV del IMSS durante el año 2003, a través de los CFT Médica de las unidades operativas. Las notificaciones de RAM fueron 890 en total; los grupos farmacológicos mayormente utilizados fueron los antiinfecciosos y parasitarios (38.2%), oncológicos (17.7%), analgésicos (16.6%) y los empleados en cardiología (7.1%). Los principales fármacos causantes de RAM fueron TMP/STX (12%), penicilina (4.3%), ciclofosfamida (3.8%) y ciprofloxacino (3.5%). Las principales manifestaciones clínicas de RAM clasificadas por sistemas-órganos fueron prurito ($n=243$), erupción eritematosa ($n=194$) y erupción maculopapular ($n=154$), seguidos de otras manifestaciones dérmicas menos frecuentes. Según la gravedad y frecuencia, 68.7% de las reacciones se

clasificaron como leves, 26.4% moderadas, 3.9% graves y 0.8% letal. De acuerdo a su causalidad 46% fueron probables, 38.3% posibles, 7.8% dudosas, 4.9 % inclasificables y 2.7% ciertas. La calidad de la información, grado 2 (67.8 %), grado 1 (24.4 %), grado 3 (3.8) y grado 0 (3.8 %). Los resultados institucionales fueron son muy similares a los internacionales.

González, *et al.*¹⁰⁹, detectaron y evaluaron las sospechas de RA de los antibióticos empleados en pacientes pediátricos con bronconeumonía en el servicio de lactantes del hospital Niño DIF en Hidalgo, mediante un estudio retrospectivo de doce meses. De los 236 pacientes analizados, detectaron 96 RAM en 72 pacientes siendo las más frecuentes flebitis, fiebre, eritema multiforme, vómito y rash. Los fármacos responsables de RAM fueron ampicilina, cefuroxima, amikacina, dicloxacilina y penicilina G sódica. El 59% de RAM fue probable, 40% posible y 1% definido. De acuerdo a su gravedad y significancia clínica fueron leves, moderadas y graves con un 57%, 37% y 6% respectivamente. El 60% de RAM se presentó en pacientes masculinos y el 40% femeninos y respecto al grupo etáreo 67% fueron lactantes menores y 33% mayores. Se contribuyó al conocimiento de aspectos de seguridad del grupo de los antibióticos para poder establecer una política de su uso racional.

López, *et al.*¹¹⁰, cuantificaron y evaluaron el uso y las RA de TMP/STX, en pacientes hospitalizados en el servicio de lactantes del hospital pediátrico del estado de Hidalgo. A través de un estudio retrospectivo de treinta y seis meses. El total de la población fue de 1292 pacientes, 100 de ellos recibieron el medicamento por vía intravenosa; se detectaron 45 RAM de las cuales predominaron fiebre (n=18), infiltración de soluciones (n=15) y flebitis (n=5). Según su causalidad el 47% de RAM fueron posibles y 53% probable: el 73.4% de RAM fue de tipo A y 26.6% de tipo B. La prescripción de TMP/STX no siempre fue correcta, presentó una incidencia de 33% RA, predominando las de tipo A. Los resultados demostraron que el desconocimiento general de RAM comunes atribuidas a este medicamento de uso cotidiano, y la falta de guías para su uso racional, traerá como consecuencias una frecuencia elevada de aparición de RAM.

Téllez, *et al.*¹¹¹, mediante un estudio retrospectivo valoraron el beneficio/riesgo del uso de metamizol en pacientes de los servicios de lactantes, infectología y medicina interna del hospital del niño DIF-Hidalgo. Revisaron y analizaron 215 expedientes clínicos y notas de farmacia de pacientes con metamizol en su prescripción, la frecuencia de RAM, significancia clínica e interacciones medicamentosas. Las RAM se presentaron en un 63%, predominando las de tipo probable, y significancia clínica grave, destacando; hipotensión, rash cutáneo, irritación gástrica, náuseas y vómito. La principal interacción fue entre cisaprida y furosemida. La relación beneficio/riesgo del uso de cisaprida, mostró que prevaleció el riesgo sobre el beneficio (n=140). El uso de metamizol en niños tiene mayor probabilidad de provocar RA graves y letales así como interacciones medicamentosas riesgosas, recomendando excluirlo en todas sus formas farmacéuticas del cuadro básico de medicamentos del Hospital del Niño DIF-Hidalgo.

López, *et al.*¹¹², detectaron y valoraron la causalidad de RA metabólicas por el uso antirretrovirales, en pacientes ambulatorios con VIH/SIDA del HGR/UMF no.1 de Cuernavaca, Morelos, con un periodo no menor de seis meses de tratamiento antirretrovirales. Obtuvieron 91 notificaciones de RAM presentadas en 72 pacientes. De los casos analizados 60 (83.33%) pacientes fueron del sexo masculino y 12 (16.67%) de sexo femenino. Las RA metabólicas detectadas de mayor incidencia fueron hipertrigliceridemia (60.44%), lipodistrofia (25.27%), hipercolesterolemia (8.80%) y resistencia a la insulina (2.20%). De las cuales el 71.95% fueron posibles, 34.15% probables y 4.88% definitivas de acuerdo al algoritmo de Kramer. Empleando el algoritmo de Naranjo 4.88% fueron posibles, 75.61% probables y 30.49% definitivas. La detección de las RA metabólicas en pacientes con VIH/SIDA, permitió detectar la terapia antirretroviral implicada en el desarrollo de síndromes metabólicos, así como coincidir con la alta incidencia reportada en la literatura.

Márquez, *et al.*¹¹³, registraron y evaluaron la causalidad de RAM, detectadas en los pacientes atendidos en los diferentes servicios del HUP, en un periodo de 24 meses. Recibieron 57 formatos de sospechas de RAM, los cuales incluían más de una RAM. Predominaron los re-

portes procedentes del servicio de radiología e imagen, los pacientes comprendidos en el rango de 31- 60 años y pacientes del sexo femenino. Los medicamentos utilizados como medios de contraste, ocuparon los primeros lugares entre el total de medicamentos sospechosos de RAM, las principales manifestaciones fueron dermatitis y rash. De las 136 notificaciones, 51 fueron de causalidad probable, mientras que al analizar la severidad, prevalecieron las moderadas y leves, dos fueron clasificadas de grave y una de letal. La mayor frecuencia de RAM correspondió a las del Tipo B.

Rosete, *et al.*¹¹⁴, evaluaron los conocimientos y actitud de los médicos en relación al reporte espontáneo de RAM, adaptando un cuestionario empleado en la Unión Europea. El cuestionario analizaba los factores demográficos, antecedentes de envío de reportes, conocimiento del sistema de reporte espontáneo, actitud al hecho de reportar, conocimiento de términos de frecuencia en RAM, interés en incentivos para mejorar el reporte espontáneo. Lo aplicaron a doce médicos del IMSS, seleccionados de manera no aleatoria. El grupo estuvo integrado por siete mujeres, edad promedio: 44.9 ± 7.3 años, graduados entre 1968 y 1996, 75% dedicado a la medicina general y el 25% a medicina interna. El 67% (n=8) de los médicos desconocían la NOM sobre FV, 84% (n=10) manifestaron haber diagnosticado RAM, 42% (n=5) aceptó no haberlas reportado. Nadie informó al CNFV, cinco notificaron a la industria farmacéutica y uno a la farmacia del hospital. Entre las razones para no reportar fueron que el médico ignoraba la existencia y operación del programa nacional de FV. Las respuestas correctas en término de frecuencia de RAM alcanzaron apenas un 34%. El 83% tuvo una actitud favorable para reportar. La opción de disponer de un servicio de asesoría fue bien vista y se recomendó emplear el correo electrónico/ teléfono como medio preferencial para reportar.

Márquez, *et al.*¹¹⁵, realizaron un estudio de Farmacovigilancia intensiva a pacientes sometidos a estudios con MCRI en el HUP, en doce meses. En el periodo establecido se llevaron a cabo 767 estudios con MCRI (Ioditrast o Conray), presentándose dieciocho (2.35 %), notificaciones de sospecha de RA con 39 RA. Las manifestaciones más frecuentes de las RA fueron rash, vómito, cefalea, náuseas, mareo, diarrea,

erupción cutánea; trece fueron mujeres y cinco varones. En el rango de 46 a 60 años de edad se presentaron seis casos, nueve pacientes requirieron tratamiento para contrarrestar la RA, tratadas principalmente con hidrocortisona y betametasona, respondiendo satisfactoriamente. De acuerdo a la evaluación de causalidad los dieciocho casos fueron probables, de tipo B. En base a su intensidad se encontraron leves 9, moderadas 5 y graves 4. Es recomendable la administración de medios de contraste de baja osmolaridad e identificación de factores de riesgo, para brindar al paciente una mayor seguridad y disminuir la posibilidad de RA.

Rodríguez, *et al.*¹⁶, realizaron un estudio transversal descriptivo de dos meses para evaluar la prevalencia e intensidad de RA de nitazoxanida cuando fue utilizada durante la campaña de desparasitación en la población derechohabiente de Petróleos Mexicanos en Minatitlán, Veracruz. Aplicaron un cuestionario cuatro semanas después de que el paciente había ingerido el fármaco. Fue un total de 781 personas, 342 (43.8%) fueron hombres y 439 (56.2%) mujeres. La mediana de edad fue de 35 años (2-78 años). En el caso de los niños menores de 10 años de edad se tomó en cuenta el dato referido por los padres. En 726 (93%) derechohabientes se obtuvo un cumplimiento del esquema terapéutico de tres días, 30 (3.8%) en dos días y en 25 (3.2%) un solo día. La prevalencia de las reacciones se presentó en 276 (35.3%) derechohabientes. Las principales manifestaciones fueron dolor abdominal, náusea y diarrea. La intensidad de RAM fue severa en 25% de los individuos. En 585 (74.1%) de los pacientes se apreció que, durante el tratamiento, su orina tuvo un cambio de coloración (amarillo a naranja).

Estévez, *et al.*¹⁷, identificaron y evaluaron RAM en pacientes hospitalizados en el servicio de urología en el Hospital Regional de Orizaba del IMSS, durante seis meses. Revisaron un total de 155 expedientes clínicos de pacientes de ambos sexos, edades comprendidas entre los 30 y 90 años. Se notificaron diez casos de sospecha de RAM, de las cuales siete fueron confirmadas, el 57% de RAM se presentó en hombres y 43% en mujeres. El 87% de RAM fue de tipo A y 14.28% de tipo B. Los sistemas afectados fueron el gastrointestinal (57.14%), piel y anexos (28.57%) y nervioso (14.28%). Los fármacos implicados en RAM fueron

ampicilina, metronidazol, cefotaxima, metamizol e indometacina. Es imprescindible una mayor participación en la notificación de sospechas de RAM ya que son efectos no deseados de los fármacos y representan en la actualidad un problema epidemiológico grave.

Camacho, *et al.*¹¹⁸, detectaron y clasificaron RAM en pacientes hospitalizados y de consulta externa durante tres meses en el Hospital de Gineco-Obstetricia del DIF Estado de México. Emplearon un cuestionario de 174 preguntas para saber, de acuerdo al medicamento, la RAM más común. Fueron en total de 301 pacientes, la mayoría de 25 años. Los pacientes refirieron que tomaban de uno hasta diez medicamentos simultáneamente. Los fármacos que presentaron RAM fueron betametasona (hipertensión, alteración del estado de ánimo), dexametasona (edema, hipertensión), lidocaína (hipersensibilidad, hipotensión), difenilhidantoína, (vértigo, ataxia), metoclopramida (somnolencia, vértigo), nifedipino (edema, vértigo), hidralazina (taquicardia, retención de líquidos), alfametildopa (sedación, sequedad boca), ketoconazol (vértigo, cefalea), gentamicina (deshidratación, espasmo muscular), cefalexina (cefalea, anorexia), ampicilina (trastornos gastrointestinales), penicilina G (anafilaxia, nefropatías), metronidazol (dolor lumbar, ataxia), furosemida (poliuria, sequedad boca), oxitocina (contracción útero, hipotensión) y orciprenalina (taquicardia, cefalea).

Aquino, *et al.*¹¹⁹, detectaron y clasificaron RAM en pacientes hospitalizados en los servicios de cirugía, ginecobstetricia, pediatría y traumatología en el Hospital Regional de Orizaba del IMSS, en un periodo de tres meses. Revisaron 164 expedientes de ambos sexos, edades comprendidas entre cuatro meses y 70 años. Se notificaron 41 sospechas de RAM, de las cuales 31 fueron confirmadas, el 58% de RAM se presentó en mujeres y 42% en hombres. El 61% (n=19) de RAM fueron tipo A y 39% (n=12) tipo B. Los sistemas más afectados fueron piel, nerviosos y anexos. Los grupos farmacológicos más implicados en RAM fueron en un 35.48% antibióticos (penicilina, ampicilina y cefotaxima) y 22.58% AINES (metamizol). La mayoría de RAM fueron probables (77%) y definitivas (19.35%). Las interacciones farmacológicas más frecuentes fueron furoemida-amikacina, furosemida-captopril, furosemida-digoxina

y digitoxina-metoclopramida. Se requiere de mayor participación en la notificación de sospechas de RAM para abatir su incidencia.

Hernández, *et al.*¹²⁰, hicieron un estudio prospectivo en el servicio de medicina interna durante tres meses en el Hospital Regional de Orizaba del IMSS, para detectar RAM en los pacientes geriátricos. De un total de 214 pacientes de ambos sexos, edades comprendidas entre 60 y 90 años, se notificaron 75 casos de sospechas de RAM, de éstas 42 (57.33%) fueron confirmadas. El 93% de RAM fue de tipo A y 7% de tipo B. Los sistemas más afectados fueron el gastrointestinal y nervioso. Los fármacos más implicados en RAM fueron en un 35.48% ranitidina y captopril. La mayoría de RAM fueron catalogadas como probables y posibles; la población geriátrica tiene un alto porcentaje de RAM, los integrantes del equipo de salud deben de tener una mejor comunicación para contribuir a disminuir la incidencia de RAM y a un uso racional de los medicamentos.

Juárez, *et al.*¹²¹, realizaron un estudio para conocer la unión de la imipramina a las proteínas plasmáticas cuando se administra simultáneamente con ácido acetilsalicílico. Se llevó a cabo en 20 pacientes con depresión clínicamente diagnosticados, la imipramina fue administrada en dosis de 75 mg cada 12 horas. Los pacientes tomaron 500 mg de ácido acetilsalicílico cada 12 horas durante dos días. *Los niveles de proteína en todos los pacientes fueron normales; el estudio confirmó que la imipramina tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas.* Cuando los pacientes fueron tratados con imipramina sólo dieciocho informaron de efectos adversos, considerando que después de añadir el salicilato, el número de efectos adversos aumentó a 28. Cuando los pacientes fueron tratados con imipramina, 39 efectos adversos fueron leves, 30 moderados y 12 graves. Después de la administración del salicilato, 62 efectos adversos se registraron como leves, 31 moderados y 30 graves. Se observaron sin incrementos significativos los efectos que se clasifican como moderados. En los casos de efectos adversos leves y graves, hubo un incremento significativo ($p < 0.05$, t-test) después de administrar los medicamentos combinados. Los efectos adversos aumentan su severidad cuando aumenta la cantidad de fármaco libre. El proceso de la unión de la imipramina a las proteínas

plasmáticas puede verse afectado, por salicilatos como se mostró en este estudio.

Guillé, *et al.*¹²², realizaron una reseña del programa de FV, sus conceptos básicos, objetivos y ciertos aspectos metodológicos en cuanto a los procedimientos de monitorización de las reacciones adversas. Los programas de FV se han establecido en forma permanente en los servicios de farmacología clínica, de farmacia hospitalaria o ambos. El enfoque de este programa sobre las utilidades de medicamentos está orientado a la prescripción racional dentro del contexto de la toma de decisiones terapéuticas, cuyo propósito es identificar a los pacientes hospitalizados con alto riesgo de sufrir RAM. Orientando su revisión a la propuesta de un programa de FV en la población pediátrica que contribuya al incremento de la calidad de los pacientes.

En la tabla 2.1, se observan los estudios de FV en México de manera resumida.

Tabla 2.1 Resumen de estudios de Farmacovigilancia en México. (Continúa en las páginas 104-118).

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Tapia (et al.) (2014) ¹	Ecatepec, Estado de México	Descriptivo	Agosto 2013-2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	El efecto de la inclusión del profesional farmacéutico en la detección de reportes sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Centro Médico Ecatepec ISSEMYM
Carréon (et al.) (2014) ²	México, D.F.	Descriptivo	Julio 2013-julio 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Frecuencia de reacciones adversas por metilprednisolona en pacientes de terapia ambulatoria del Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suárez
Velázquez (et al.) (2014) ³	México, D.F.	Descriptivo	Junio 2013 -mayo 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Farmacovigilancia en el Servicio Clínico 5, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
García (2014) ⁴	México, D.F.	Descriptivo	Noviembre 2012-abril 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en pacientes pediátricos hospitalizados en el INP con diagnóstico de epilepsia en mono o biterapia
Vargas (et al.) (2014) ⁵	México, D.F.	Prospectivo	Enero 2011-enero 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Farmacovigilancia intensiva para determinar la incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a las antracilinas en pacientes pediátricos con cáncer
Rodríguez (et al.) (2014) ⁶	Santiago de Querétaro, Querétaro	Descriptivo	Enero-julio 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Estrategias utilizadas por servicios farmacéuticos para disminuir las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con errores de medicación en un hospital privado de Querétaro
Vázquez (et al.) (2014) ⁷	México, D.F.	Descriptivo	25 febrero de 2014- 20 de mayo de 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Detección de reacciones adversas a medicamentos anti-neoplásicos en pacientes del servicio de quimioterapia de un hospital de tercer nivel

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Colín (<i>et al.</i>) (2014) ⁸	Santiago de Querétaro, Querétaro	Prospectivo	Junio-julio 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Desarrollo e implementación de un proyecto de farmacovigilancia activa en las áreas de cuidados críticos de un hospital privado de la ciudad de Querétaro
Paredes (<i>et al.</i>) (2014) ⁹	Toluca, Estado de México	Descriptivo	Enero-julio 2014	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Reacciones adversas medicamentosas con mayor incidencia en el Centro Oncológico Estatal ISSEMYM
Castelán (<i>et al.</i>) (2014) ¹⁰	México, D.F.	Prospectivo	Un año	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Farmacovigilancia intensiva para determinar la incidencia y severidad de las reacciones adversas en pacientes pediátricos con cáncer
Mejía (<i>et al.</i>) (2014) ¹¹	México, D.F.	Descriptivo	N.D.	VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Comparación entre fingolimod vs. metilprednisolona para el tratamiento de la esclerosis múltiple en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Alvarado (<i>et al.</i>) (2013) ¹²	León, Guanajuato	Descriptivo	Enero-junio de 2013	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Programa de Farmacovigilancia en pacientes ambulatorios del área de quimioterapia, clínica del dolor y cuidados paliativos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío
Méndez (<i>et al.</i>) (2013) ¹³	México, D.F.	Descriptivo	Enero-julio 2013	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Detección y análisis de causalidad de eventos adversos en un Call Center operado por profesionales de la salud
Moreno (<i>et al.</i>) (2013) ¹⁴	México, D.F.	Descriptivo	Julio-agosto 2013	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Estrategia implementada en el INN para aumentar el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Vázquez (<i>et al.</i>) (2013) ⁵	Guadalajara, Jalisco	Transversal	Diciembre 2012- mayo 2013	XLVI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Estudio de Farmacovigilancia intensiva de antibióticos en hospitalización pediátrica de un hospital de occidente
Hernández (<i>et al.</i>) (2013) ⁶	México, D.F.	Cohorte prospectivo	Noviembre 2012- julio 2013	XLVI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría
Montañez (<i>et al.</i>) (2013) ⁷	Guadalajara, Jalisco	Descriptivo	2012-2013	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Influencia de las interacciones medicamentosas en las reacciones adversas a los medicamentos notificadas en el Instituto Jalisciense de Salud Mental en el periodo 2012-2013
Arce (<i>et al.</i>) (2013) ⁸	México, D.F.	Retrospectivo	Enero 2011- julio 2013	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Importancia del centro de información médica (CIM) Pfizer en la detección, procesamiento y reporte de eventos adversos
Quiles (<i>et al.</i>) (2013) ⁹	México, D.F.	Descriptivo	Octubre 2012	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Farmacovigilancia activa en una campaña de vacunación con influenza estacional 2012-2013
Melo (<i>et al.</i>) (2013) ¹⁰	México, D.F.	Descriptivo	N.D.	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Estudio preliminar de los eventos adversos del uso del raloxifeno reportados por mujeres en la etapa del climaterio del Hospital 1º de Octubre
López (<i>et al.</i>) (2013) ¹¹	Guadalajara, Jalisco	Revisión	N.D.	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Correlación de tres fuentes bibliográficas en la evaluación de interacciones medicamentosas en reportes de RAM del Instituto Jalisciense de Salud Mental

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Gómez (<i>et al.</i>) (2013) ³²	México, D.F.	Descriptivo	N.D.	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Implementación del nuevo programa de capacitación al personal que participa en el centro institucional de Farmacovigilancia del INN
Uribe (<i>et al.</i>) (2013) ³³	México, D.F.	Descriptivo	N.D.	VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia	Externalización de las actividades de Farmacovigilancia, un caso de éxito
Hernández (<i>et al.</i>) (2013) ³⁴	México, D.F.	Revisión	2009-2011	Revista Medicina Interna de México	La Farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante
Salas (<i>et al.</i>) (2012) ³⁵	Tijuana, B.C.	Prospectivo longitudinal	Enero 2010-abril 2011	Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas	Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C.
Morales (<i>et al.</i>) (2012) ³⁶	México, D.F.	Prospectivo observacional	Septiembre 2002-marzo 2004	International journal of clinical pharmacology and therapeutics	Postmarketing pharmacovigilance of adverse drug reactions: the case of rosiglitazone in México
Dominguez (<i>et al.</i>) (2012) ³⁷	Puebla, Puebla	Descriptivo	2001-2011	2º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Farmacovigilancia en el Hospital Universitario de Puebla (HUP) a diez años de su implementación
Huerta (<i>et al.</i>) (2012) ³⁸	Ixtaczoquitlán, Veracruz	Prospectivo transversal	N.D.	Pharmaceutics Care España	Implementación de un programa piloto de servicios farmacéuticos en una población rural de Veracruz (México) con alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas
Sánchez (<i>et al.</i>) (2012) ³⁹	México, D.F.	Transversal prevalencia	2007-2008	Drug Safety	Evaluation of completeness of suspected adverse drug reaction reports submitted to the mexican national pharmacovigilance centre: a cross-sectional period-prevalence study

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Ruiz (<i>et al.</i>) (2012) ³⁰	Guanajuato, Guanajuato	Descriptivo	N.D.	2º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Antibióticos y sus reacciones adversas en pacientes hospitalizados y urgencias
Rosete (<i>et al.</i>) (2011) ³¹	México, D.F.	Descriptivo notificación espontánea	Enero-diciembre 2010	Revista de investigación Médica Sur México	Farmacovigilancia en Instituciones de Salud
Brito (<i>et al.</i>) (2011) ³²	Puebla, Puebla	Retrospectivo	Enero-agosto 2010	Revista electrónica infARMAte	Uso de medicamentos, reacciones adversas e interacciones farmacológicas en un hospital obstétrico de Puebla, México
Pasaye (<i>et al.</i>) (2011) ³³	México, D.F.	Descriptivo	Enero-diciembre 2010	1º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Farmacovigilancia: reporte estadístico de reacciones adversas en el periodo de enero a diciembre 2010
Márquez (<i>et al.</i>) (2011) ³⁴	Toluca, Estado de México	Descriptivo	Junio 2010-marzo 2011	1º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Implementación del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (CISV-ISSEMYM)
Gutiérrez (<i>et al.</i>) (2011) ³⁵	México, D.F.	Retrospectivo, transversal	N.D.	1º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Reacciones adversas en niños con epilepsia en un hospital de tercer nivel
Gatica (<i>et al.</i>) (2011) ³⁶	Oaxaca, Oaxaca	Observacional	6 meses	1º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Propuesta de un manual de procedimientos técnicos de una unidad de Farmacovigilancia
Cruz (<i>et al.</i>) (2011) ³⁷	Toluca, Estado de México	Retrospectivo	N.D.	1º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Estudio de Farmacovigilancia de la combinación cisplatino y radioterapia, en el tratamiento de cáncer cervicouterino en pacientes adscritos al Centro Oncológico Estatal ISSEMYN

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Cruz (<i>et al.</i>) (2011) ³⁸	México, D.F.	Retrospectivo	N.D.	1 ^{er} Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria	Implementación de la unidad de Farmacovigilancia en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México, estudio piloto de sospechas de reacciones adversas en pacientes hospitalizados con epilepsia
Franco (<i>et al.</i>) (2011) ³⁹	México, D.F.	Prospectivo descriptivo	Enero-octubre 2006	Revista Especializada en Ciencias de la Salud	Farmacovigilancia de medicamentos no inhalados en pacientes hospitalizados con enfermedades broncopulmonares
Hernández (<i>et al.</i>) (2011) ⁴⁰	México, D.F.	Prospectivo transversal	Diciembre 2003- agosto 2004	Revista Mexicana de Dermatología	Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González
Velázquez (<i>et al.</i>) (2011) ⁴¹ Nayeli, Alvarez Alcantara Haidee.	México, D.F.	Observacional retrospectivo	Enero-diciembre 2009	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Reacciones adversas a medicamentos reportadas por el servicio de urgencias del hospital Médica Sur
Soster (<i>et al.</i>) (2011) ⁴²	México, D.F.	Longitudinal prospectivo	Junio-octubre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Estudio de la frecuencia de reacciones adversas a aminofilina en los servicios de neonatos y lactantes del Hospital Pediátrico de Tacubaya
Reynoso (<i>et al.</i>) (2011) ⁴³	México, D.F.	Longitudinal prospectivo	Junio-octubre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Implementación de un sistema de Farmacovigilancia intrahospitalario con participación activa del farmacéutico en el Hospital Pediátrico de Tacubaya.
Pedraza (<i>et al.</i>) (2011) ⁴⁴	México, D.F.	Revisión bibliográfica	N.A.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Proyecto ASEGUREMOS: Diseño de un modelo de gestión de calidad para los servicios de Farmacovigilancia de cuatro hospitales mexicanos

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Dominguez (et al.) (2011) ⁴⁵	México, D.F.	Descriptivo notificación espontánea	Enero 2009-sep-tiembre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Comparación de dos métodos cualitativos para la evaluación de causalidad de sospecha de reacciones adversas: Algoritmo de Naranjo vs. Juicio de Expertos (OMS)
Moreno (et al.) (2011) ⁴⁶	México, D.F.	Revisión bibliográfica	N.A.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Centro Institucional de Farmacovigilancia. Más allá de un requisito
Soto (et al.) (2011) ⁴⁷	Toluca, Estado de México	Retrospectivo, transversal	Enero-diciembre 2009	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Diseño de una unidad de Farmacovigilancia en el Hospital Municipio Tenango del Valle Bicentenario, Toluca, Estado de México
Ramírez (et al.) (2011) ⁴⁸	México, D.F.	Descriptivo notificación espontánea	Enero 2007-sep-tiembre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Experiencia en el reporte espontáneo de eventos adversos, con relación al entrenamiento en Farmacovigilancia a representantes médicos en Novartis Farmacéutica: periodo 2007-2010
Ortega (et al.) (2011) ⁴⁹	México, D.F.	Prospectivo	Mayo 2006-agosto 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital General de México OD
Hernández (et al.) (2011) ⁵⁰	Guadalajara, Jalisco	Prospectivo transversal	N.D.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Desarrollo de Material Educativo sobre la Farmacovigilancia dirigido a pacientes pediátricos y sus familiares
García (et al.) (2011) ⁵¹	Morelia, Michoacán	Prospectivo longitudinal	N.D.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Seguridad del medio de contrastes Iodado (Ioditraz) en la administración intravenosa al realizar estudios especiales en el Hospital Dr. Miguel Silva, SSM
Gatica (et al.) (2011) ⁵²	Oaxaca, Oaxaca	Descriptivo	2009	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Citarbina primer lugar en notificaciones de sospechas de RAM en el Centro Estatal de Farmacovigilancia de Oaxaca en el año 2009

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Hernández (et al.) (2011) ³³	México, D.F.	Prospectivo	Septiembre-octubre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Farmacovigilancia de la enoxaparina en pacientes hospitalizados
Gordillo (et al.) (2011) ³⁴	San Luis Potosí	Transversal	2 meses	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Frecuencia de interacción farmacológica en la prescripción médica hospitalaria y factores asociados en un hospital privado de la ciudad de San Luis Potosí
Alcalá (et al.) (2011) ³⁵	México, D.F.	Análítico	N.D.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Importancia de la calidad Farmacéutica en la Farmacovigilancia de pacientes tratados con genéricos de Tacrolimus
Jiménez (et al.) (2011) ³⁶	México, D.F.	Descriptivo	N.D.	Boletín de Farmacovigilancia Edición No.1 (AMFV)	Implementación de un sistema de vigilancia de dispositivos médicos (tecnovigilancia) en el hospital Pediátrico Tacubaya
Molina (et al.) (2011) ³⁷	México, D.F.	Retrospectivo	8 años	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Eventos adversos cardiovasculares asociados a los antihipertensos de según de generación o atípico: nuevas consideraciones de importancia clínica
Haddad (et al.) (2011) ³⁸	México, D.F.	Descriptivo notificación espontánea	Enero 2009-diciembre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Reporte sobre eventos adversos registrados con desvenlafaxina para sus diferentes indicaciones: Trastorno Depresivo Mayor (TDM) como para tratamiento de sintomas vasomotores asociadas con la menopausia
Mercado (et al.) (2011) ³⁹	México, D.F.	Descriptivo notificación espontánea	2000-septiembre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Reporte de actualización sobre eventos adversos registrados con la vacuna conjugada Neumococica en el territorio nacional comparado con el reporte de eventos adversos nivel mundial

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Díaz (<i>et al.</i>) (2011) ⁶⁰	México, D.F.	Retrospectivo	2003-octubre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Reporte de actualización sobre eventos adversos registrados con la hormona de crecimiento entre los años 2003 y 2010
García (<i>et al.</i>) (2011) ⁶¹	México, D.F.	Retrospectivo	Mayo 2000-octubre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Eventos adversos reportados por el uso de Enbrel (Etanercept) en la unidad local de Farmacovigilancia Pfizer México
Nava (<i>et al.</i>) (2011) ⁶²	Zapopan, Jalisco	Descriptivo notificación espontánea	Enero-abril 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Eventos temporales asociados a la vacunación reportados en 2010 al Centro Institucional de Farmacovigilancia Palia, tras la administración de la vacuna anti-influenza AH1N1
Carrasco (<i>et al.</i>) (2011) ⁶³	México, D.F.	Prospectivo analítico	N.D.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Evaluación de los eventos adversos de sertralina en voluntarios sanos participantes en un estudio de bioequivalencia
Esquivel (<i>et al.</i>) (2011) ⁶⁴	México, D.F.	Prospectivo	Enero-junio 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Farmacovigilancia del micofenolato de sodio con recubierta entérica en pacientes con trasplante renal utilizando un sistema de consulta farmacéutica
Olea (<i>et al.</i>) (2011) ⁶⁵	México, D.F.	Prospectivo longitudinal	Marzo-agosto 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Estudio de Farmacovigilancia intensiva en pacientes que reciben quimioterapia en el servicio de oncología del hospital de la mujer de la Secretaría de Salud
Dávila (<i>et al.</i>) (2011) ⁶⁶	Xalapa, Veracruz	Descriptivo	Marzo- octubre 2010	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Experiencia institucional de la implementación de la Unidad de Farmacovigilancia en el centro Estatal de Cancerología
Escobedo (<i>et al.</i>) (2011) ⁶⁷	México, D.F.	Prospectivo	N.D.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 1 (AMFV)	Detección de reacciones adversas a medicamentos en la atención médica de pacientes obstétricas y ginecológicas hospitalizadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Briseño (et al.) (2010) ⁶⁸	Guadalajara, Jalisco	Descriptivo encuesta	Octubre 2009	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 5 (AMFV)	Diagnóstico situacional sobre la percepción de la Farmacovigilancia en los consumidores de medicamentos
Carrasco (et al.) (2010) ⁶⁹	México, D.F.	Descriptivo encuesta	N.D.	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 5 (AMFV)	Evaluación de los eventos adversos de oseltamivir en paciente mexicanos
Montañez (et al.) (2010) ⁷⁰	Guadalajara, Jalisco	Descriptivo	Junio 2008-octubre 2009	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 5 (AMFV)	Implementación del sistema de Farmacovigilancia en un centro de atención integral en salud mental
Solis (et al.) (2010) ⁷¹	México, D.F.	Revisión bibliográfica	N.D.	Acta pediátrica de México	Farmacovigilancia en pediatría
Quintana (2010) ⁷²	Morelia, Michoacán	Prospectivo transversal	Agosto 2009-julio 2010	Tesis licenciatura	Farmacovigilancia en oncología pediátrica en el hospital infantil de Morelia-Michoacán Eva Samano de López Mateos en el periodo 1 agosto de 2009 al 31 de julio 2010
Ortiz (et al.) (2010) ⁷³	Pachuca, Hidalgo	Descriptivo notificación espontánea	Julio-octubre 2009	Proceedings of the Western Pharmacology Society	Pharmacovigilance of Psychoactive Medications in Mexican Psychiatric Hospital
Plasencia (et al.) (2010) ⁷⁴	Zapopan, Jalisco	Retrospectivo	Enero-diciembre 2008	Congreso Internacional de QFB, 2009	Impacto de la duración de las reacciones adversas a medicamentos en la gravedad y consecuencia del evento, notificadas al centro Institucional de Farmacovigilancia-Pallia en el periodo enero-diciembre 2008
García (et al.) (2010) ⁷⁵	Orizaba, Veracruz	Prospectivo transversal	Septiembre-diciembre 2007	Congreso Internacional de QFB, 2009	Mecanismos de las reacciones adversas a medicamentos identificadas en un hospital de segundo nivel

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Oliván (<i>et al.</i>) (2010) ⁷⁶	Toluca, Estado de México	Prospectivo	Julio-diciembre de 2006	Congreso Internacional de QFB, 2009	Estudio de Farmacovigilancia de diclofenaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social (UMF no. 222) de la ciudad de Toluca, Estado de México
Ríos (<i>et al.</i>) (2009) ⁷⁷	México, D.F.	Revisión	N.A.	Boletín Médico del Hospital Infantil de México	La Farmacovigilancia en los niños. Tarea por realizar en México
Gutiérrez (<i>et al.</i>) (2009) ⁷⁸	México, D.F.	Software	Diciembre 2007- marzo 2008	Boletín Médico del Hospital Infantil de México	Diseño e implantación de un programa electrónico de Farmacovigilancia con captura en línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
Medina (<i>et al.</i>) (2009) ⁷⁹	Zapopan, Jalisco	Descriptivo	Abril 2008	Boletín red sudamericana de atención farmacéutica	Diseño de un modelo de atención farmacéutica especializado en pacientes de la tercera edad
Nochebuena (<i>et al.</i>) (2009) ⁸⁰	Orizaba, Veracruz	Transversal	Septiembre-diciembre 2007	Tesis posgrado	Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en una unidad médica de segundo nivel
Rodríguez (<i>et al.</i>) (2009) ⁸¹	Puebla, Puebla	Descriptivo	Diciembre 2005	Tesis licenciatura	Farmacovigilancia en el servicio de radiología del hospital Universitario de Puebla. Aplicación del protocolo de evaluación de factores de riesgo a medios de contraste radiológicos iodados
Escutia (<i>et al.</i>) (2009) ⁸²	Zapopan, Jalisco	Descriptivo	N.D.	Boletín electrónico no. 6 (AMFH)	Centro integral de servicios Farmacéuticos. Una experiencia en el Instituto PALLA
Hernández (<i>et al.</i>) (2009) ⁸³	Pachuca, Hidalgo	Descriptivo	N.D.	Congreso de Investigación en Salud Pública	Diseño de implementación de un servicio de Farmacovigilancia en un hospital privado de Pachuca, Hidalgo

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Lareñas (<i>et al.</i>) (2008) ⁸⁴	México, D.F.	Descriptivo	2006	Revista Alergia México	Reacciones adversas a pruebas cutáneas e inmunoterapia en la práctica de alergólogos mexicanos
Escutia (<i>et al.</i>) (2008) ⁸⁵	San Luis Potosí	Descriptivo	Enero-octubre 2007	Boletín de Farmacovigilancia Edición no. 2 (AMFV)	Farmacovigilancia en San Luis Potosí
Cerón (<i>et al.</i>) (2007) ⁸⁶	Pachuca, Hidalgo	Retrospectivo descriptivo	Abril-septiembre 2006	Tesis licenciatura	Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia en el servicio especializado de atención a pacientes con VIH-SIDA, de los servicios de Hidalgo
Salinas (<i>et al.</i>) (2007) ⁸⁷	Pachuca, Hidalgo	Descriptivo	Enero-diciembre 2005	Tesis licenciatura	Propuesta metodológica para la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos en el centro nacional de Farmacovigilancia
Escutia (<i>et al.</i>) (2007) ⁸⁸	Zapopan, Jalisco	Descriptivo	2006	Pharmacy Practice	Pharmaceutical services in a Mexican pain relief and palliative care institute
Ramos (<i>et al.</i>) (2007) ⁸⁹	Puebla, Puebla	Prospectivo longitudinal	Agosto 2005-enero 2006	Tesis licenciatura	Estudio de Farmacovigilancia intensiva en pacientes con diagnóstico de cáncer
Sabido (<i>et al.</i>) (2007) ⁹⁰	Veracruz, Veracruz	Descriptivo prospectivo	Junio 2005-julio 2006	Archivos en medicina familiar	Programa de Farmacovigilancia en atención primaria: experiencia en una clínica de Veracruz, México
Rodríguez (<i>et al.</i>) (2007) ⁹¹	Morelia, Michoacán	Prospectivo transversal	Agosto 2006-julio 2007	Tesis licenciatura	Farmacovigilancia en el Hospital Infantil «Prof. Eva Samano de López Mateos»
León (<i>et al.</i>) (2007) ⁹²	México, D.F.	Cohorte	6 meses	Revista de Investigación Clínica	Drug treatment of hypertension compliance and adverse reactions in a cohort of hypertensive patients in a primary care setting

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Zavaleta (<i>et al.</i>) (2007) ⁹³	México, D.F.	Descriptivo notificación espontánea	Octubre 2006-agosto 2007	Revista de Investigación Médica Sur México	Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur Avances y dirección de nuestros logros
Olguin (<i>et al.</i>) (2007) ⁹⁴	México, D.F.	Descriptivo	N.A.	PharmacyWorld and Science	Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology of drugs in a Mexican pediatric hospital. A proposed guide
Gómez (<i>et al.</i>) (2007) ⁹⁵	Pachuca, Hidalgo	Prospectivo	N.D.	Pharmaceutical Care España	Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia intensiva en un hospital pediátrico mexicano
Martínez (2007) ⁹⁶	Toluca, Estado de México	Prospectivo	Julio-diciembre 2006	Tesis licenciatura	Estudio de Farmacovigilancia de glibenclámina en pacientes adscritos a la Unidad de Medicina Familiar no. 222 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Toluca, Estado de México
Martínez (2007) ⁹⁷	Toluca, Estado de México	Prospectivo	Julio-diciembre 2006	Tesis licenciatura	Estudio de Farmacovigilancia de ampicilina en pacientes adscritos a la Unidad de Medicina Familiar no. 222 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Toluca, Estado de México
Válides (2007) ⁹⁸	Toluca, Estado de México	Retrospectivo	Enero-diciembre 2005	Tesis licenciatura	Evaluación de la utilización de L-carnitina en pacientes recién nacidos en el servicio de neonatología del hospital para el niño Instituto Materno Infantil del Estado de México
Sauceda (<i>et al.</i>) (2007) ⁹⁹	Puebla, Puebla	Reseña	2006	Comunicación	Desarrollo del Programa de Farmacovigilancia en el Hospital de la Mujer de Puebla
Salazar (<i>et al.</i>) (2006) ¹⁰⁰	México, D.F.	Prospectivo Cohorte	10 meses	Archives of Medical Research	Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients
Estévez (2006) ¹⁰¹	Toluca, Estado de México	Retrospectivo	Enero 2004-mayo 2006	Tesis licenciatura	Estudio de la Farmacovigilancia y evaluación de la relación riesgo/beneficio de la amfotericina B en el servicio de neonatología del hospital para el niño Instituto Materno Infantil del Estado de México

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Titulo
Cómez (et al.) (2006) ⁰²	Reynosa, Tamaulipas	Descriptivo	N.D.	XXXIX Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Evaluación de la calidad del sistema de Farmacovigilancia en instituciones de salud pública de Reynosa, Tamaulipas
Aquino (et al.) (2006) ⁰³	Tlaquilpa, Veracruz	Descriptivo	N.D.	XXXIX Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Implementación del programa de Farmacovigilancia en el Hospital Integral de Tlaquilpa de la región de las grandes montañas del Estado de Veracruz
Carranza (2005) ⁰⁴	México, D.F.	Prospectivo longitudinal	N.D.	Revista de Medicina Interna de México	Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados
Gutiérrez (et al.) (2005) ⁰⁵	Zapopan, Jalisco	Descriptivo notificación espontánea	Febrero 2004	Revista Anestesia en México	Creación del Centro Institucional de Farmacovigilancia en clínica de dolor para reporte de reacciones adversas a medicamentos
Cómez (et al.) (2005) ⁰⁶	México, D.F.	Comunicación técnica	N.A.	Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas	Importancia de establecer programas de Farmacovigilancia en los hospitales mexicanos
Cómez (et al.) (2005) ⁰⁷	Pachuca, Hidalgo	Retrospectivo	Enero-diciembre 2002	Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas	Factores que condicionan a las reacciones adversas del ácido valproico en un Hospital Pediátrico en el Estado de Hidalgo, México
Hernández (et al.) (2005) ⁰⁸	México, D.F.	Retrospectivo notificación espontánea	Enero-diciembre 2003	Revista Médica del IMSS	Farmacovigilancia IV. La experiencia Institucional
González (et al.) (2005) ⁰⁹	Pachuca, Hidalgo	Retrospectivo	Enero-diciembre 2001	Tesis licenciatura	Estudio de Farmacovigilancia en pacientes con bronconeumonía que recibieron terapia con antimicrobianos servicio de lactantes en un hospital pediátrico

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
López (2005) ¹⁰	Pachuca, Hidalgo	Retrospectivo	Enero 1998-diciembre 2000	Tesis licenciatura	Estudio de farmacoepidemiología de trimetoprim-sulfametoxazol en el servicio de lactantes de un hospital pediátrico
Téllez (et al.) (2005) ¹¹	Pachuca, Hidalgo	Retrospectivo transversal	N.D.	XXXVIII Congreso de Ciencias Farmacéuticas	Evaluación del uso de metamizol en un Hospital Pediátrico
López (et al.) (2005) ¹²	Cuernavaca, Morelos	Retrospectivo	Abierto	XXXVIII Congreso de Ciencias Farmacéuticas	Detección y evaluación de reacciones adversas metabólicas por antirretrovirales en una población ambulatoria del HGR/UMF no. 1
Márquez (et al.) (2004) ¹³	Puebla, Puebla	Descriptivo	Mayo 2002-abril 2004	Revista Cubana de Farmacia	Reporte de reacciones adversas en el centro institucional de Farmacovigilancia del Hospital Universitario de Puebla, a dos años de su establecimiento
Rosete (et al.) (2004) ¹⁴	México, D.F.	Encuesta	Octubre 2003	IV Congreso de Médica Sur	Adaptación transcultural de la encuesta de actitud II del Grupo Europeo de Farmacovigilancia para reportar reacciones adversas por medicamentos (RAM)
Márquez (et al.) (2004) ¹⁵	Puebla, Puebla	Prospectivo	Agosto 2002-septiembre 2003	Revista Cubana de Farmacia	Reacciones adversas a medios de contraste iodados en el Hospital Universitario de Puebla. Estudio de Farmacovigilancia Intensiva
Rodríguez (et al.) (2004) ¹⁶	Minatitlán, Veracruz	Transversal descriptivo	Noviembre-diciembre 2002	Revista de Salud Pública de México	Nitazoxanida: reacciones adversas
Estévez (et al.) (2003) ¹⁷	Orizaba, Veracruz	Prospectivo transversal	Abril-septiembre 2002	XXXVI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Farmacovigilancia en el servicio de urología en el Hospital Regional de Orizaba, Veracruz

Autor/año	Ciudad/estado	Tipo de Estudio	Periodo	Publicación	Título
Camacho (et al.) (2002) ¹⁸	Toluca, Estado de México	Descriptivo	Marzo - mayo 2002	XXXV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Reacciones adversas a los medicamentos en los servicios de hospitalización y consulta externa del Hospital de Gineco-Obstetricia del DIFEM en un periodo de marzo a mayo de 2002
Aquino (et al.) (2001) ¹⁹	Orizaba, Veracruz	Prospectivo transversal	Abril - junio 2001	XXXIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Reacciones adversas a los medicamentos en los servicios de cirugía, ginecobstetricia, pediatria y traumatología
Hernández (et al.) (2001) ²⁰	Orizaba, Veracruz	Prospectivo transversal	Marzo - mayo 2001	XXXIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas	Farmacovigilancia en el paciente geriátrico hospitalizado
Olguín (et al.) (2000) ²¹	México, D.F.	Cartas al editor	N.D.	Neuropsychopharmacology	Adverse effects of imipramine are increased by interaction with ASA in depressed patients
Guillé (et al.) (1998) ²²	México, D.F.	Revisión	N.A.	Acta pediátrica de México	Programa de farmacovigilancia o detección temprana y oportuna de efectos adversas en el Instituto Nacional de Pediatría

*ND= no disponible; AMFV= Asociación Mexicana de Farmacovigilancia; N.A. = no aplica; AMFH= Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital

REFLEXIONES FINALES

Los 122 estudios presentados son sólo algunos ejemplos de todos los que se han realizado en diversos estados del país. Estas investigaciones nos dan una idea de la utilidad que tiene la FV en las clínicas y hospitales de México. De cada investigación se describe la metodología empleada para la detección de RAM, el grave problema que éstas representan, la subnotificación de RAM, el desconocimiento por parte del personal de salud sobre el tema y las medidas que deben tomarse para la prevención de RAM, además de otros problemas relacionados con los medicamentos. Las aportaciones de estos estudios son invaluable porque dan la pauta para que la FV sea tomada como un servicio más del sistema sanitario de nuestro país, así como el papel fundamental que desempeña el farmacéutico en el desarrollo de esta disciplina. Además indican señales de alerta de los fármacos que presentan mayor número de RAM, las cuales deben ser consideradas por las autoridades de salud para que se tomen las medidas pertinentes. Sabemos que existen varias investigaciones en otros estados las cuales no fueron contempladas, pero la falta de difusión de las mismas dificultó su accesibilidad. Con ello se manifiesta la necesidad de tener una mayor participación como gremio, publicando y compartiendo nuestras experiencias para el enriquecimiento y fortalecimiento de la FV en México.

REFERENCIAS

1. Tapia, R.R., Toledo, V.I., García, A.L., Juárez, R.V. y Méndez, H.M. (2014). *El efecto de la inclusión del Profesional Farmacéutico en la detección de reportes sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos en el Centro Médico Ecatepec ISSEMYM*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
2. Carreón, Z.O. y Moreno, S.M. (2014). *Frecuencia de Reacciones Adversas por metilprednisolona en pacientes de terapia ambulatoria del Instituto Nacional de Neurología «Manuel Velasco Suárez»*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
3. Velázquez, A.N. y Hernández, Z.R. (2014). *Farmacovigilancia en el Servicio Clínico 5, Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
4. García, B.T. (2014). *Reacciones Adversas a Medicamentos Antiepilépticos en pacientes pediátricos hospitalizados en el INP con diagnóstico de Epilepsia en mono o biterapia*. Tesis de licenciatura. México: Universidad Nacional Autónoma de México.
5. Vargas, N.J., Castelán, M.O., Rodríguez, I.F., Clark, P.P., Castañeda, H.G. y Rivas, R.R. (2014). *Farmacovigilancia Intensiva para determinar la incidencia y severidad de las Reacciones Adversas asociadas a las antraciclinas en pacientes pediátricos con cáncer*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
6. Rodríguez, K., Gamiño, M., Ponce, A. y Zermeño, Y. (2014). *Estrategias utilizadas por servicios farmacéuticos para disminuir las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con errores de medicación en un hospital privado de Querétaro*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
7. Vázquez, C.E. y Espinosa, F.B. (2014). *Detección de reacciones adversas a medicamentos Antineoplásicos en pacientes del servicio de quimioterapia de un hospital de tercer nivel*. Memorias VIII Congreso

- Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
8. Colín, L., Lomeli, J., Sánchez, A., Colombo, K. y Martínez, C. (2014). *Desarrollo e implementación de un proyecto de Farmacovigilancia activa en las áreas de cuidados críticos de un hospital privado de la Ciudad de Querétaro*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 9. Paredes, G.P., Luna, M.D., Morales, P.M., Hernández, M.F., Colín, G.D. y Gómez, S.A. (2014). *Reacciones adversas medicamentosas con mayor incidencia en el Centro Oncológico Estatal ISSEMYM*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 10. Castelán, M.O., Rodríguez, I.F., Sánchez, R.K., Vargas, N.J., Clark, P.P., Castañeda, H.G. y Rivas, R.R. (2014). *Farmacovigilancia intensiva para determinar la incidencia y severidad de las reacciones adversas en pacientes pediátricos con cáncer*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 11. Mejía, R.A., Morales, E.A., Carrasco, Z.D. y Moreno, S.M. (2014). *Comparación entre fingolimod vs. metilprednisolona para el tratamiento de la esclerosis múltiple en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía*. Memorias VIII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. San Juan del Río, Querétaro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 12. Alvarado, W.F., Gamiño, R.M., Sánchez, G.J., Sánchez, O.R. y García, F.F. (2013). *Programa de Farmacovigilancia en pacientes ambulatorios del área de quimioterapia, clínica del dolor y cuidados paliativos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío*. Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 13. Méndez, G.J., Arce, S.R., Grande, F.C., Mena, P.A. y Monroy, M.J. (2013). *Detección y análisis de causalidad de Eventos Adversos en un Call Center operado por profesionales de la salud*. Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 14. Moreno, S.R., Mejía, R.A., Morales, E.A., Pérez, P.J., Tovar, R.J. y Gómez, C.A. (2013). *Estrategia implementada en el INNN para aumentar el*

- número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas.* Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
15. Vázquez, A.A. y Huerta, O.S. (2013). Estudio de Farmacovigilancia intensiva de antibióticos en hospitalización pediátrica de un hospital de Occidente. *Revista Mex. Cienc. Farm.* 44 (S1) 93.
 16. Hernández, G.E., López, H.N., López, F.Y., Juárez, O.H., Hernández, A.B. y Ruíz, G.M. (2013). Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría. *Revista Mex. Cienc. Farm.* 44 (S1) 93.
 17. Montañez, B.G., Escutia, G.R., Díaz, L.N. y López, E.E. (2013). *Influencia de las interacciones medicamentosas en las reacciones adversas a los medicamentos notificadas en el Instituto Jalisciense de Salud Mental en el periodo 2012-2013.* Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 18. Arce, S.R., Ovando, G.D., García, O.I., Callejas, S.R. y Hernández, C.P. (2013). Importancia del centro de información médica (CIM) Pfizer en la detección, procesamiento y reporte de eventos adversos. Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 19. Quiles, M., García, A. y Jiménez, M. (2013). *Farmacovigilancia activa en una campaña de vacunación con influenza estacional 2012-2013.* Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 20. Melo, G.R., Chuc, M.E. y Paoletti, B.V. (2013). Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 21. López, E.E., Montañez, B.G., Escutia, G.R., Díaz, L.N. y Ruiz, P.A. (2013). *Correlación de 3 fuentes bibliográficas en la evaluación de interacciones medicamentosas en reportes de RAM del Instituto Jalisciense de Salud Mental.* Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 22. Gómez, C.A., Moreno, S.R., Mejía, R.A., Morales, E.A., Pérez, P.J. y Tovar, R.J. (2013). *Implementación del nuevo programa de capacitación al personal que participa en el centro institucional de farmacovi-*

- gilancia del INN*. Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
23. Uribe, R.R., Govea, V.C., Valdés, A.A., Zamora, L.G. y Vázquez, L.A. (2013). *Externalización de las actividades de Farmacovigilancia, un caso de éxito*. Memorias VII Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Ixtapa, Gro. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.
 24. Estrada, L.O., Morales, M.L., Ríos, M.D., Estrada, M.R. y Rivera, D.J. (2013). La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. *Revista Med. Inter Mex.* 29, 200-203.
 25. Salas, R.S., Pérez, M.M. y Meléndez, L.S. (2012). Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional Núm.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C. *Revista Mex. Cienc. Farm.* 43 (4), 55-68.
 26. Reyes, H., Mino, D., Doubova, S. y Flores, S. (2012). Postmarketing pharmacovigilance of adverse drug reactions: the case of rosiglitazone in México. *Int J Clin Pharm Th.* 50(1), 1-9.
 27. Domínguez, M.J., López, M.M., Márquez, C.T., Sánchez, V.G. y Castro, G.J. (2012). *Farmacovigilancia en el Hospital Universitario de Puebla (HUP) a 10 años de su implementación*. Memorias 2º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. Cholula Puebla. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital A.C.
 28. Herrera, E.V., Valenzuela, O.L., García, E.A., Hernández, R. y López, J.G. (2012). Implementación de un programa piloto de servicios farmacéuticos en una población rural de Veracruz (México) con alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas. *Pharm Care Esp.* 14(2), 61-68.
 29. Sánchez, B., Altaigracia, M., Kravzov, J., Moreno, C., Vázquez, E., Martínez, J.M. *Drug Saf* 2012; 35(10):837-44.
 30. Ruíz, E.G., García, F.F. y Martínez, A.E. (2012). Antibióticos y sus reacciones adversas en pacientes hospitalizados y urgencias. Memorias 2º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. Cholula, Puebla. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital A.C.
 31. Rosete, R.A. (2011). Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. *Revista Med. Sur Mex.* 18 (3), 102-110.
 32. Brito, B.Y. y Serrano, M.P. (2011). *Uso de medicamentos, reacciones adversas e interacciones farmacológicas en un hospital obstétrico de*

Puebla, México. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015. Disponible en: <http://infarmate.blogspot.mx>

33. Pasaye, CH.K., Oropeza, C.R., Ochoa, F.J., Sánchez, L.N., Méndez, P.E. y Venegas, S.A. (2011). *Farmacovigilancia: reporte estadístico de reacciones adversas en el periodo de enero a diciembre 2010*. Memorias 1^{er} Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. México, D.F.. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital A.C.
34. Márquez, C.T. y Flores, S.A. (2011). *Implementación del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (CIFV-ISSEMYM)*. Memorias 1^{er} Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. México, D.F.. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital A.C.
35. Gutiérrez, Z.T., Lira, B.M., Portillo, L.V., Velázquez, A.N., Trujillo, J.F. y Hernández, G.E. (2011). *Reacciones adversas en niños con epilepsia en un hospital de tercer nivel*. Memorias 1^{er} Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. México, D.F.. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital A.C.
36. Gatica, C.N., Sánchez, M.N. y Reyes, V.L. (2011). *Propuesta de un manual de procedimientos técnicos de una unidad de Farmacovigilancia*. Memorias 1^{er} Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. México, D.F.. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital A.C.
37. Cruz, N.N., Gómez, O.L., Rosales, P.K., Galar, M.M. y Castro, L.I. (2011). *Estudio de Farmacovigilancia de la combinación cisplatino y radioterapia, en el tratamiento de cáncer cervicouterino en pacientes adscritos al Centro Oncológico Estatal ISSEMYN*. Memorias 1^{er} Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. México, D.F.. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital, A.C.
38. Cruz, M.J., Altagracia, M.M., Kravsov, J.J. y Vázquez, M.E. (2011). *Implementación de la unidad de Farmacovigilancia en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México, estudio piloto de sospechas de reacciones adversas en pacientes hospitalizados con epilepsia*. Memorias 1^{er} Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. México, D.F.. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital A.C.
39. Espinosa, B. y García, G.M. (2011). *Farmacovigilancia de medicamentos no inhalados en pacientes hospitalizados con enfermedades broncopulmonares*. *Revista Especializada en Ciencias de la Salud*. En

línea. Consultada el 22 de diciembre de 2014 desde <http://www.revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/26698>

40. Hernández, A., Vega, E. y Hojyo, M.T. (2011). Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatol Rev. Mex.* 55 (6), 327-333.
41. Velázquez, A.N., Álvarez, A.H., Rosete, R.A. (2011). *Reacciones adversas a medicamentos reportadas por el servicio de urgencias del hospital Médica Sur*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
42. Soster, C.R., Rodríguez, Q.G., Reynoso, M.A. y Ortega, G.V. (2011). *Estudio de la Frecuencia de Reacciones Adversas a Aminofilina en los Servicios de Neonatos y Lactantes Del Hospital Pediátrico de Tacubaya*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
43. Reynoso, M.A., Rodríguez, Q.G., Soster, C.R., Ortega, G.V. y Flores, R.T. (2011). *Implementación de un sistema de Farmacovigilancia intrahospitalario con participación activa del Farmacéutico en el Hospital Pediátrico de Tacubaya*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
44. Pedraa, M.P., Castro, P.L., Reyes, H.I., Bermúdez, C.I., Ortiz, I.R. (2011). *Proyecto ASEGUREMOS: Diseño de un modelo de gestión de calidad para los servicios de Farmacovigilancia de cuatro hospitales mexicanos*. Boletín de Farmacovigilancia no.1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
45. Domínguez, M.G., Fuentes, V.M., Méndez, F.F., Islas, B.G., Domínguez, M.P. (2011). *Comparación de dos métodos cualitativos utilizados para la evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas: Algoritmo de Naranja vs. Juicio de Expertos (OMS)*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilación

cia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>

46. Moreno, S.R. y Jung, C.H. (2011). *Centro Institucional de Farmacovigilancia. Más allá de un requisito*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
47. Soto, C.L., Alcántara, T.M., Vázquez, M.E., Kravzov, J.J. y Ríos, C.C. (2011). *Diseño de una unidad de Farmacovigilancia en el Hospital Municipio Tenango del Valle Bicentenario, Toluca, Estado de México*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
48. Ramírez, C.I., Islas, B.G., Fuentes, V.M. y Fan, M.F. (2011). *Experiencia en el reporte espontáneo de eventos adversos, con relación al entrenamiento en Farmacovigilancia a representantes médicos en Novartis Farmacéutica: periodo 2007-2010*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
49. Ortega, C.P., Naranjo, R.S., Huitrón, L.S. y Amancio, O. (2011). *Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital General de México OD*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
50. Hernández, M.K., Medina, B.B., Gálvez, G., Hernández, V.N. (2011). *Desarrollo de Material Educativo sobre la Farmacovigilancia dirigido a pacientes Pediátricos y sus Familiares*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
51. García, P.A., Ballesteros, T.T., Huape, M. (2011). *Seguridad del medio de contrastes Iodado en la administración intravenosa al realizar estudios especiales en el hospital Dr. Miguel Silva Arreola*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia

- A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
52. Gatica, C.N., Garnica, S.A., Palacios, O.A., Reyes, V.L. y Sánchez, M.N. (2011). *Citarabina primer lugar en notificaciones de sospechas de RAM'S en el Centro Estatal de Farmacovigilancia de Oaxaca en el año 2009*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
 53. Hernández, G.M. y Espinosa, F.B. (2011). *Farmacovigilancia de la Enoxaparina en pacientes hospitalizados*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
 54. Gordillo, M.A., Sánchez, B.G., Camberos, R.F., Hernández, B.J. y Romero, M.F. (2011). *Frecuencia de interacción farmacológica en la prescripción médica hospitalaria y factores asociados en un hospital privado de la ciudad de San Luis Potosí*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
 55. Alcalá, P.M., Cruz, A.L. y Castañeda, H.G. (2011). *Importancia de la calidad farmacéutica en la Farmacovigilancia de pacientes tratados con genéricos de Tacrolimus*. Boletín de Farmacovigilancia no.1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
 56. Jiménez, R.M., Rodríguez, Q.G., Reynoso, M.A. y Soster, C.R. (2011). *Implementación de un sistema de vigilancia de dispositivos médicos (tecnovigilancia) en el hospital Pediátrico Tacubaya*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
 57. Molina, C.J., Pérez, C.M., Zamorano, C.A., Grande, F.C. y Vázquez, M.E. (2011). *Eventos adversos cardiovasculares asociados a los antipsicóticos de según de generación o atípico: nuevas consideraciones*

de importancia clínica. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>

58. Haddad, A.A., Velasco, T.C., Pérez, C.M., Zamorano, C.A., Grande, F.C. y Vázquez, M.E. (2011). *Reporte sobre eventos adversos registrados con Desvenlafaxina para sus diferentes indicaciones: Trastorno depresivo mayor (TOM) como para tratamiento de síntomas vasomotores asociadas con la menopausia*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
59. Mercado, R.G., Pérez, C.M., Zamorano, C.A., Grande, F.C. y Vázquez, M.E. (2011). *Reporte de actualización sobre eventos adversos registrados con la vacuna conjugada Neumococica en el territorio nacional comparado con el reporte de eventos adversos nivel mundial*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
60. Díaz, P.H., Pérez, C.M., Zamorano, C.A., Grande, F.C. (2011). *Reporte de actualización sobre eventos adversos registrados con la hormona de crecimiento entre los años 2003 y 2010*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
61. García, G.E., Pérez, C.M., Zamorano, C.A. y Grande, F.C. (2011). *Eventos Adversos reportados por el uso de Enbrel (Etanercept) en la unidad local de Farmacovigilancia Pfizer México*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. EN línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
62. Nava, V.C., Escutia, G.R., Cortés, A.C., Miranda, R.J., Sánchez, M.J. *Eventos temporales asociados a la vacunación reportados en 2010 al Centro Institucional de Farmacovigilancia PALIA, tras la administración de la vacuna anti-influenza AH1N1*. Boletín de Farmacovigilancia no.1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>

63. Carrasco, P.M., Fernández, D.V., Flores, M.F. (2011). *Evaluación de los eventos adversos de sertralina en voluntarios sanos participantes en un estudio de bioequivalencia*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. EN línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
64. Esquivel, A.A., Navarro, T.G., González, R.R., Medeiros, D.M. y Castañeda, H.G. (2011). *Farmacovigilancia del micofenolato de sodio con recubierta entérica en pacientes con trasplante renal utilizando un sistema de consulta farmacéutica*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
65. Olea, T.J. y Espinosa, F.B. (2011). *Estudio de Farmacovigilancia intensiva en pacientes que reciben quimioterapia en el servicio de oncología del hospital de la mujer de la Secretaría de Salud*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. EN línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
66. Dávila, G.I., Rivera, A.L., Morales, L. y Sobrevilla, G.M. (2011). *Experiencia Institucional de la implementación de la Unidad de Farmacovigilancia en el centro Estatal de Cancerología*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
67. Escobedo, M.C., Velázquez, D.K. y Belmont, G.A. (2011). *Detección de reacciones adversas a medicamentos en la atención médica de pacientes obstétricas y ginecológicas hospitalizadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes*. Boletín de Farmacovigilancia no. 1. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://farmacovigilancia.org.mx/media/BOLETIN%20%20%20AMFV%20%201-2011.pdf>
68. Briseño, Q.B., Rodríguez, R.R., Gallegos, V.A., Martínez, B.J., Escutia, G.R. y Cortez, A.C. (2010). *Diagnóstico Situacional sobre la Percepción de la Farmacovigilancia en los consumidores de medicamentos*. Boletín de Farmacovigilancia no. 5. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde

<http://www.farmacovigilancia.org.mx/media/Boletin%20%205%20AMFV%20.pdf>

69. Carrasco, P.M., Fernández, L.C., Martínez, T.A., Barranco, G.L., Castañeda, H.G. y Flores, M.F. (2010). *Evaluación de los eventos adversos de oseltamivir en pacientes mexicanos*. Boletín de Farmacovigilancia no. 5. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://www.farmacovigilancia.org.mx/media/Boletin%20%205%20AMFV%20.pdf>
70. Montañez, B.G., Valle, O.E., Ojeda, T.D., Ramírez, C.A. y Ascencio, G.M. (2010). *Implementación del Sistema del Sistema de Farmacovigilancia en un Centro de Atención Integral en Salud Mental*. Boletín de Farmacovigilancia no. 5. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://www.farmacovigilancia.org.mx/media/Boletin%20%205%20AMFV%20.pdf>
71. Hernández, M., Juárez, H. (2010). Farmacovigilancia en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 30 (5), 227-232.
72. Quintana, E.A. (2011). *Farmacovigilancia en oncología pediátrica en el hospital infantil de Morelia-Michoacán Eva Samano de López Mateos en el periodo 1 agosto 2009 al 31 de julio 2010*. Tesis licenciatura. Morelia: Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
73. Ortiz, M.I., Ponce, H.A., Fernández, E., Macías, A., Izquierdo, J.A., Sánchez, M., Carrillo, L.C., Rangel, E. y Saavedra, J.F. (2010). Pharmacovigilance of Psychoactive Medications in a Mexican Psychiatric Hospital. *Proc. West Pharmacol Soc.* 53, 44-45.
74. Plasencia, G.M., Escutia, G.R., Cortez, A.C., Bautista, N.R., Ruíz, P.A. y Uribe, L.A. (2010). *Impacto de la duración de las reacciones adversas a medicamentos en la gravedad y consecuencia del evento, notificadas al centro Institucional de Farmacovigilancia*. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2010/ee-01-2010/index.html>
75. García, E., Aquino, A., Herrera, E.V., Valenzuela, O.L., Muñoz, T. y Hernández, R. (2010). *Mecanismos de las reacciones adversas a medicamentos identificadas en un hospital de segundo nivel*. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2010/ee-01-2010/index.html>

76. Gómez, L.M., Cuero, V.C., Galar, M., Neri, C.N. y Hernández, M.D. (2010). *Estudio de Farmacovigilancia de diclofenaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social (UMF no. 222) de la ciudad de Toluca, Estado de México*. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2010/ee-01-2010/index.html>
77. Morales, M.O. y Jasso, L. (2009). La Farmacovigilancia en los niños. Tarea por realizar en México. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=1665114620090003&lng=es&nrm=iso
78. Jasso, L., Ovando, J.R., Castellanos, E.C., Escorza, J. y Santos, J.I. (2009). *Diseño e implantación de un programa electrónico de Farmacovigilancia con captura en línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez*. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462009000100005&script=sci_arttext
79. Medina, B.F., Escutia, G.R., Cortez, A.C. y Richart, M.J. (2009). *Diseño de un modelo de Atención Farmacéutica Especializado en pacientes de la tercera edad*. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde http://www.redsaf.org/docs/redsaf_Boletín_volo3_02.pdf
80. Nochebuena, L.J. (2009). *Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en una Unidad Médica de Segundo Nivel*. Tesis posgrado. Veracruz: Universidad Veracruzana.
81. Rodríguez, C.E. (2009). *Farmacovigilancia en el servicio de radiología del hospital Universitario de Puebla. Aplicación del protocolo de evaluación de factores de riesgo a Medios de Contraste Radiológicos Iodados*. Tesis posgrado. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
82. Escutia, G.R. (2009). *Centro Integral de Servicios Farmacéuticos. Una experiencia en el Instituto PALIA*. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde http://www.amfh.org.mx/documentos/boletin_m/BOLETIN%20SEPTIEMBRE%20NO6.pdf
83. Olvera, E.G., Chehue, A., Reynoso, J., Vázquez, P., Álvarez, A. y Flores, T. (2009). *Diseño de implementación de un servicio de Farmacovigilancia en un hospital privado de Pachuca, Hidalgo*. Resúmenes del 13 Congreso de Investigación en Salud Pública. Cuernavaca, Morelos. Instituto Nacional de Salud Pública.

84. Larenas, L.D., Rodríguez, P.N. y Becerril, M. (2008). Reacciones adversas a pruebas cutáneas e inmunoterapia en la práctica de alergólogos mexicanos. *Rev. Alerg. Mex.* 55 (2), 62-70.
85. Escutia, G.E., Avalos, C.R. y Cebrián, R.J. (2008). *Farmacovigilancia en San Luis Potosí*. Boletín de Farmacovigilancia no. 2. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. En línea. Consultado el 2 de julio de 2015 desde <http://www.farmacovigilancia.org.mx/media/boletin2.pdf>
86. Cerón, G.R. (2007). *Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia en el servicio especializado de atención a paciente con VIH-SIDA, de los servicios de Hidalgo*. Tesis de licenciatura Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado Hidalgo.
87. Salinas, C.M. (2007). *Propuesta metodológica para la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos en el centro nacional de Farmacovigilancia*. Tesis de licenciatura. Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado Hidalgo.
88. Escutia, G.R, Cortez, A.C., Álvarez, A.R., Flores, H.J., Gutiérrez, G.J. y López, L.J. (2007). Pharmaceutical services in a Mexican pain relief and palliative care institute. *Pharmacy Practice.* 5 (4), 174-178.
89. Ramos, R.M. (2007). *Estudio de Farmacovigilancia intensiva en pacientes con diagnóstico de Cáncer*. Tesis de licenciatura. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
90. Rascón, R., Sabido, A.S., Márquez, F.G., Soler, E. (2007). *Programa de Farmacovigilancia en atención primaria: experiencia en una clínica de Veracruz, México*. *Arch. Med. Fam.* 9 (2), 92-98.
91. Rodríguez, S.M. y Camacho, D.R. (2007). *Farmacovigilancia en el Hospital Infantil «Prof. Eva Samano de López Mateos». Periodo comprendido entre el 24 de agosto de 2006 al 31 de julio de 2007*. Tesis de licenciatura. Morelia. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
92. Mino, D. (2007). Drug treatment of hypertension compliance and adverse reactions in a cohort of hypertensive patients in a primary care setting. *Rev. Invest. Clin.* 59 (1), 8-14.
93. Zavaleta, B.M., Rosete RA. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. *Rev Invest Médica Sur México* 2007;14 (4):169-175.

94. Juárez, H., Pérez, G. y Flores, J. (2007). Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology of drugs in a Mexican pediatric hospital. A proposed guide. *Pharm. World Sci.* 29, 43-46.
95. Gómez, L.M., Téllez, L.A. y López, O.M. (2007). Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia intensiva en un hospital pediátrico mexicano. *Pharm. Care Esp.* 9 (31), 117-122.
96. Martínez, A.V. (2007). *Estudio de Farmacovigilancia de glibenclamida en pacientes adscritos a la Unidad de Medicina Familiar no. 222 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de Toluca, Estado de México.* Tesis de licenciatura. Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México.
97. Martínez, M.Y. (2007). *Estudio de Farmacovigilancia de ampicilina en pacientes adscritos a la Unidad de Medicina Familiar no. 222 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de Toluca, Estado de México.* Tesis de licenciatura. Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México.
98. Váldez, A.A. (2007). *Evaluación de la utilización de L-carnitina en pacientes recién nacidos en el servicio de neonatología del hospital para el niño IMIEM.* Tesis de licenciatura. Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México.
99. Saucedo, V.M. (2007). *Desarrollo del Programa de Farmacovigilancia en el Hospital de la Mujer de Puebla.* Comunicación personal.
100. Hernández, A., Ponce, R., Rangel, S. y Criollo, E. (2006). Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. *Arch. Med. Res.* 37, 899-902.
101. Estévez, C.M. (2006). *Estudio de la Farmacovigilancia y evaluación de la relación riesgo/beneficio de la amfotericina B en el servicio de neonatología del hospital para el niño IMIEM.* Tesis de licenciatura. Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México.
102. Gómez, C.L., Pérez, M.C., De la Garza, B.M., Bocanegra, A.A., Acosta, G.R. y Rivera, S.G. (2006). *Evaluación de la calidad del sistema de Farmacovigilancia en instituciones de salud pública de Reynosa, Tamaulipas.* *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 37, 54.
103. Aquino, A.A., Camero, G.D., Santoyo, S.M., Gómez, M.E., Vicente, R.J. y Hernández, C.R. (2006). *Implementación del programa de Farmacovigilancia en el Hospital Integral de Tlaquilpa de la región de las*

- grandes montañas del Estado de Veracruz. Rev. Mex. Cienc. Farm.* 37, 68.
104. Carranza, M.J. (2005). Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados. *Med. Int. Mex.* 21(6), 417-25.
 105. Escutia, R., Aréchiga, G., Cortés, M.F. (2005). Creación del Centro Institucional de Farmacovigilancia en Clínica de Dolor para Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. *Rev. Anest. Mex.* 17, 83-86.
 106. Gómez, L.M., Téllez, L.A. y López, O.M. (2005). Importancia de establecer programas de Farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 36 (2), 41-48.
 107. Gómez, L.M., Martínez, T.L., Chamorro, C.G. y Téllez, L.A. (2005). Factores que condicionan a las reacciones adversas del ácido valproico en un Hospital Pediátrico en el Estado de Hidalgo, México. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 36 (3), 5-13.
 108. Hernández, S.D., Rodríguez, B.L. y Jasso, G.L. (2005). Farmacovigilancia IV. La experiencia Institucional. *Rev. Med. IMSS.* 43 (3), 257-266.
 109. González, S.A. (2005). *Estudio de Farmacovigilancia en pacientes con bronconeumonía que recibieron terapia con antimicrobianos servicio de lactantes en un hospital pediátrico.* Tesis de licenciatura. Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
 110. López, S.E. (2005). *Estudio de farmacoepidemiología de trimetoprim-sulfametoxazol en el servicio de lactantes de un hospital pediátrico.* Tesis de licenciatura. Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
 111. Téllez, L.A., Gómez, O.L., López, O.M., Altagracia, M.M. y Kravsov, J.J. (2005). Evaluación del uso de metamizol en un Hospital Pediátrico Mexicano. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 36, 65.
 112. López, F.K., Toledano, J.C., Oaxaca, N.J. y Giral, B.C. (2005). Detección y evaluación de reacciones adversas metabólicas por antirretrovirales en una población ambulatoria del HGR/UMF no. 1. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 36, 98.
 113. Márquez, C.T., Méndez, L.L., Camacho, T.A. y Sánchez, V.G. (2004). Reporte de reacciones adversas en el centro institucional de Farmacovigilancia del Hospital Universitario de Puebla, a dos años de su establecimiento. *Rev. Cubana de Farm.* 38, 431-438.

114. Rosete, A. y Cisneros, G.N. (2004). Adaptación transcultural de la encuesta de actitud II del Grupo Europeo de Farmacovigilancia para reportar reacciones adversas por medicamentos (RAM). *Rev. Médica Sur.* 11 (1), 55.
115. Márquez, C.T., Méndez, L.L. y Campos, L. (2004). Reacciones adversas a medios de contraste iodados en el Hospital Universitario de Puebla. Estudio de Farmacovigilancia Intensiva. *Rev. Cubana de Farm.* 38, 549-553.
116. Rodríguez, G.R., Aguilar, Y.A., Puig, S.P., Rodríguez, G.L. y Esteban, V.J. Nitazoxanida: reacciones adversas. *Rev. Salud Públ. Méx.* 46 (6), 496-497.
117. Estévez, A.E., Aquino, A.A., Trujillo, G.J., Hernández, C.R. (2003). Farmacovigilancia en el servicio de urología en el Hospital Regional de Orizaba, Veracruz. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 36, 57.
118. Camacho, L.V., Bernal, E.M., Díaz, F.M., Elizalde, V.V. y Camacho, M.F. (2002). Reacciones adversas a los medicamentos en los servicios de hospitalización y consulta externa del Hospital de Gineco-Obstetricia del DIFEM en un periodo de marzo a mayo de 2002. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 33, 49.
119. Aquino, A.A., Hernández, C.R., Trujillo, G.J., Vargas, B.J., Baca, O.S. y González, C.M. (2001). Reacciones adversas a los medicamentos en los servicios de cirugía, ginecobstetricia, pediatría y traumatología. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 32, 75.
120. Hernández, C.R., Aquino, A.A., Trujillo, G.J., Vargas, B.J., Díaz, G.M. y Mayet, S.S. (2001). Farmacovigilancia en el paciente geriátrico hospitalizado. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 32, 74.
121. Juárez, H., Jung, H., Flores, J., Lares, I. (2000) Adverse effects of imipramine are increased by interaction with ASA in depressed patients. *Neuropsychopharmacology.* 22 (1), 100-101.
122. Guillé, P.A., Lares, A.I., López, H.M., Pérez, G.M., Flores, P.J. y Juárez, O.H. (1998). Programa de farmacovigilancia o detección temprana y oportuna de efectos adversas en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr. Mex.* 19 (2), 76-81.



Seguridad de los medicamentos en el hospital: conceptos y aplicaciones de la Farmacovigilancia

Lucila Isabel Castro Pastrana

FARMACOVIGILANCIA HOSPITALARIA

Los hospitales son testigos omniscientes y protagonistas de los problemas sanitarios de una región y de cómo son abordados fuera y dentro de ellos en el contexto cultural, socioeconómico, genético y ambiental en el que desempeñan su función. Son -o debieran ser- entidades dinámicas en constante adaptación al entorno sanitario y a las necesidades de la población a la que sirven. Es por ello que todos los cambios positivos y negativos que hoy vivimos, impactan de una u otra manera en el día a día de un hospital. Las innovaciones tecnológicas le están dando un giro a la práctica médica y a veces pareciera que en vez de crear el futuro, estamos dejando que nos alcance para entonces tratar de adaptarnos a él.

Para la atención sanitaria, el contexto del cambio está enmarcado en la globalización, la «posmodernidad» y la «sociedad del riesgo»¹. Muchos de los riesgos sanitarios actuales, producto de la globalización, pueden ser identificados a través de las actividades de Farmacovigilancia: medicamentos de mala calidad o falsificados, disposición inapropiada de desechos y contaminación al medio ambiente, tecnologías sanitarias que no se aprovechan o que no se emplean adecuadamente, medicamentos que se usan o se venden fuera de su fecha de caducidad, uso irracional, automedicación, falta de regulación de algunas modalidades de venta de medicamentos (por ejemplo las ventas por Internet y los consultorios junto a las farmacias), prácticas que

colocan los intereses económicos de la industria por encima de la salud pública, entre otros.

La ciencia y la tecnología de esta era posmoderna también han cambiado el concepto de seguridad de los medicamentos. Actualmente hay que velar no sólo por la seguridad del paciente, sino también por la seguridad del profesional que prepara o administra los medicamentos, la seguridad de los familiares del paciente que pudieran exponerse al medicamento por accidente y la seguridad del medioambiente frente al exceso de desechos farmacéuticos, así como las malas prácticas de disposición de los mismos. Y no sólo es la seguridad de los medicamentos la que preocupa, sino también la que ofrecen los dispositivos médicos, el *software* asociado a ellos y las nuevas tecnologías de la información que están incidiendo en el cuidado de la salud, como las aplicaciones médicas para descargar en dispositivos móviles. Estas «Apps» ofrecen, desde bibliotecas digitales de imágenes ecocardiográficas, preguntas de examen para estudiar anatomía o medicina de urgencias, información nutricional, calculadoras de parámetros clínicos, herramientas y videojuegos de educación al paciente, diarios para el registro de la presión arterial o la glucemia, hasta aplicaciones para que los médicos prescriban las aplicaciones más adecuadas a sus pacientes². Recientemente Haffey y colaboradores evaluaron 23 diferentes «Apps» disponibles en el mercado para el cálculo de dosis equianalgésicas durante la conversión entre opioides y encontraron grandes discrepancias en los resultados de los cálculos, así como ausencia de información sobre los expertos responsables de su desarrollo y sobre la evidencia médica consultada para programarlas y actualizarlas³. Dado que los eventos adversos con fármacos opioides son comunes y los errores de prescripción de dosis inicial o de conversión pueden causar un grave daño o incluso muerte al paciente, la vigilancia y regulación de las calculadoras de dosis, en cualquier formato que se presenten, es vital. En los hospitales los profesionales de la salud cada vez aprovechan más estas herramientas, por lo que el uso seguro de la tecnología debe abordarse ahora antes de que nos rebase. De hecho, ésta es una de las razones por las que la Farmacovigilancia y la

tecnovigilancia son componentes clave de todo sistema efectivo de regulación de medicamentos y dispositivos médicos.

Actualmente los empaques de los medicamentos y las características físicas de sus formas farmacéuticas también son un factor de riesgo en el tema de la seguridad. El *trade dress* o bioapariencia de un producto farmacéutico puede conducir a errores de medicación asociados con la similitud de su aspecto externo con el de productos diferentes. Por otra parte, los cambios de marca o de innovador a genérico pueden causar problemas de adherencia en los pacientes crónicos que estaban acostumbrados a tomar un producto con determinadas características físicas (color, tamaño y forma)⁴.

Ante éstos y otros retos, los hospitales en su quehacer buscan todos los días el balance entre los riesgos y los beneficios de aquellos insumos prioritarios para alcanzar el derecho al nivel máximo de salud: los medicamentos.

En Farmacovigilancia, la única variable que podemos considerar validada y comprobada en estudios en todo el mundo es la polifarmacia; conforme aumenta el número de medicamentos en la farmacoterapia, aumenta exponencialmente el riesgo de que se desarrollen reacciones adversas. Frente a cualquier otra variable la incertidumbre aún es grande y amerita seguir investigándose a fondo: factores genéticos y epigenéticos, alimentación del paciente, hábitos tóxicos, embarazo y lactancia, uso de medicamentos no ortodoxos, interacciones farmacológicas, incumplimiento de la terapia, educación proporcionada al paciente, problemas de calidad o con el manejo de los medicamentos, excipientes y otros aspectos farmacéuticos.

Desafortunadamente, entre todos los actores de la atención sanitaria, incluido el paciente y las autoridades, el riesgo lo percibimos diferente y nuestra actitud frente a él difiere también. De ahí que la Farmacovigilancia hoy -más que nunca- deba empoderarse para ayudar a nuestra sociedad medicalizada a determinar en tiempo y forma cuándo el riesgo es aceptable y cuándo no.

FARMACOVIGILANCIA EN EL SIGLO XXI: CONCEPTOS EN CONSTANTE EVOLUCIÓN

Iniciamos el siglo XXI con una aparente simplificación de la definición de la Farmacovigilancia, pero que en realidad ha significado una ampliación a su campo de acción y a su compromiso con la seguridad del paciente. Actualmente la Farmacovigilancia se define como la ciencia y actividades relacionadas con la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con los medicamentos⁵⁻⁶. Al pretender abarcar «otros problemas», la Farmacovigilancia ya no se centra únicamente en las reacciones adversas sino que extiende su espectro de actuación a otros conjuntos de eventos desafortunados de la medicación que se intersectan entre sí y que, por lo tanto, hacen natural esta expansión evolutiva de la disciplina.

Dentro del universo de eventos desafortunados de la medicación encontramos al conjunto de los errores de medicación y al conjunto de los eventos adversos al cual pertenece, a su vez, el conjunto de las reacciones adversas⁷. El criterio clave donde estos conjuntos se intersectan y que sirve para diferenciar estos conceptos entre sí es la preventabilidad. La tabla 3.1 presenta una escala de criterios muy empleada en estudios de todo el mundo para determinar la preventabilidad de un evento adverso. Si al menos uno de los ocho indicadores se responde como afirmativo, el evento fue prevenible.

Un evento adverso es un suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento⁹.

Las reacciones adversas (RAM) son respuestas dañinas y no deseadas a un medicamento que ocurren a dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica¹¹. Recientemente en la Unión Europea se ha sugerido una definición más concisa donde una RAM es toda respuesta a un medicamento que es dañina y no deseada¹².

Por lo tanto, RAM en el estricto sentido de la palabra no son prevenibles, en el entendido de que el medicamento se eligió y usó en con-

Código	Indicador
1	El medicamento sospechoso (o medicamentos) fue(ron) seleccionado(s) de manera inapropiada considerando la condición del paciente.
2	La dosis, vía de administración o la frecuencia seleccionadas fueron inadecuadas considerando la edad, peso o enfermedades del paciente.
3	Se requirieron pruebas de laboratorio clínico, de monitoreo de niveles plasmáticos o de otro tipo (por ejemplo: genéticas y farmacogenéticas) y no se realizaron, o bien, no se realizaron con la frecuencia necesaria.
4	El paciente tenía historia de alergia o historia de reacción adversa previa al medicamento sospechoso.
5	La causa de la RAM fue una interacción farmacológica conocida.
6	Existe evidencia documental de que los niveles plasmáticos del medicamento se encontraron por encima del rango terapéutico.
7	El incumplimiento del tratamiento farmacológico por parte del paciente estuvo relacionado con la RAM (sólo para pacientes ambulatorios).
8	Un error de medicación estuvo involucrado en la aparición de la RAM.

Tabla 3.1. Escala de preventabilidad de eventos adversos clínicamente significativos^{8,9}

diciones óptimas, y contemplando todas las variables del paciente, del medicamento e incluso del ambiente o sistema que pudieron haber comprometido la seguridad del tratamiento.

Un error de medicación es definido por el Consejo Nacional Coordinador para el Reporte de Errores en la Medicación y su Prevención (NCC MERP, por sus siglas en inglés) como: «cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización»¹³. Al respecto de la definición, el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos de España (ISMP, España) convenientemente aclara que los errores de medicación se producen por fallos

en el proceso de utilización de los medicamentos y que, por lo tanto, se deben analizar como errores del sistema y no como errores humanos.

Traslademos los conceptos a un caso real. Una paciente de 80 años que se encuentra anticoagulada con acenocumarol presenta candidiasis oral y se le prescriben enjuagues bucales con miconazol (suspensión en gel). A las dos semanas acude a urgencias por un hematoma en el antebrazo y dolor abdominal, llega con hemoglobina baja y con un INR de 23¹⁴. Se trata de un evento adverso. Al hacer la evaluación del caso se determina que la interacción entre el anticoagulante y el miconazol está bien documentada en la bibliografía cuando se administran concomitantemente en forma sistémica o incluso tópica. Los enjuagues bucales en parte se degluten involuntariamente y puede ocurrir absorción gastrointestinal. El miconazol inhibe a la enzima CYP2C9 que metaboliza al acenocumarol por lo que éste aumenta sus niveles plasmáticos. Por todo lo anterior, el miconazol es claramente el medicamento causante del evento adverso, la línea de tiempo es lógica, la plausibilidad biológica factible y el mecanismo de la interacción está documentado. Esta investigación conduce a clasificar el evento como una RAM. Sin embargo, la paciente pudo haber sido monitoreada en sus niveles de INR en esas dos semanas y se le pudo haber ajustado la dosis del anticoagulante mientras durara su tratamiento antifúngico, o se le pudo haber prescrito nistatina en vez de miconazol debido a que ésta parece no interactuar con los anticoagulantes orales. Ante la evidencia de que este evento pudo haber sido prevenido, podemos decir a grandes rasgos que se trata de un error de medicación (EM).

Acertadamente para el tema de las interacciones farmacológicas se publicó hace tiempo una variante del algoritmo de Naranjo¹⁵ (empleado para evaluar la causalidad de RAM) que puede ser una buena herramienta a utilizar para clasificar la sospecha de una interacción en una escala de probabilidad (ver tabla 3.2). Al igual que con el algoritmo de Naranjo, se deben tener en cuenta las otras enfermedades o condiciones clínicas del paciente, otros fármacos si es que experimenta polifarmacia, una posible falta de adherencia al tratamiento, condiciones erróneas de administración para el fármaco afectado por la interacción (sobredosis, contraindicado y vía

Preguntas	Sí	No	No se sabe / No aplica
¿Existen reportes confiables previos de esta interacción en humanos?	+1	0	0
¿La reacción observada es consistente con las propiedades o mecanismos conocidos para el fármaco sospechoso de causar la interacción?	+1	-1	0
¿La reacción observada es consistente con las propiedades o mecanismos conocidos para el fármaco afectado por la interacción?	+1	-1	0
¿El evento es consistente con el periodo de tiempo conocido o razonable para que ocurra la interacción (inicio y/o cese de la interacción)?	+1	-1	0
¿La interacción remitió cuando se interrumpió la administración del fármaco precipitante (causante) pero sin haber hecho cambios al fármaco afectado (contestar «no aplica» si no hubo interrupción del tratamiento)?	+1	-2	0
¿Reapareció la interacción cuando el fármaco precipitante de la misma fue readministrado en presencia ininterrumpida del fármaco afectado?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas razonables y plausibles que pudieron haber ocasionado el evento?	-1	+1	0
¿Se detectaron los niveles del fármaco afectado en sangre u otros fluidos corporales en concentraciones consistentes con la interacción que se propone?	+1	0	0
¿Se confirmó la interacción farmacológica por medio de alguna evidencia objetiva consistente con los efectos del fármaco afectado (diferente a las concentraciones indicadas en la pregunta 8)?	+1	0	0
¿La reacción aumentó cuando se administró una dosis mayor del fármaco precipitante o disminuyó cuando se redujo la dosis administrada del mismo?	+1	-1	0
Altamente probable > 8 ; probable = 5-8 ; posible = 2-4 ; dudosa = < 2			

Tabla 3.2 Algoritmo para la evaluación de la probabilidad de una interacción farmacológica¹⁶

de administración incorrecta), para poder evaluar certeramente una sospecha de interacción farmacológica. También hay que considerar que para responder «no» a cualquiera de las preguntas se requiere haber contado con toda la información y evidencia posible; de lo contrario y si existe alguna mínima duda, debe responderse «no se sabe».

Como vemos, las implicaciones, acciones a seguir y estrategias futuras de prevención a implementar dentro del hospital serán diferentes si se trata de una RAM o de un EM, aunque en realidad para el paciente la consecuencia es la misma: sufrió daño.

Precisamente por lo anterior es que tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) como la Organización Mundial de la Salud, llevan varios años promoviendo la detección de errores de medicación dentro del marco de las actividades de Farmacovigilancia y adaptando los procesos, y plataformas, para que ambos tipos de eventos adversos se detecten, evalúen y notifiquen en un mismo sistema^{17,19}.

La información que esta documentación conjunta, es capaz de proporcionar, será muy valiosa para ampliar en tiempo real el conocimiento sobre todo tipo de riesgos relacionados con los medicamentos a los que está expuesta la población. Estos esfuerzos también se están promoviendo para el primer nivel de atención como parte de las actividades de atención farmacéutica²⁰. Dado que se ha determinado que más del 50% de las reacciones adversas que ocurren en los hospitales son prevenibles^{21,22}, esta inevitable evolución de la Farmacovigilancia es consecuencia de ello. En este punto es conveniente preguntarnos si nuevamente Latinoamérica, y en específico México, se está quedando atrás o si ya se encuentran en marcha sistemas de notificación de errores de medicación acoplados a los sistemas de Farmacovigilancia que nos permitan gestionar con mayor precisión los riesgos asociados al uso de los medicamentos. Pero, si la propuesta europea no es compatible con los sistemas sanitarios latinoamericanos y con «nuestra cultura», como siempre argumentamos, entonces quizá es momento de proponer nuestro propio método, porque lo que sí es predecible es que aunque no tengamos estadísticas, la ocurrencia de errores de me-

dicación en nuestros países es un hecho, al menos en igual proporción que en Norteamérica y Europa.

Por el momento a nivel Latinoamérica existe la Red Latinoamericana para Uso Seguro de Medicamentos²³ que fue convocada por la ISMP Brasil. Pertenece Argentina, quien a su vez tiene la Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en Uso de Medicamentos²⁴, así como Venezuela, Paraguay, Uruguay, Chile y, desde luego, Brasil. La primera publicación de esta red, donde México participó, contiene una lista de medicamentos de alto riesgo así como recomendaciones para su manejo y uso²⁵. Esperemos que en breve otros países latinos estén participando en esta importante iniciativa donde convergen los estudios de Farmacovigilancia, tecnovigilancia, errores de medicación y fallas de calidad de medicamentos e insumos.

Volviendo a la evolución de las definiciones en Farmacovigilancia, y enfocándonos específicamente en los mecanismos por los cuales se origina una RAM, Aronson ha ido más allá aclarando la diferencia entre un efecto adverso y una reacción adversa²⁶. Para las investigaciones básicas farmacológicas de RAM así como para su manejo clínico, esta diferencia lingüísticamente sutil pero farmacológicamente significativa es de gran impacto. De igual forma puede llegar a tener implicaciones considerables en la gestión de riesgos de Farmacovigilancia y en los cambios futuros que experimente la regulación en la materia. Precisamente surge de dos sistemas de clasificación recientemente propuestos para clasificar mecanísticamente RAM: el sistema DoTS²⁷ y el sistema EIDOS (ver tabla 3.3).

Conforme a estas clasificaciones más precisas, los efectos adversos son los efectos dañinos moleculares, celulares, tisulares u orgánicos que ocurren cuando la llamada especie extrínseca se distribuye e interactúa con especies intrínsecas. Conllevan a alteraciones funcionales o daños patológicos que son detectables a partir de biomarcadores y por pruebas de laboratorio (bioquímicas, hematológicas, radiológicas, microbiológicas, etcétera). Estos efectos adversos constituyen un riesgo latente para el desarrollo de una reacción adversa. El paso de efecto adverso a reacción adversa estará condicionado por la presencia de factores de riesgo adicionales y se da en función de las condiciones de expo-

DoTS: este sistema permite clasificar a las reacciones adversas	
Relación con la dosis	A dosis supratrapéuticas (tóxica)
	A dosis estándar (colateral)
	A dosis subterapéuticas (hipersusceptibilidad)
Relación con el tiempo	Dependiente: rápida, primera dosis, temprana, intermedia, tardía y retrasada
	Independiente
Factores de susceptibilidad	Genéticos, edad, género, fisiopatología, ambiente y enfermedades
EIDOS: este sistema permite clasificar a los efectos adversos	
Especies extrínsecas	El fármaco, un excipiente, un contaminante, un adulterante, un producto de degradación o un metabolito (estos dos últimos formados antes de que el paciente ingiera el medicamento)
Especies intrínsecas	Ácidos nucleicos, enzimas, receptores, canales iónicos, transportadores, proteínas tisulares, proteínas del sistema inmune, agua o iones extracelulares y tejidos
Distribución	Sitios en el organismo hacia donde puede distribuirse la especie extrínseca y donde se encuentran las especies intrínsecas. Relacionada con la farmacocinética
Resultado (fisiológico o patológico)	Es el efecto adverso Ejemplos: vasodilatación, hipertrofia, necrosis, apoptosis, calcificación, deposición del fármaco, osteoporosis, reducción de la agregación plaquetaria, procesos oxidativos y prolongación del intervalo QT
Secuela	Es la reacción adversa; puede clasificarse posteriormente con el sistema dosis, tiempo y susceptibilidad (DoTS) Ejemplos: fractura de huesos, derrame cerebral, hemólisis, reacción de hipersensibilidad y <i>Torsade de Pointes</i>

Tabla 3.3 Clasificación mecánica de los efectos adversos y de las reacciones adversas^{27,28}

sición al fármaco, de la susceptibilidad del individuo y de la dosis. Una vez que un efecto adverso se traduce en efectos sistémicos, fisiopatológicos o de afectación de todo el organismo, empiezan a ser apreciables determinadas manifestaciones clínicas, signos y síntomas. Es entonces cuando nos encontramos ante una reacción adversa. Por ejemplo, los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) al reducir los niveles de angiotensina II tienen un efecto dilatador mayor sobre las arteriolas eferentes del riñón que sobre las aferentes, por lo que causan un efecto hemodinámico que puede resultar en una disminución de la velocidad de filtración glomerular y de la producción de orina²⁹. Se trata de un efecto adverso hemodinámico. Dependiendo de la condición del paciente, sus características y las enfermedades que tenga, este efecto puede conducir al desarrollo de oliguria, anuria, fallo renal agudo o infecciones del tracto urinario, las cuales tienen manifestaciones clínicas y se considerarían entonces reacciones adversas.

Traducido a la práctica clínica en los hospitales, esta disección mecanística de las sospechas de RAM provee de información muy valiosa para la toma de decisiones clínicas. Nos permite hacernos las siguientes preguntas:

1. Antes de administrar el tratamiento, ¿es posible identificar a una subpoblación susceptible como tal?
2. ¿Es posible o practicable una estrategia de monitoreo?
3. ¿Es posible o practicable una estrategia protectora?
4. ¿En qué proporción el beneficio sobrepasa el riesgo en la población?

De ahí que estas rigurosas clasificaciones cobren importancia ante la necesidad actual de elaborar planes de gestión de riesgos para el registro de medicamentos nuevos y tener que planificar anticipadamente las actividades de Farmacovigilancia con un enfoque proactivo en la adquisición de conocimientos sobre los problemas de seguridad del producto y en la minimización de riesgos.

Finalmente, un concepto que también se ha ampliado y que impacta considerablemente la concepción que se tiene de la Farmaco-

vigilancia es el de «medicamento». Actualmente, tanto para la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU., como para la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), las sustancias incluidas dentro de su definición de medicamento son todos los medicamentos de prescripción, muestras médicas, remedios herbolarios, vitaminas, nutracéuticos, medicamentos de venta libre, vacunas, agentes diagnósticos y de contraste, medicamentos radioactivos, terapias respiratorias con excepción de oxígeno, soluciones de nutrición parenteral, derivados sanguíneos y soluciones intravenosas (con o sin electrolitos / con o sin fármacos). En esta definición quedan excluidos el oxígeno, los gases medicinales y la nutrición enteral³⁰. Lo anterior significa que las actividades de Farmacovigilancia (obligatorias por ley) y el cumplimiento de los estándares de certificación hospitalaria relacionados con el manejo y uso de medicamentos, deben abarcar a todos los productos antes mencionados.

Son evidentes los retos que nos ha puesto el siglo XXI y la necesidad de una reingeniería de la Farmacovigilancia para poder abordarlos satisfactoriamente.

ESTRATEGIAS PARA ENFRENTAR LOS RETOS DE LA FARMACOVIGILANCIA HOSPITALARIA EN EL SIGLO XXI

La Farmacovigilancia es uno de los servicios farmacéuticos hospitalarios clave que no puede funcionar aislado ni desintegrado de otras actividades que competen a la farmacia hospitalaria y a la atención hospitalaria en general. Su principal fortaleza es que se trata de un servicio clínico, no administrativo y, por lo tanto, es impensable el subrogarla a terceros obviando con ello el grado de conocimiento que se requiere del hospital, de su personal y de sus pacientes. Desde la planeación y selección de medicamentos hasta su administración y evaluación, la Farmacovigilancia debe fungir como el núcleo del proceso de monitoreo de los medicamentos en el hospital retroalimentando a todos los demás procesos. Ésta no es el final de la cadena de suministro de medicamentos, es al alfa y el omega.

En Farmacovigilancia hospitalaria el número de reportes no es lo más importante, sino la calidad de los mismos y la utilidad que tengan para detectar oportunamente señales y gestionar los riesgos. La creación y mantenimiento de canales de comunicación efectivos dentro del hospital es crucial; un folleto, un póster, un email, una llamada telefónica o un comunicado pueden tener un impacto más allá de lo esperado. Lo mismo debe fomentarse en la comunicación con los pacientes para quienes ya es urgente que existan foros para que reporten RAM. La notificación por parte de los pacientes es una estrategia que ya no puede postergarse, su experiencia con los medicamentos es única, invaluable e insustituible y debe tomarse en cuenta³¹. Su participación sin duda incrementará considerablemente el número de reportes, por lo que habrá que estar preparados con mejores métodos de detección de señales que faciliten la priorización de aquellos riesgos más preocupantes. Krska y Morecroft, demostraron recientemente que el proporcionar a los pacientes información escrita y verbal sobre sus medicamentos, y sobre los riesgos de los mismos, en particular sobre las posibles RAM que pueden presentarse, los hace sentir más seguros, informados y de ninguna manera los predispone a desarrollarlas³². En este estudio se encuestaron 1 218 pacientes de los cuales el 57.2% declaró haber experimentado una RAM con un alto grado de certeza de que fue causada por uno de sus medicamentos. Actualmente los pacientes están usando cada vez más las redes sociales para hablar de sus medicamentos, denunciar problemas con ellos, exponer o advertir sobre una RAM. Esta información es muy valiosa y se deben buscar maneras de concentrarla y analizarla sistemáticamente.

Para cumplir con el marco regulatorio correspondiente, con los criterios de certificación hospitalaria, con los reglamentos internos de la institución y con las políticas sanitarias vigentes, un programa de Farmacovigilancia hospitalaria debe sustentarse en un sistema estructurado de gestión de la calidad basado en estándares centrados en el paciente.

El primer modelo en su género fue desarrollado dentro del marco de la red de hospitales mexicanos ASEGUREMHOS y ha sido validado en hospitales cubanos^{33, 34}. Este modelo sienta las bases para el desa-

rollo de un documento de «Buenas prácticas de Farmacovigilancia» específicas para el ámbito hospitalario, puesto que organiza en seis dimensiones las tendencias y filosofías nacionales e internacionales en la materia: los recursos humanos necesarios, los procesos requeridos para la gestión de reportes de RAM, las características a cumplir para el sistema documental y la gestión de la información, la base de datos necesaria para facilitar búsquedas y generación de estadísticas, y los indicadores clave de rendimiento para medir el desempeño de los diferentes procesos y promover la mejora continua. Se recomienda ampliamente su consulta y lectura detallada en las referencias bibliográficas correspondientes.

El cimentar una Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria (UFVH) con un sistema de gestión de calidad permitirá al hospital:

- La certificación ante organismos nacionales e internacionales.
- La validación de procesos.
- La generación de estadísticas farmacoepidemiológicas que no sólo apoyen el uso racional de los medicamentos, sino también la selección de medicamentos.
- La contención de gastos al contar con mayor evidencia científica sobre RAM para poder prevenir o detectar oportunamente su aparición, evitando así el costo de atención en el hospital
- La coincidencia con políticas nacionales e internacionales de seguridad del paciente y calidad asistencial.
- El cumplimiento de la normatividad.

Por otra parte, y para hacer sostenible la UFVH, es recomendable incorporar cinco elementos: profesionales capacitados, Farmacovigilancia intensiva, objetivos específicos, metodología caso-control y procedimientos estandarizados³⁵.

El personal capacitado en la UFVH es fundamental y debe estar liderado por -al menos- un experto en farmacología clínica, ya que estará a cargo de la detección y del análisis de la causalidad. Por ejemplo, la tos inducida por captopril y otros IECA es una RAM documentada desde hace tiempo. A pesar de ello, tanto médicos, como farmacéu-

ticos, llegan a no detectarla, prescribiendo antitusivos a los pacientes en vez de reconocer la RAM y sustituir el medicamento antihiperensivo. Vegter, y colaboradores, aplicaron una metodología conocida como análisis simétrico de la secuencia de prescripción por medio del cual comprobaron que la prescripción de antitusivos era subsecuente al inicio de terapias con IECA, pudiendo significar que la RAM no está siendo reconocida ni mucho menos reportada³⁶. Aunque este estudio se realizó a nivel nacional con datos de farmacias de Holanda, algo similar pero en escala puede llevarse a cabo en los hospitales para detectar posibles riesgos que no estén siendo notificados pero para los que se estén tomando medidas de otro tipo, como por ejemplo, el aumento en la prescripción de un determinado grupo de medicamentos que pueda estarse empleando para tratar una RAM frecuente.

Se propone también realizar una Farmacovigilancia intensiva priorizando objetivos específicos ya que aunque todos los países reconocen las limitaciones de la Farmacovigilancia pasiva (notificación espontánea de sospechas de RAM) tampoco es posible llevar a cabo Farmacovigilancia activa para todos los medicamentos que se usan en el hospital. Para ello se requiere contar con información farmacoepidemiológica de la institución, como son estudios de utilización de medicamentos, de patrones de prescripción o estudios de consumo. El tipo de pacientes y enfermedades que son atendidos en el hospital definirán también las prioridades para la vigilancia intensiva de RAM. Los esfuerzos pueden centrarse en los siguientes objetivos:

- Medicamentos de uso *off-label* (fuera de la indicación autorizada) sobre todo en pediatría
- Medicamentos que fueron retirados del mercado en otros países
- Medicamentos biotecnológicos innovadores y medicamentos biotecnológicos biocomparables
- Medicamentos de alto riesgo
- Medicamentos en el embarazo y la lactancia

- Medicamentos con similitud fonética, gramática o de apariencia que causan confusión (también llamados medicamentos LASA, del inglés *look alike, sound alike*)
- Interacciones farmacológicas

Los medicamentos genéricos que se usen en el hospital también deben ser un foco de atención ya que su vigilancia activa permite detectar oportunamente problemas de calidad o de falsificación. Adicionalmente es recomendable que cada hospital inicie un registro sistematizado de aquellos pacientes que ingresan debido a RAM, documentando el medicamento involucrado y los posibles factores de riesgo asociados. Como podemos observar, el equipo de Farmacovigilancia deberá contar con competencias y herramientas adecuadas para la detección de RAM, paso inicial y muy relevante en la gestión clínica de éstas. También pueden consultarse periódicamente bases de datos como la del Centro Mundial de Farmacovigilancia llamada *VigiAccess™* disponible para todo el público desde el sitio www.vigiaccess.org

El análisis de la causalidad se ve siempre limitado por la falta de controles ya que en Farmacovigilancia suelen sólo reportarse los casos de RAM pero no los casos similares de pacientes que tomaron el medicamento sospechoso en las mismas condiciones pero que no desarrollaron RAM. La identificación de señales y de factores de riesgo (por ejemplo biomarcadores genéticos) se intensificaría si se combinara la Farmacovigilancia intensiva con estudios de casos y controles. Asimismo, en algunos casos se requieren estudios multicéntricos para que los estudios de asociación medicamento-RAM tengan suficiente poder estadístico.

A un nivel más avanzado de desarrollo de una UFVH los resultados de su actividad diaria deben analizarse con determinada frecuencia para generar estadísticas básicas de los reportes de RAM procesados (tipo de RAM, severidad, causalidad, medicamentos sospechosos más frecuentes, tipo y características de los pacientes involucrados) así como para usarse como insumo para estudios farmacoepidemiológicos de mayor alcance e impacto. Para lograr esto será indispensable

ble contar con herramientas informáticas que faciliten tanto el registro de los casos como la minería de datos. Entre las investigaciones, es importante correlacionar los patrones de prescripción al interior del hospital con RAM y los medicamentos sospechosos más frecuentes, calcular la incidencia de RAM y aplicar análisis estadísticos para evaluar qué tan determinantes son algunos factores de riesgo para su aparición. Las consecuencias clínicas y monetarias de RAM que se presentan en el hospital también deberán de analizarse. Asimismo, si se implementan estrategias educativas o logísticas para fomentar la notificación hay que medir su impacto, por ejemplo a través del monitoreo de cambios en los patrones de prescripción. Periódicamente toda esta información debe presentarse formalmente al Comité de Farmacia y Terapéutica para robustecer el proceso de selección de medicamentos, el cual enriquecido con toda esta evidencia «no será un acto de austeridad sino de inteligencia clínica»³⁷.

Finalmente y relacionado con la necesidad de contar con un sistema de gestión de calidad, la UFVH debe trabajar con conceptos y terminología armonizados y alineados a la normatividad nacional e internacional:

- Medical Dictionary for Regulatory Activities (MEDDRA)
- WHO International Classification for Patient Safety (ICPS)
- WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (ncc merp)
- Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)
- Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)
- Consejo de Salubridad General (CSG)
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)

Los procedimientos estandarizados permitirán recolectar información más completa y útil para facilitar el análisis así como traducir mejor el conocimiento a los tomadores de decisiones y a los pacientes. Asimismo, será importante acoplar el reporte, la clasificación, el análisis y la prevención de errores de medicación que se detecten

en el hospital, al sistema ya existente de seguridad del paciente y de Farmacovigilancia.

Como colofón, aumentar el número de farmacéuticos en los hospitales sin duda impulsará todas estas actividades en un corto periodo de tiempo y con una relación costo-efectividad favorable.

CONSIDERACIONES FINALES

Este capítulo pretende únicamente situar al lector en perspectiva de los acelerados cambios y los retos en la práctica médica hospitalaria que están conduciendo a la necesidad de una reingeniería de la actividad de Farmacovigilancia. Los capítulos subsecuentes habrán de profundizar en el qué y en el cómo, en métodos validados, en propuestas y en hipótesis que habrá que comprobar. Se sugiere ampliamente que el lector consulte la normatividad vigente así como las fuentes bibliográficas citadas a lo largo de este capítulo para ahondar en definiciones, metodologías y conceptos. Para aquellos interesados en la enseñanza de la Farmacovigilancia se recomienda consultar la obra previa³⁸ así como la propuesta de Beckmann sobre la vasta lista de temas que actualmente competen a esta disciplina³⁹.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2013). *Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud*. Washington, DC: OPS.
2. Imedicalapps.com. *New York: MedPage Today*. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: www.imedicalapps.com
3. Haffey, F., Brady, R.R.W. y Maxwell, S.A. (2013). Comparison of the reliability of Smartphone apps for opioid conversion. *Drug Saf.* 36, 111-117.
4. Domínguez, A.H. (2014). La bioaparición de los medicamentos. *Revista de la Asociación Española de Medicamentos Genéricos*. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015 desde http://www.aeseg.es/revista_en_generico_numero_14_marzo_2014/
5. World Health Organization (WHO). (2002). *The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015 desde <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf?ua=1>
6. Calvo, B. y Zúñiga, L. (2014). EU's New Pharmacovigilance Legislation. *Drug Saf.* 37, 9-18.
7. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). (1998). Reports. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm.* 55 (2), 165-6.
8. Schumock, G.T. y Thornton, J.P. (1992). Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 27, 538.
9. Winterstein, A.G., Hatton, R.C., Gonzalez, R. y Johns, T.E., Segal, R. (2002). Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events Through a Hospital's Database of Adverse Drug Reaction Reports. *Am J Health Syst Pharm.* 59 (18), 1742-9.
10. Food and Drug Administration (FDA). (2012). Safety reporting requirements for INDs and BA/BE studies. *Guidance for industry and investigators*. En línea. Obtenido desde <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM227351.pdf>
11. World Health Organization (WHO). (2002). The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. En línea. Ob-

- tenido el 15 de julio de 2015 desde <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf?ua=1>
12. Directiva 2010/84/EU. Official Journal of the European Union L 348/74, 31/12/2010.
 13. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, España (ISMP España). Sistema de Notificación y Aprendizaje de Errores de Medicación. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/19>
 14. Muñoz, A., Boada, C., Fernández, E., García, M., García, M.M., Rodríguez, C., Masiero, P. y Aldea, A. Interacción clínicamente grave entre ace-nocumarol y miconazol. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.jornadasdefarmacovigilancia2013.org>
 15. Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I. y Roberts, E.A. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 30 (2), 239-245.
 16. Hansten, P.D. y Horn, J.R. (Eds.) (1998). *Hansten and Horn's Drug Interactions Analysis and Management*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics Inc.
 17. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance. *Medication errors*. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp
 18. World Health Organization (WHO). (2014). Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. En línea. Obtenido el 15 de julio de 2015 desde <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21625en/s21625en.pdf>
 19. Monitoringmedicines.org. *Uppsala: Uppsala Monitoring Centre*. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.monitoringmedicines.org/>
 20. Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2012). Pharmaceutical Care – Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System. En línea. Obtenido el 15 de julio de 2015 desde http://www.edqm.eu/medias/fichiers/policies_and_practices_for_a_safer_more_responsibl.pdf
 21. Krähenbühl, A., Schlienger, R., Lampert, M., Haschke, M., Drewe, J. y Krähenbühl, S. (2007). Drug-related problems in hospitals. A review of the recent literature. *Drug Saf.* 30 (5), 379-407.

22. Drugs.com. Consumer News. (2011). En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.drugs.com/news/over-adverse-reactions-hospitals-preventable-study-33597.html>
23. Instituto para Prácticas Seguras no Uso de Medicamentos Brasil (ISMP Brasil). Red Latinoamericana para uso seguro de medicamentos. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.ismp-brasil.org/site/index/rlusm/>
24. Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en Uso de Medicamentos. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.aafhospitalaria.org.ar/red/index.php>
25. Red Latinoamericana para uso seguro de medicamentos. (2015). Medicamentos de alto riesgo. En línea. Obtenido el 15 de julio de 2015 desde http://www.ismp-brasil.org/site/public/docs/MEDICAMENTOS_ALTO_RIESGO_RED_LATINOAMERICA.PDF
26. Aronson, J.K. (2013). Distinguishing hazards and harms, adverse drug effects and adverse drug reactions. Implications for drug development, clinical trials, pharmacovigilance, biomarkers and monitoring. *Drug Saf.* 36, 147-153.
27. Callréus, T. (2006). Use of the dose, time, susceptibility (DoTS) classification scheme for adverse drug reactions in pharmacovigilance planning. *Drug Saf.* 29 (7), 557-566.
28. Ferner, R.E. y Aronson, J.K. (2010). A mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Saf.* 33 (1), 15-23.
29. Pouwels, K.B., Visser, S.T., Bos, H.J. y Hak, E. (2013). Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment and the development of urinary tract infections: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Saf.* 36, 1079-1086.
30. Uselton, J.P., Kienle, P.C. y Murdaugh, L.B. (2010). *Assuring continuous compliance with Joint Commission Standards: a pharmacy guide. 8th ed.* Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists.
31. Basch, E. (2013). Systematic collection of patient-reported adverse drug reactions: A path to patient-centred pharmacovigilance. *Drug Saf.* 36, 277-278.
32. Krska, J. y Morecroft, C.W. (2013). Patient's use of information about medicine side effects in relation to experiences of suspected ad-

verse drug reactions: A cross-sectional survey in medical in-patients. *Drug Saf.* 36, 673-680.

33. Castro, L.I., Pedraza, P., Ortíz, R., Bermúdez, I.B., Reyes, I., Salas, S.G. y Céspedes, L.M. (2014). Gestión de la calidad en Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria. Propuesta de indicadores de la red ASE-GUREMHOS. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 45 (1), 57-77.
34. Castro, L.I., Bermúdez, I.B., Reyes, I., Pedraza, P. y Ortíz, R. (2013). Aseguremos: Implementación de un sistema de gestión de calidad para el uso racional, seguro y efectivo de los medicamentos en el hospital. Proyecto final. En línea. Disponible en: http://www.fundacion-mapfre.org/fundacion/es_es/prevencion-salud-medio-ambiente/publicaciones-y-estudios/proyectos-finales/salud/proyectos-finales-2009/default.jsp
35. Castro, L.I. y Carleton, B.C. (2011). Improving Pediatric Drug Safety: need for more efficient clinical translation of pharmacovigilance knowledge. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 18 (1), e76-e88.
36. Vegter, S., De Boer, P., Van Dijk, K.W., Visser, S. y De Jong, L.T.W. (2013). The effects of antitussive treatment of ACE inhibitor-induced cough on therapy compliance: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Saf.* 36, 435-439.
37. Grupo GESEM. Grupo Argentino para la Evaluación y Selección de Medicamentos. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.aafhospitalaria.org.ar/gesem/>
38. Castro, L.I. y Gómez, L.M. (Eds). (2010). *Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica*. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México.
39. Beckmann, J., Hagemann, U., Bahri, P., Bate, A., Boyd, I.W. y Dal, G.J. (2014). Teaching Pharmacovigilance: the WHO-ISoP Core Elements of a Comprehensive Modular Curriculum. *Drug Saf.* En línea. Obtenido el 15 de julio de 2015 desde <http://www.who-umc.org/graphics/28216.pdf>

4



Farmacovigilancia en la atención farmacéutica: el caso de la hipertensión arterial esencial

Montserrat Vallejo Dennis

Lucila Isabel Castro Pastrana

Isis Beatriz Bermúdez Camps

Ivette Reyes Hernández

Entre las competencias del farmacéutico como miembro del equipo de salud, este profesional tiene a su cargo la promoción y protección de la salud; la información y seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes así como la colaboración en el control del uso individualizado de los medicamentos; la colaboración en la formación e información al resto de profesionales de la salud y pacientes sobre el uso racional de los medicamentos y la investigación¹. A través de todas estas funciones, el farmacéutico es capaz de participar activamente en proyectos que pueden beneficiar la salud de la población, especialmente en el campo de la prevención de la enfermedad y en los programas de Farmacovigilancia; avalar que los tratamientos farmacoterapéuticos son los más adecuados, seguros y efectivos para el paciente; participar en la difusión del conocimiento farmacoterapéutico a los demás profesionales de la salud y a la población en general, con el fin de promover un uso racional de los medicamentos y contribuir al avance científico y profesional de la farmacia, y del uso eficiente y seguro de la farmacoterapia³.

En el contexto ideal actual, el farmacéutico constituye un eslabón entre la responsabilidad de recetar y la de vender medicamentos, y al hacerlo, elimina cualquier conflicto de interés real o posible entre esas dos funciones². Para ello, es necesario que además del conocimiento clínico y las habilidades básicas de dispensación, el farmacéutico desarrolle una filosofía de práctica apropiada a las exigen-

cias de sus funciones, misma que Hepler y Strand llamaron «Atención farmacéutica»³.

Esta filosofía integra la conciencia de que los productos farmacéuticos son sólo un componente en el proceso del uso de los medicamentos y que las enfermedades relacionadas a los medicamentos y el fallo farmacoterapéutico son riesgos de dicho proceso. Esto a su vez significa que en el farmacéutico recae parte de la responsabilidad por las consecuencias no deseadas de los medicamentos que dispensa y/o de los cuales hace seguimiento³.

Por otro lado, la esperanza de vida del ser humano se ha visto asombrosamente incrementada a lo largo de los últimos 50 años. Como consecuencia de ello, ha ocurrido un aumento en la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) y en la necesidad de medicamentos asequibles para controlarlas o mejorar sus síntomas^{4,5}.

Una de las ECNT más frecuentes y preocupantes en nuestro país es la hipertensión arterial (HTA) esencial, con una prevalencia de 31.5% en la población de 20 años de edad en adelante y que prácticamente se ha mantenido desde el año 2000, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en el 2012^{4,5}. Prevalencias más altas se observan en mayores de 60 años y en adultos con obesidad (3.4 y 1.3 veces mayor prevalencia, respectivamente). Las estadísticas también han demostrado que la mitad de los mexicanos con HTA que reciben tratamiento farmacológico no tienen controlada su enfermedad ni mantienen sus cifras de tensión arterial dentro de los límites sugeridos por la normatividad nacional (Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009⁶) e internacional (7º reporte de la Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7,⁷ y la American Heart Association)⁸. Este dato apunta en particular a la necesidad de complementar los esfuerzos del sistema de salud por proveer tratamiento, aumentar la disponibilidad de asistencia y asegurar el acceso a medicamentos para la población hipertensa, con estrategias que permitan garantizar la efectividad de las farmacoterapias y resultados óptimos en salud y calidad de vida para los pacientes.

Con el objetivo de responder a la necesidad social de afianzar la seguridad y efectividad de los tratamientos farmacológicos, surge en

1990 el concepto de Atención Farmacéutica (A), mismo que Hepler y Strand definieron como «la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Pudiendo ser estos resultados: 1) curación de la enfermedad, 2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, 3) interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y 4) prevención de una enfermedad o de una sintomatología»^{9,10}.

El Consenso sobre Atención Farmacéutica señala que dentro de la práctica de AF se reconocen diversas actividades que se agrupan en el ámbito de la «clínica» por estar orientadas a la asistencia del sujeto en el manejo de los medicamentos antes que al medicamento en sí. Son actuaciones como: la indicación de medicamentos que no requieren prescripción médica, prevención de la enfermedad, educación sanitaria, Farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico personalizado y todas aquellas otras que se relacionan con el «uso racional del medicamento»¹¹. La AF engloba diversas actividades y acompaña al paciente a cada paso desde que el medicamento es indicado, hasta que finaliza la terapia; en caso de enfermedades crónicas el farmacéutico mantiene un constante seguimiento del paciente y su farmacoterapia¹².

El Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) personalizado se define como «la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) para la prevención o resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales de la salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente»¹³. Sus objetivos específicos son responsabilizarse con el paciente de que el medicamento tendrá el efecto deseado por el médico que lo prescribió, así como estar atento para que, a lo largo del tratamiento aparezcan los mínimos problemas no deseados y, en caso de ser así, resolverlos de la mejor manera^{11,13}.

En el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM celebrado en 2007 se aclaran las definiciones de estos dos términos. PRM se considera a aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un RNM; entendiéndose como proceso a todo lo que acontece antes del resultado. Así, RNM son resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos¹³. Estos conceptos son los que rigen, a la fecha, la estandarización metodológica y la sistematización del SFT. Ejemplos de PRM que pueden detectarse durante el SFT y cuya presencia supone para el paciente un mayor riesgo de sufrir RNM son: administración errónea del medicamento, características personales, conservación inadecuada, contraindicación, dosis, pauta y/o duración no adecuada, duplicidad, errores en la dispensación, errores en la prescripción, incumplimiento, interacciones, otros problemas de salud que afectan al tratamiento, probabilidad de efectos adversos, problemas de salud insuficientemente tratados, entre otros.

A través de prácticas de AF es posible disminuir el riesgo de que ocurra un fallo en la farmacoterapia o bien, un problema de seguridad, y de presentarse se pueden identificar y resolver con mayor eficacia, mejorando así la calidad asistencial ofrecida al paciente ambulatorio y beneficiando en diversos aspectos al sistema de salud⁹. Por lo anterior la Farmacovigilancia resulta ser un componente crucial del SFT y de la AF integral.

Por primera vez en México, bajo el Programa Nacional de Salud 2007-2012, la SSA conformó organismos y programas que propusieron metodologías para llevar a cabo prácticas de AF en el ámbito intrahospitalario, como el Programa de Uso Racional de Medicamentos. Actualmente, la versión más reciente del suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) cuenta con un capítulo dedicado a la Atención Farmacéutica con la finalidad de promover la implementación a nivel hospitalario y ambulatorio de las actividades de AF con un enfoque, no sólo centrado en la farmacoterapia, sino también en las labores de preven-

ción y educación para la salud. A pesar de estos importantes avances, resulta imperante que cada institución hospitalaria mexicana, pública o privada, apremie la generación de sus propios procedimientos de actuación en materia de AF con base en las propuestas de la SSA, pero principalmente con base en sus necesidades, sus prioridades y el tipo de pacientes que atiende.

A continuación, tomando el caso de la HTA como ejemplo, proponemos una estrategia para la implementación de un programa integral de AF, con cuatro componentes esenciales: 1) actividades de seguimiento farmacoterapéutico, 2) monitoreo de indicadores clínicos de la evolución del paciente hipertenso, 3) educación sanitaria y 4) Farmacovigilancia; con el objetivo de promover y asegurar el éxito de las farmacoterapias indicadas en el tratamiento de la HTA esencial⁹.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Para iniciar y conducir exitosamente un programa de AF es fundamental contar con algunos requisitos mínimos.

En lo que respecta a los recursos humanos, se necesita contar con al menos un farmacéutico especializado en farmacia clínica de tiempo completo que conozca bien los procedimientos; así como farmacéuticos auxiliares entrenados en AF, en comunicación con el paciente y en la aplicación de los procedimientos. Es muy importante que estos profesionales reciban capacitación constante.

En cuanto a la infraestructura, es indispensable tener un espacio privado que disponga de sala de espera y consulta, donde el farmacéutico pueda medir algunos signos clínicos como la presión arterial, parámetros antropométricos, así como realizar las entrevistas y el SFT.

Para realizar sus funciones, el farmacéutico que lleva a cabo AF requiere del acceso al expediente clínico (tanto físico como electrónico) del paciente, mismo que debe cumplir con las especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico. También es importante que cuente con fuentes de información de me-

dicamentos confiables y actualizadas (físicas y electrónicas), tanto nacionales como internacionales. En el caso de proporcionar SFT a pacientes hipertensos, es recomendable que se cuente con cinta métrica¹⁴, báscula clínica calibrada con estadímetro¹⁵, esfigmomanómetro aneroide recientemente calibrado, estetoscopio¹⁶, formatos de carta de consentimiento informado respaldada por el Comité de Ética y/o Investigación de la Institución, procedimientos estructurados para llevar a cabo las actividades integrantes del programa de AF, formatos necesarios para el registro de las actividades integrantes del programa de AF y buenas prácticas de documentación.

El espacio destinado a las entrevistas debe asegurar confidencialidad, los farmacéuticos que brindan el servicio deberán ser los únicos que tengan acceso a los registros del paciente y la firma del consentimiento informado que garantiza la comprensión del paciente acerca del servicio es indispensable para su inclusión en el programa. Toda la información recopilada del paciente es confidencial y propiedad exclusiva del hospital, clínica o centro de salud donde se lleve a cabo la actividad.

MONITOREO DEL PACIENTE CON HTA ESENCIAL

El objetivo de la detección y tratamiento de la presión arterial elevada es reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) o daño a otros órganos (cerebro, riñones), así como la morbilidad y mortalidad asociadas. Por ello es necesario determinar el riesgo cardiovascular individual para observar los resultados que está mostrando el tratamiento antihipertensivo y, de ser necesario, establecer una estrategia de actuación. Esto se logra identificando la presencia de factores de riesgo cardiovascular y monitoreándolos periódicamente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con otros institutos dedicados a la investigación y tratamiento de la HTA concuerdan en que, para establecer el riesgo cardiovascular de un paciente, debe hacerse un seguimiento cercano de diversos factores, como los propuestos (tabla 4.1). Será importante mencionar que dichos facto-

res de riesgo son componentes del síndrome metabólico, el cual está ampliamente asociado a estados proinflamatorios que a grandes rasgos provocan lesiones en el músculo liso arterial, promoviendo así el desarrollo de ECV.

La Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial (NOM-030-SSA2-2009) establece que la meta principal del tratamiento consiste en lograr una presión arterial (P.A.) <140/90 y, en el caso de pacientes hipertensos con diabetes, mantener una P.A. <130-80. Asimismo, señala como metas complementarias mantener un índice de masa corporal (IMC) <25; colesterol <200 mg/dl; y evitar el tabaquismo, el consumo excesivo de sodio y alcohol¹⁶.

Factores de riesgo cardiovascular	
HTA grados I - III	Niveles de colesterol de alta densidad (Col-HDL) por debajo del rango establecido como normal
Edad	
Hombres > 55 años de edad	Niveles anormales de triglicéridos en sangre
Mujeres > 65 años de edad	Antecedentes familiares de ECV prematura:
Tabaquismo	hombres < 55 años de edad; mujeres < 65 años de edad
Dislipidemia: Niveles de colesterol total o de colesterol de baja densidad (Col-LDL) por encima del rango considerado normal	Sobrepeso u obesidad
	Obesidad abdominal
	Hiper glucemia en ayuno

Tabla 4.1. Factores propuestos para la determinación del riesgo cardiovascular^{17,18,19}

Existe evidencia de que una HTA controlada y su reducción en la presencia de otros factores de riesgo logra disminuir el riesgo de padecer una ECV^{12, 20, 25}.

Para poder llevar a cabo prácticas de AF en hipertensión el farmacéutico se vale del monitoreo de diversos parámetros clínicos del paciente, ya que a través de ellos puede evaluar la efectividad y la seguridad de los tratamientos, y de ser necesario -con base en su evaluación- escoger la estrategia de actuación. Conforme a nuestra experiencia previa, recomendamos un método de monitoreo clínico del paciente con HTA esencial no complicada cimentado en la medición

de parámetros antropométricos, bioquímicos y hematológicos, los cuales permiten una AF integral además de poder ser utilizados como indicadores para evaluar la calidad y el impacto del programa, por lo que se recomienda documentarlos apropiadamente en la historia farmacoterapéutica del paciente.

MEDICIÓN DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Las mediciones se deberán realizar durante cada visita al farmacéutico, dependiendo del tiempo que éste establezca entre una visita y otra. Se recomienda documentar, al menos una vez al mes, los siguientes parámetros conforme a las guías clínicas o normatividad correspondientes: circunferencia de cintura (CC)²⁶, circunferencia de cadera²⁷, índice cintura cadera (ICC)²⁶, índice de masa corporal (IMC)¹⁵, peso²⁶, presión arterial (sistólica y diastólica)¹⁶, talla²⁷.

MEDICIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS

Se recomienda la medición de los parámetros bioquímicos y hematológicos al comenzar con la AF y al menos una vez cada seis meses mientras el paciente se encuentre recibiendo el servicio. Sin embargo, si el farmacéutico lo considera necesario, podrían realizarse con mayor frecuencia. La coexistencia de HTA con ciertos factores de riesgo como dislipidemia e hiperglucemia en ayuno promueve el desarrollo de ECV, por lo que es necesario que se monitoreen de forma obligada los siguientes parámetros en sangre: colesterol total, Col-LDL, Col-HDL, triglicéridos y glucosa en ayuno.

Además de las pruebas ya mencionadas, es recomendable realizar periódicamente exámenes de sangre que permitan conocer el estado de salud integral del paciente y que auxilien en la evaluación de la seguridad de las farmacoterapias, como por ejemplo, pruebas de función hepática y renal.

Dentro de las pruebas auxiliares pueden mencionarse la medición de ácido úrico, albúmina, alanino-amino-transferasa, aspartato-amino-transferasa, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, bilirrubina total, creatinina, deshidrogenasa láctica, eritrocitos, fosfatasa alcalina, hematocrito, hemoglobina, leucocitos y urea, según lo crea conveniente el farmacéutico. Muchas reacciones adversas comunes de los medicamentos antihipertensivos pueden detectarse en tiempo y forma a través de pruebas bioquímicas en sangre (tabla 4.2).

Adicionalmente, debido a que la presencia de estrés oxidativo se ha visto íntimamente relacionada con los estados proinflamatorios que promueven lesiones en el endotelio arterial y, por lo tanto, con el desarrollo de ECV, su existencia puede ser considerada como factor de riesgo cardiovascular. Es por ello que proponemos que bajo un protocolo formal de atención farmacéutica integrado en actividades de investigación clínica avaladas por la institución y sus comités de ética e investigación, se considere el correlacionar los resultados de las prácticas de AF con posibles modificaciones en los niveles de estrés oxidativo en sangre de los pacientes hipertensos, de modo que se logre un conocimiento más profundo de la patofisiología de los mismos y se cuente con indicadores adicionales para la evaluación del impacto del programa de AF. Proponemos como indicadores enzimáticos antioxidantes a superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y estado antioxidante total. Asimismo, se plantea la estimación de la brecha antioxidante y de la razón superóxido dismutasa-glutatión peroxidasa⁹.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO INDIVIDUALIZADO

El SFT individualizado es la principal herramienta de la AF, que a través de la aplicación de metodologías normalizadas permite acceder a gran cantidad de información sobre la farmacoterapia del paciente, identificar problemas que puedan estar relacionados con los medicamentos y de igual forma resolverlos. Esto con el objetivo de obtener el mayor beneficio de los medicamentos y la menor aparición de efectos no deseados.

Fármaco	Clase	Dosis usual en adultos	Efectos adversos comunes
Amilorida	Diurético ahorrador de potasio	5 - 10 mg / día Monoterapia no recomendada	Hiperpotasemia*, dolor de cabeza, debilidad, náusea, diarrea, vómito
Amlodipino	BCC Dihidro- Piridina	5 - 10 mg / día en 1 dosis	Dolor de cabeza, edema
Captopril	IECA	25 - 100 mg / día; en 2 dosis	Rash, prurito, tos, disgeusia, proteinuria*, taquicardia, dolor de pecho, palpitaciones
Enalapril	IECA	10 - 40 mg / día; en 1 o 2 dosis	Dolor de cabeza, fatiga, vértigo
Hidroclorotiazida	DIU	12.5 - 50 mg / día	Depleción de potasio*, hiperuricemia*, alcalosis hipoclorémica* Hiperglicemia* y glicosuria* en diabetes
Losartán	ARA II	50 - 100 mg / día; en 1 o 2 dosis	Infección de las vías respiratorias altas, vértigo, congestión nasal, dolor de espalda, dolor de piernas, calambres musculares, sinusitis
Metoprolol	BB	50 - 100 mg / día; en 1 o 2 dosis	Vértigo, cansancio, insomnio, molestias gastrointestinales
Ramipril	IECA	2.5 - 20 mg / día; en 1 o 2 dosis	Dolor de cabeza, vértigo y fatiga
Verapamilo	BCC Difenilal- Quilamina	80 - 320 mg / día	Estreñimiento, vértigo, hipotensión, dolor de cabeza
* Reacciones adversas identificables a través de pruebas bioquímicas BCC, bloqueador de canales de calcio; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; DIU, diurético; ARA II, antagonista de los receptores de angiotensina II; BB, beta bloqueador			

Tabla 4.2 Efectos adversos comunes de diversos fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial^{28,29}

El método Dáder es uno de los más reconocidos en la materia, fue diseñado por el Grupo de Investigación en AF de la Universidad de Granada en 1999 y actualmente está siendo muy utilizado en España, Cuba, Estados Unidos de América, Canadá y diversos países de Latinoamérica¹⁰.

Existe evidencia que afirma que el método Dáder es práctico para identificar, resolver y prevenir en forma sencilla los RNM en cualquier tipo de paciente con hipertensión arterial en tratamiento ambulatorio^{20, 21, 30, 31}.

El método Dáder se basa en la obtención de la historia farmacoterapéutica del paciente y la evaluación de su estado de situación a una fecha determinada, con lo cual se logra la identificación de los PRM y RNM que el paciente pueda estar presentando. Posteriormente se realizan intervenciones farmacéuticas necesarias para eliminar los PRM encontrados y con esto resolver los RNM¹⁰.

Con base en lo recomendado por la metodología Dáder y las propuestas realizadas en el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM, recomendamos un procedimiento de seguimiento que consta de nueve fases y que corresponde al algoritmo mostrado (figura 4.1).

PROCEDIMIENTO PARA LLEVAR A CABO EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Antes de ofertar el servicio de AF es necesario identificar a los pacientes que tengan alguna problemática con su farmacoterapia o pacientes con la necesidad de mejorar en su tratamiento. Para esto se recomienda la revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico de HTA esencial y que estén bajo tratamiento con al menos un medicamento antihipertensivo. También, proponemos que se seleccionen los individuos que a consideración del farmacéutico podrían ser susceptibles de presentar problemas asociados a la farmacoterapia, por ejemplo aquellos que:

- Presenten un descontrol sostenido en sus cifras de presión a pesar de haber estado un cierto periodo bajo tratamiento antihipertensivo.

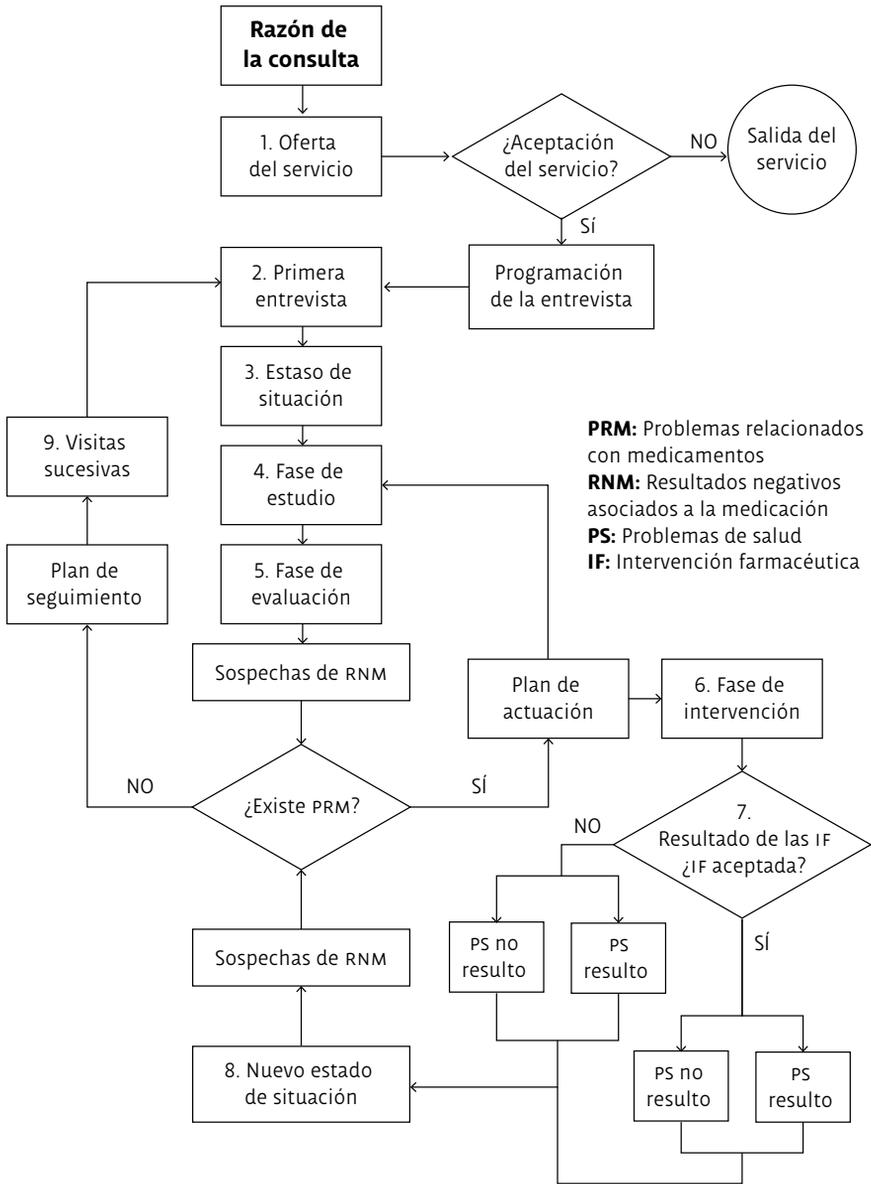


Figura 4.1

Algoritmo para llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico.

- Haber estado bajo diversos tratamientos farmacológicos y que continúen mostrando cifras descontroladas .
- Estén bajo tratamiento con varios medicamentos antihipertensivos, lo que hace necesario cuidar más su uso correcto.
- Están bajo tratamiento farmacológico de otras enfermedades además de HTA.
- Muestren otros factores de riesgo cardiovascular además de HTA.
- Se encuentren utilizando medicamentos de reciente comercialización.
- Utilicen fármacos que muestran un estrecho margen terapéutico o con numerosas especificaciones en la literatura.
- Estén bajo tratamiento con medicamentos que han sido frecuentemente relacionados con la aparición de efectos no deseados.
- Pacientes que muestren varias de las situaciones mencionadas anteriormente.

Una vez que el paciente ha sido seleccionado es necesario contactarlo, ya sea de forma personal o por vía telefónica para ofrecer el servicio de AF integral, siendo esto la primera fase de la metodología propuesta para SF.

OFERTA DEL SERVICIO DE AF, VÍA PERSONAL O TELEFÓNICA

Consiste en explicar el servicio e informar al paciente que el objetivo es conseguir la máxima efectividad de su tratamiento. Es importante mencionarle al paciente candidato que este servicio no sustituye a ningún otro profesional de la salud en su función y que no podrá indicar o suspender ningún tratamiento, ni modificar pautas que hayan sido prescritas por el médico. Comentar que el farmacéutico se dirigirá con el médico tratante cuando exista a su parecer algún aspecto que pueda mejorarse de las especificaciones dadas por el médico. Se debe explicar al paciente que es importante trabajar en corresponsabilidad

y colaboración, para lo que tendrá que participar en la toma de decisiones que se realicen respecto a su medicación.

Se le comentará que las visitas pueden ser programadas o a demanda, según las necesidades del paciente y que si acepta es necesario que firme el consentimiento informado.

En caso de aceptación, programar la primera entrevista, a un horario cómodo tanto para el paciente como para el farmacéutico, de tal modo que tengan aproximadamente 20-25 minutos disponibles. Pedir al paciente que asista a la primera entrevista con todos los medicamentos que tiene en casa, sobre todo los que utiliza regularmente, ya sean indicados o no por su médico.

Es recomendable que antes de la primera entrevista, se contacte al paciente, ya sea de forma personal o vía telefónica, en una fecha cercana a la acordada para confirmar fecha, hora y lugar. Además se deberá recordar que acuda con todos los medicamentos que utiliza.

PRIMERA ENTREVISTA

El propósito de esta fase es obtener la mayor cantidad de información sobre el estado de salud del paciente y conocer su historia farmacoterapéutica. Primeramente se debe llenar el formato de historia farmacoterapéutica entrevistando al paciente y obteniendo la información necesaria de su expediente clínico. Dicho formato consta de cuatro partes diferenciadas: datos del paciente, problemas de salud, medicamentos y repaso. La sección «datos del paciente» está conformada por información personal, los resultados de las mediciones antropométricas y la información arrojada por las pruebas bioquímicas y hematológicas realizadas. En la parte de «problemas de salud» se anotan todos los padecimientos diagnosticados y la fecha aproximada de inicio y fin. Asimismo, las preocupaciones relacionadas con su salud, que el paciente refiera, deben registrarse tal y como las exprese. Es muy importante identificar qué problemas le preocupan más al paciente, ya que esto condicionará en gran medida la actuación del farmacéutico. La sección «medicamentos» proporciona información sobre los medicamentos que está utilizando el paciente, prescritos por su médico o no. El lle-

nado del apartado «Bolsa con medicamentos» permite tener una idea del grado de conocimiento (Conoc) que el paciente tiene sobre sus medicamentos y del cumplimiento terapéutico (Cumpl). Es por ello que en esta sección se debe anotar para cada medicamento si el paciente cumple y lo conoce adecuadamente. Se considera que un paciente «cumple bien» (Cumpl B) con su tratamiento farmacológico cuando utiliza el medicamento de acuerdo con la dosis y horario de administración prescritos, por el tiempo indicado por el médico. Asimismo, el paciente «conoce bien» (Conoc B) su medicamento cuando sabe cuál es su función, sabe la dosis que le corresponde, la manera correcta de administración y la duración del tratamiento. De esta manera, las preguntas del apartado «Bolsa con medicamentos» pueden clasificarse en las utilizadas para evaluar cumplimiento y las destinadas para evaluar conocimiento (tabla 4.3).

Cumpl B/M	Conoc B/M
1. ¿Lo toma? 6. ¿Cuánto? 8. ¿Hasta cuándo?	3. ¿Para qué? 6. ¿Cuánto? 7. ¿Cómo? 8. ¿Hasta cuándo?
Cumpl: Cumplimiento; Conoc: Conocimiento; B = Bueno; M = Malo	

Tabla 5.3 Preguntas utilizadas para establecer el grado de cumplimiento y conocimiento del medicamento por el paciente

Cuando la respuesta del paciente a las preguntas 1, 6 y 8 es la esperada o correcta, se considera que cumple bien; cuando contesta de manera apropiada a las preguntas 3, 6, 7 y 8, se establece que conoce bien el medicamento. La respuesta incorrecta o inapropiada a una sola pregunta relacionada con cumplimiento o conocimiento, los caracteriza como malos.

En la farmacoterapia del paciente son evaluados tanto el cumplimiento (Cumpl) como el conocimiento (Conoc) con los parámetros bueno (B) y malo (M). Para aquellos tratamientos que consisten en más de un medicamento, con uno sólo que muestre incumplimiento

o desconocimiento es suficiente para considerar el Cumpl o Conoc de toda la farmacoterapia antihipertensiva como «malo».

Es importante mencionar en este punto que para los pacientes hipertensos, el SFT se enfoca en los medicamentos que fueron prescritos para la HTA, sin embargo, el grado de «Cumpl» y «Conoc» es conveniente evaluarlo también para otros medicamentos no antihipertensivos que acompañen a la terapia antihipertensiva y que hayan sido prescritos por un médico, así como los medicamentos de venta libre; de modo que se detecten, solucionen y prevengan todos los problemas relacionados con los medicamentos que tome el paciente, ya que PRM que surjan con otros medicamentos, también afectan el resultado de la terapia antihipertensiva, y en general, la seguridad y el bienestar del paciente. La sección de «repasso» permite profundizar en los aspectos mencionados en las partes anteriores del formato de historia farmacoterapéutica y descubrir nuevos medicamentos, y nuevos problemas de salud que el paciente haya olvidado señalar, quizás porque no le preocupan demasiado. Durante el «repasso» se pregunta al paciente si ha sentido dolor o alguna molestia en diversas partes del cuerpo, esto se realiza preguntando de forma ordenada de la cabeza a los pies, como se muestra más adelante en el ejemplo. Se recomienda realizar las preguntas de la siguiente forma: «¿Ha experimentado alguna molestia o cambio en su cabello?, ¿utiliza o ha utilizado algún medicamento o producto especial para el cabello?». Finalmente se debe preguntar al paciente sobre posibles hábitos tóxicos, tipo de alimentación, prácticas higiénicas, actividad física y utilización de suplementos.

Al mismo tiempo, hay que acordar con el paciente la fecha, hora y lugar para la siguiente visita farmacéutica. Las siguientes dos fases, es decir, el «Estado de situación» y «Fase de estudio» genera el farmacéutico con base en la información obtenida hasta este punto, y no se requiere la presencia del paciente, aunque es necesario que las tenga desarrolladas antes de la próxima visita. El farmacéutico debe crear un expediente farmacoterapéutico en donde se almacenen todos los registros de las distintas fases del SFT, así como anotar en la cubierta del expediente el nombre completo y número de afiliación del paciente dentro de la institución hospitalaria. Se recomienda que se

llene el formato de historia farmacoterapéutica en cada una de las visitas programadas posteriores, con el propósito de realizar un seguimiento detallado de la progresión del tratamiento y de los resultados de las actuaciones farmacéuticas.

A continuación se muestra un ejemplo de una primera entrevista a un paciente hipertenso, los datos personales son ficticios (tabla 4.4)^{9, 10, 32, 33}.

Tabla 4.4 Ejemplo de formato y llenado para la primer entrevista. Continúa en las páginas 179-182.

PRIMERA ENTREVISTA
 Médico tratante: Dr. Gonzalo González Fecha: 6/Junio/15 Hora: 8:30 am

DATOS DEL PACIENTE
 Nombre: Laura Pérez Pérez.
 Núm. afiliación en el instituto: _____
 Teléfono: _____
 Fecha de nacimiento: 15/Enero/72
 Actividad (oficio, nivel de estudios, etcétera): Comercio; aprox. de 10:00 am a 8:00 pm
 Sexo: Femenino
 Edad: 43 años
 Peso: 80 kg
 Talla: 1.58 m; talla normal (NOM-174)
 IMC: 32.05
 CC: 98.5 cm
 Circunferencia de cadera: 114 cm
 ICC: 0.86

Presión arterial; medida en ambos brazos dos veces:

Brazo izquierdo	Brazo derecho	Promedio
PAS: 110 mm Hg PAD: 80 mm Hg	PAS: 110 mm Hg PAD: 80 mm Hg	PAS: 110 mm Hg PAD: 80 mm Hg

Resultados de los análisis en sangre:

Abril 2015	Resultado	Referencia
Triglicéridos	317 mg/dl	30 - 150 mg/dl
Colesterol	214 mg/dl	0 - 200 mg/dl
24 de mayo de 2015	Resultado	Referencia
Triglicéridos	133 mg/dl	30 - 150 mg/dl
Colesterol total	111 mg/dl	0 - 200 mg/dl
Colesterol LDL	54.4 mg/dl	0 - 130 mg/dl

Resultados de los análisis en sangre:

24 de mayo de 2015	Resultado	Referencia
Triglicéridos	133 mg/dl	30 - 150 mg/dl
Colesterol total	111 mg/dl	0 - 200 mg/dl
Colesterol LDL	54.4 mg/dl	0 - 130 mg/dl

Colesterol HDL	30 mg/dl	35 - 60 mg/dl
Alanino aminotransferasa	200 U/L	30 - 65 U/L
Aspartato aminotransferasa	86 U/L	15 - 37 U/L

PROBLEMAS DE SALUD

Enfermedades diagnosticadas

Hipertensión arterial esencial, 7 ½ años

Dislipidemia mixta, hace 1 mes

Insuficiencia venosa periférica, 5 años

Faringitis aguda, 3 días de evolución

Preocupaciones

Hay veces que se le olvida tomar su medicamento para la presión y también el ruscus, debido a que se los toma juntos; otras veces se le olvida si ya se lo tomó o no.

Cuando se le olvida tomar su medicamento para la presión, se da cuenta porque le empieza a doler la cabeza y le dan mareos.

Debido a sus várices, a veces las piernas y los pies se le hinchan, le duelen y se le acalamban por las noches.

Le preocupa que estaba tomando mucho medicamento y le arde el estómago. Piensa que deberían quitarle un medicamento si los lípidos ya están normales.

Que dan los infartos o derrames. Se asusta que se le olvide porque antes de empezar con el tratamiento para la presión tenía derrames nasales.

MEDICAMENTOS

Nombre Comercial: Fabroven (Pierre Fabre)

Principio Activo: Ruscus aculeatus, hesperidina metil chalcona y ácido ascórbico

Presentación: 30 cápsulas de 150 mg

Datos Farmacoterapéuticos (DDD, unidades DDD, horario de dosificación, vía de administración): 1 cap. c/12horas, es decir, 150 mg de Ruscus aculeatus, 150 mg de hesperidina y 100 mg de ácido ascórbico cada 12 horas, administración vía oral

Nombre Comercial: Fazebit (Ultra)

Principio Activo: Bezafibrato

Presentación: caja con 30 tabletas de 200 mg

Datos farmacoterapéuticos (DDD, unidades DDD, horario de dosificación, vía de administración): 1 tableta c/24 horas, es decir, 200 mg de bezafibrato c/24 horas, administración vía oral

Nombre Comercial: Lipitor (Pfizer)

Principio activo: Atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 20 mg de atorvastatina

Presentación: Caja con 10 tabletas de 20 mg (presentación que manejan en el Instituto).

Datos farmacoterapéuticos (DDD, unidades DDD, horario de dosificación, vía de administración): 1 tableta c/24 horas, es decir, 20 mg de atorvastatina c/24 horas, administración vía oral

Nombre comercial: Futaline (Merck)

Principio activo: tartrato de metoprolol

Presentación: frasco con 20 tabletas de 100 mg de tartrato de metoprolol.

Datos farmacoterapéuticos (DDD, unidades DDD, horario de dosificación, vía de administración): 1 tab c/24 horas; 100 mg de tartrato de metoprolol cada 24 horas, administración vía oral

Bolsa con medicamentos:

Nombre: Atorvastatina	Cumple: M / B Lo conoce: M / B
¿Lo toma? Sí ¿Quién lo recetó? Dra. Eva Silva ¿Para qué? Para bajar el colesterol y los triglicéridos ¿Cómo le va? Al principio tuvo malestar en el estómago, sí se le quitó el dolor de cabeza cuando empezó a tomarla ¿Desde cuándo? Desde el 3 de mayo (solo por un mes)	¿Cuánto? 1 pastilla diaria ¿Cómo? Después de desayunar ¿Hasta cuándo? Hasta el 3 de junio ¿Dificultad (accesibilidad, admón, etcétera)? NO ¿Algo extraño? NO

Nombre: Bezafibrato	Cumple: M / B Lo conoce: M / B
¿Lo toma? Sí ¿Quién lo recetó? Dra. Eva Silva ¿Para qué? Para lo mismo que atorvastatina ¿Cómo le va? Bien ¿Desde cuándo? 3 de mayo	¿Cuánto? 1 pastilla diaria ¿Cómo? 1 después de la cena ¿Hasta cuándo? --- ¿Dificultad (accesibilidad, admón, etcétera)? NO ¿Algo extraño? NO

Nombre: Metoprolol	Cumple: M / B Lo conoce: M / B
¿Lo toma? Sí, a veces se le pasa, no recuerda si ya se lo tomó o no. (se mareaba, se da cuenta que no se la tomó) ¿Quién lo recetó? Dra. Eva Silva ¿Para qué? Para la hipertensión ¿Cómo le va? Bien ¿Desde cuándo? Hace 7 años y medio	¿Cuánto? 1 diaria ¿Cómo? Junto con el ruscus, como a las 10 o 9 de la mañana ¿Hasta cuándo? ---- ¿Dificultad (accesibilidad, admón, etcétera)? NO ¿Algo extraño? NO

Nombre: Ruscus aculeatus	Cumple: M / B Lo conoce: M / B
¿Lo toma? Como se la toma junto con el metoprolol, se le olvida; cuando se le olvida el otro	¿Cuánto? 2 diarias
¿Quién lo recetó? Dra. Eva Silva	¿Cómo? 1 c/12 horas; 1 entre las 9 y 10 am con el metoprolol y la otra entre las 9 y 10 de la noche
¿Para qué? Para las várices	¿Hasta cuándo? ----
¿Cómo le va? Bien	¿Dificultad (accesibilidad, admón, etcétera)? A veces no hay en la clínica I
¿Desde cuándo? Hace año y medio	¿Algo extraño? NO

¿Cómo conserva sus medicamentos?

En el tocador, en sus cajas, dentro de su cubierta, no les da el Sol

REPASO

Pelo: bien

Cabeza: a veces tiene dolores de cabeza, mareos cuando no se toma el metoprolol, así se da cuenta de que no se lo tomó.

Oídos, ojos, nariz, garganta: En las mañanas amanece con un poco de flema.

Cuello: se le tensan los hombros, a veces le duelen mucho; antes de los medicamentos no de daba.

Manos (dedos, uñas, etcétera): le han aumentado manchitas. Le salen blancas y luego se oscurecen.

Brazos y músculos: también le salen manchitas en los brazos.

Corazón: antes del medicamento le daban taquicardias, ya no, con el metoprolol.

Pulmón: bien

Digestivo: le ha arduido porque ha tomado mucho medicamento; sufre de estreñimiento.

Riñón (orina, dolor a la altura de...): tiene uno más pequeño que el otro desde nacimiento, pero funcional. Tiene algunas veces infecciones.

Hígado: bien

Genitales: le quitaron la matriz por miomas y ovario.

Piernas: várices, a veces se le hinchan, le duelen y le dan calambres en las noches. Le salen moretones.

Pies (dedos, uñas): se le hinchan los pies.

Músculo esquelético (gota, dolor de espalda, tendinitis...): sólo la tensión en los hombros.

Piel (sequedad, erupciones): manchitas

Psicológico (depresión, epilepsia, ansiedad): a veces un poco de depresión, a veces no tiene nada de ganas.

Alergias a medicamentos y/o RAM: acetazolamida
Situaciones fisiológicas (parámetros en sangre anormales, cifras de presión no controladas, etcétera): tiene su riñón derecho más pequeño que el otro. Niveles bajos de HDL y concentraciones por encima del rango de referencia de aminotransferasas hepáticas.
Tabaco: no
Alcohol: no
Café: ocasionalmente, casi no
Otras «drogas»: no
Otros hábitos (ejercicio, dieta, higiénicos): bicicleta fija 30 min. al día.
Vitaminas y minerales: no
Vacunas: el año pasado le pusieron la del tétanos

Fin hora: 9:45 minutos: 75 min.

Prescripción expedida por médico familiar el día de hoy, 06/06/15:
Metoprolol 100 mg, 1 tableta cada 24 horas por 30 días
Amoxicilina con clavulanato 500/125 mg, 1 tableta cada 12 horas por 10 días
Bezafibrato 200 mg, 1 tableta cada 24 horas por 30 días
Ruscus Aculeatus 150 mg, 1 cápsula cada 12 hrs por 30 días
Nimesulide 100 mg, 1 tableta cada 12 horas por 10 días

Fecha: 6 de junio de 2015

OBSERVACIONES (incluyendo postura del paciente ante la AF):

Paciente accesible y cooperador.

El día de hoy se entregaron al médico familiar los resultados de las pruebas en sangre.

Se observaron elevaciones anormales en las transaminasas hepáticas, niveles de triglicéridos y colesterol controlados por el tratamiento con atorvastatina y bezafibrato, bajos niveles de HDL.

El día 3 de junio finalizó la terapia con atorvastatina, y continúa tratamiento antilipídico con bezafibrato. La paciente refiere mialgia (dolor en los músculos de los hombros y tensión de cuello), se analizará y observará si puede ser a causa de la utilización concomitante de atorvastatina y bezafibrato.

Fin de la primera entrevista

CC = circunferencia de cintura; **DDD** = dosis diaria definida; **ICC** = índice cintura cadera; **IMC** = índice de masa corporal; **M** = mal, malo, **B** = bien, bueno; **PAS** = presión arterial sistólica; **PAD** = presión arterial diastólica. **RAM** = reacciones adversas a medicamentos

ESTADO DE SITUACIÓN

El estado de situación de un paciente, se define como la relación entre sus problemas de salud y medicamentos, a una fecha determinada. Se compone de la fase de estudio, la fase de evaluación, la fase de intervención y la fase de registro de los resultados de cada intervención. Es un proceso iterativo pues cada vez que surgen o se identifican nuevos PS, se inician nuevos «estados de situación». Representa una «foto» del paciente en relación a estos aspectos. También es el documento a utilizar para presentar casos en sesiones clínicas. El estado de situación resulta de la obtención de los datos en la entrevista y su fecha refleja el de ese día. El formato de historia farmacoterapéutica es lo que se denomina propiamente «foto del paciente», ahí se reflejan aquellos aspectos singulares del paciente que particularizan el estado de situación como la edad, el sexo, las alergias a medicamentos o el Índice de Masa Corporal (IMC), entre otros. En el estado de situación se reflejan los problemas de salud, enfrentados a los medicamentos que lo tratan y consta de dos apartados, uno para descripción de los medicamentos y otro para problemas de salud. Se establece relacionando los problemas de salud (PS) del paciente con los medicamentos que utiliza. Para ello se llena el formato para establecimiento del estado de situación, con la finalidad de facilitar el estudio de los medicamentos frente a los padecimientos del paciente (tabla 5.5). Se llenan las dos tablas que conforman el formato donde una corresponde a los medicamentos y la otra a los PS (tanto los diagnosticados como los expresados por el paciente). Los datos se colocan en orden de correlación, es decir, si se anota primero hipertensión en la tabla para PS, el fármaco antihipertensivo se menciona primero en la tabla de medicamentos. Los rubros de la tabla para la información de los medicamentos contemplan la siguiente información: fecha de inicio (fecha en la que el paciente comienza a utilizar el medicamento); fecha de fin (fecha en la que el paciente deja de utilizar el medicamento); especialidad (tipo de medicamento, hace referencia a la indicación que trata, por ejemplo: antihipertensivo, hipoglucemiantes, antianginosos, anticoagulantes, antidepresivos, antihistamínicos, etcétera; esta información

puede complementarse tanto como se desee, con el grupo farmacológico al que pertenecen los fármacos e incluso anotar el mecanismo de acción); principio activo (el o los fármacos/sustancias activas que posee el medicamento); dosis diaria (la cantidad de principio activo en miligramos que se administra al paciente al día, es importante incluir el régimen de dosificación, ejemplo: 100 mg/día de Losartán, 50 mg cada 12 horas); cumplimiento (registrar el nivel de cumplimiento que observamos durante la evaluación previa, bueno «B» o malo «M»); y finalmente, el conocimiento (registrar el nivel de conocimiento que observamos durante la evaluación previa, bueno «B» o malo «M»).

El llenado de la tabla para problemas de salud se realiza de la siguiente manera (tabla 4.6):

- Fecha inicio: fecha en la que el paciente refiere haber comenzado con el problema de salud y molestia. Si el paciente no recuerda la fecha exacta se registra una aproximación.
- Problema de salud (PS): cualquier queja, observación o hecho que el paciente o el profesional de la salud ha percibido como una desviación de la normalidad, que afecta o puede afectar la capacidad funcional del paciente. Incluye desde los padecimientos ya conocidos y diagnosticados por el médico hasta las molestias más recientes que refiera el paciente. Es posible que no todos los PS reportados en la tabla estén bajo tratamiento farmacológico, pero es importante registrar todos los que el paciente refiera para tenerlos en cuenta al momento de analizar las tablas.
- Preocupa: determinar y registrar en el formato para establecimiento del estado de situación qué tanto preocupa cada PS al paciente, bastante, poco o regular. Esto con el objetivo de priorizar las actuaciones dirigidas a resolver los PS de mayor urgencia.
- Fecha fin: fecha en la que el PS desaparece. Para padecimientos crónicos este rubro se cancela.

ESTADO DE SITUACIÓN AL 6 DE JUNIO DE 2015						
Número de afiliación del paciente: _____						
MEDICAMENTOS:_____						
Fecha inicio	Fecha fin	Especialidad	Principio activo	Dosis al día	Cumpl B / M	Conoc B / M
3 de mayo 2015	3 de junio	Estatina, agente anti-lipémico. Inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa.	Atorvastatina cálcica trihidratada.	20 mg de atorvastatina c/24 horas Admón. oral	B	B
	Continúa	2. Derivado del ácido fibríco, agente anti-lipémico.	Bezafibrato	200 mg de bezafibrato c/24 horas Admón. oral.	B	B
23 de febrero 2014	7 de Sept. 2015	4. Agonista de los receptores adrenérgicos alfa vasculares periféricos; anti-vascular.	Ruscus Aculeatus	150 mg de ruscus aculeatus, 150 mg de hesperidina metilchalcona y 100 mg de ácido ascórbico; c/ 12 horas. Admón oral.	M	B
Aprox. enero 2007	Continúa	3. Agente antihipertensivo bloqueador selectivo de los receptores adrenérgicos beta-1.	Tartrato de metoprolol	100 mg de tartrato de metoprolol c/24 hrs. Admón. oral.	M	M
B = bueno; Conoc = conocimiento; Cumpl = cumplimiento; M = malo						
Observaciones: se determinó que para el caso de metoprolol y <i>Ruscus aculeatus</i> el paciente cumple mal su tratamiento, debido a que no es constante con el horario de administración, continuamente olvida tomarlos o no puede recordar si ya se los tomó o no.						

Tabla 4.5 Ejemplo de formato de estado de situación.
(Continúa en la siguiente página)

ESTADO DE SITUACIÓN AL 6 DE JUNIO DE 2015				
Número de afiliación del paciente: _____				
PROBLEMAS DE SALUD:				
Fecha inicio	Problema de salud	Descripción	Preocupa B. R. P.	Fecha fin
Aprox. 7-1/2 años de evolución	1. Hipertensión esencial	Al momento de la visita sus cifras de presión se encuentran controladas, PAS: 110 mm Hg, PAD: 80 mm Hg. Sin embargo, la paciente refiere dolores de cabeza y mareos en ciertas ocasiones; ha mencionado que suceden específicamente cuando olvida tomar su medicamento antihipertensivo.	B	----
Diagnóstico abril 2015	2. Dislipidemia mixta	La concentración de LDL se encuentra muy por debajo del límite superior del rango de referencia. Sin embargo, la concentración de triglicéridos se encuentra cercana al límite superior del rango de referencia. HDL se encuentra por debajo del rango de valores deseados.	P	----
Aprox. 5 años de evolución	3. Insuficiencia venosa periférica	La paciente refiere que ha desarrollado moretones en las piernas, además de las várices. Y menciona que padece de calambres, inflamación y dolor en piernas y pies, de manera frecuente por las noches.	B	----
Diagnóstico 6 junio 2015	4. Faringitis aguda	Refiere que cursa con molestias de resfriado desde hace algunos días, y que por las mañanas presenta abundante secreción mucosa en la garganta.	P	----
Pri- meros días de mayo 2015	5. Dolor y tensión muscular (hombros)	Ha desarrollado dolor muscular, sobre todo en los hombros, acompañado de tensión; la paciente los asocia con el inicio de su tratamiento antilipémico, debido a que las molestias coincidieron con la adición de bezafibrato y atorvastatina a su terapia.	R	----
Mayo 2015	6. Ardor estomacal	Ha comentado que continuamente siente ardor en el estómago. Ella lo atribuye a sus medicamentos, pues dice el ardor se presenta después de su administración.	B	----
B = bastante; P = poco; R = regular				

FASE DE ESTUDIO

En esta fase se realiza una investigación detallada sobre los PS que presenta el paciente y sobre los medicamentos que utiliza. Primero se lleva a cabo la investigación del PS, entonces se procede de forma inmediata al estudio de la farmacoterapia que se ha prescrito para tratarlo.

Se recomienda comenzar por estudiar los PS diagnosticados por el médico y los tratamientos prescritos, para posteriormente hacer el estudio de PS adicionales referidos por el paciente.

Después hay que investigar y estudiar de cada PS al menos sus signos y síntomas o parámetros designados de control, causas y mecanismos fisiológicos de aparición del padecimiento, así como las consecuencias de que no se trate correctamente. Finalmente, se requiere investigar y estudiar de cada medicamento sus indicaciones autorizadas, mecanismo de acción, posología, margen terapéutico de dosificación, farmacocinética, interacciones medicamentosas, interacciones con alimentos, interacciones con pruebas de laboratorio, precauciones, contraindicaciones, efectos secundarios y reacciones adversas reportadas.

FASE DE EVALUACIÓN

El objetivo de esta fase es establecer las «Sospechas de RNM» y detectar los PRM que pueden estar causando el PS. Aquí es preciso tener una idea muy clara de la clasificación de RNM según categoría y de los diversos PRM que los causan. Para ello, se presenta la siguiente categorización (tabla 4.7).

Tabla 4.7 Categorías de RNM y PRM que los causan⁹
Continúa en las siguientes páginas

Categoría de RNM	PRM causas de RNM
<p>NECESIDAD Problema de salud no tratado El paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p>	<p>Indicación no tratada: el paciente presenta un nuevo problema de salud que requiere la instauración de un nuevo tratamiento farmacológico. Continuación de tratamiento: el paciente presenta un trastorno crónico que requiere la continuación de un tratamiento farmacológico. Tratamiento combinado: el paciente presenta problema de salud que requiere una farmacoterapia combinada para conseguir una potenciación de los efectos. Tratamiento profiláctico o premedicación: el paciente presenta riesgo de sufrir un nuevo problema de salud que es prevenible con el empleo de un nuevo tratamiento farmacológico profiláctico o una premedicación.</p>
<p>Efecto de medicamento innecesario El paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p>	<p>No indicado: el paciente está tomando una medicación para la que no existe una indicación médica válida. Ingesta accidental o intencionada: el paciente ha ingerido de manera accidental o intencionada una cantidad tóxica de un medicamento o producto químico, lo cual ha dado lugar al actual problema de salud. Adicción: problema o problemas médicos del paciente que se asocian al abuso de medicamentos, drogas, alcohol o tabaquismo. Alternativa no farmacológica: el padecimiento del paciente se trata mejor con una terapia no farmacológica. Duplicidad terapéutica: el paciente está tomando múltiples medicamentos para un trastorno en el que está indicado un tratamiento con un solo fármaco. Tratamiento de RAM prevenible: el paciente está tomando un medicamento para una reacción adversa evitable, asociada a otra medicación.</p>
<p>EFFECTIVIDAD Inefectividad no cuantitativa El paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p>	<p>Medicamento no efectivo para la situación: el medicamento que está utilizando el paciente no es efectivo en su situación. Reacción adversa: cualquier efecto perjudicial incluyendo inefectividad a dosis terapéuticas del medicamento. Resistencia antibiótica: el paciente presenta una infección por microorganismos que son resistentes a este fármaco. Resistencia terapéutica: el paciente se ha vuelto resistente, es decir, no responde correctamente al tratamiento farmacológico actual.</p>

Categoría de RNM	PRM causas de RNM
<p>Inefectividad cuantitativa El paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p>	<p>Infradosificación, intervalo de dosificación inadecuado: la posología utilizada es demasiado baja para producir la respuesta deseada en este paciente.</p> <p>Duración inadecuada: se ha modificado el tratamiento farmacológico antes de completar un ensayo terapéutico adecuado para este paciente.</p> <p>Distinta vía de administración o cambio de formulación del medicamento: la dosis, vía de administración o formulación han sido inadecuadas para este paciente.</p> <p>Incumplimiento*</p> <p>Administración inadecuada*</p> <p>Conservación inadecuada*</p> <p>Interacción farmacocinética (con fármacos o alimentos): la biodisponibilidad del fármaco se reduce a causa de la inducción enzimática producida por otro medicamento o alimento que consume el paciente, es decir, se induce su metabolismo.</p> <p>*Las concentraciones del fármaco en sangre son inferiores a los valores terapéuticos deseados.</p>
<p>SEGURIDAD Inseguridad no cuantitativa El paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p>	<p>Administración inadecuada: el paciente presenta un problema de salud a causa de la administración incorrecta del medicamento.</p> <p>Alergia: el paciente presenta una reacción alérgica a esta medicación.</p> <p>Contraindicación: el paciente presenta factores de riesgo identificados que hacen que el empleo de esta medicación sea demasiado peligroso.</p> <p>Reacción idiosincrásica: el paciente ha presentado una reacción idiosincrásica a este medicamento.</p> <p>Reacción adversa no dependiente de la dosis: el paciente ha desarrollado un problema de salud debido al uso del medicamento, a posología terapéutica.</p> <p>Interacción farmacodinámica indirecta (independiente del mecanismo de acción de los fármacos): el efecto farmacológico de un fármaco se ve alterado por el efecto de otro con mecanismo de acción diferente. Esto se observa en el efecto final global en el paciente.</p>

Categoría de RNM	PRM causas de RNM
<p>SEGURIDAD Inseguridad cuantitativa El paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p>	<p>Sobredosificación, intervalo de dosificación inadecuado: La posología es demasiado elevada para este paciente.</p> <p>Duración larga: La duración del tratamiento con este fármaco ha sido demasiado prolongada.</p> <p>Vía de administración o formulación incorrecta: La vía de administración, dosis o formulación del fármaco han sido inadecuadas para este paciente.</p> <p>Reacción adversa dosis dependiente: el paciente ha desarrollado un problema de salud debido al uso del medicamento, a la posología terapéutica que se agrava y disminuye junto con la dosis.</p> <p>Administración inadecuada: una administración inadecuada del medicamento incrementa las concentraciones del fármaco en sangre por encima de los límites terapéuticos deseados.</p> <p>Interacción farmacocinética (con medicamentos o alimentos): la biodisponibilidad del medicamento aumenta a causa de una interacción con otro medicamento o con el alimento que toma el paciente. El efecto del medicamento se incrementa a causa de una inhibición enzimática producida por otro medicamento que toma el paciente.</p> <p>Interacción farmacodinámica: la intensidad del efecto del medicamento se ve afectado por alteraciones en el sitio de acción del fármaco, como su desplazamiento por otro fármaco u otro compuesto.</p>

En la fase de evaluación es preciso establecer el estado de las «Sospechas de RNM», pudiendo ser potencial o real. Hay que tomar en consideración si el PS, posiblemente asociado a la medicación, se está manifestando o aún no se manifiesta pero existe el riesgo debido a la presencia de PRM.

El siguiente proceso consiste en clasificar a las «Sospechas de RNM» (una vez que se resuelva el PS por una intervención farmacéutica se denominará sólo RNM) según categoría, pudiendo ser de necesidad, efectividad o seguridad. Es necesario tener una imagen global del estado de situación para poder establecer prioridades en el balance efectividad-seguridad. Es decir, tener la capacidad de saber qué elegir si una de esas características debe prevalecer sobre la otra en un momento determinado, a la hora de desarrollar un plan de actuación. Una vez que se tenga una visión en conjunto de toda la información in-

cluida en el estado de situación, se comienzan a hacer para cada línea (PS y su tratamiento) las preguntas que contestan las tres propiedades que debe tener la farmacoterapia: necesidad, efectividad y seguridad:

- ¿Es necesario el medicamento?
- ¿El medicamento está siendo efectivo?
- ¿El medicamento es seguro?
- ¿Existe algún PS que no está siendo tratado?

Es importante que la categoría de «Sospecha de RNM» se establezca siempre con base al efecto que el fallo de la farmacoterapia tiene sobre la salud del paciente, y nunca a base de la estrategia de solución. Por ejemplo, a partir de la administración a dosis terapéuticas de un medicamento, el paciente desarrolló un PS que está reportado en la literatura como «reacción adversa». El PS se resuelve disminuyendo la dosis y el medicamento sigue siendo efectivo. En este caso se podría sospechar de un RNM de inseguridad cuantitativa a causa de un PRM de sobredosificación (clasificándolo con base a la estrategia de solución del PS), cuando en realidad es a causa de un PRM de reacción adversa dosis dependiente. El proceso de documentación de la información obtenida en esta fase debe hacerse en un formato *ad hoc* para el registro de las sospechas de RNM detectadas y los PRM que pueden estar causando el PS. A continuación mostramos un ejemplo (tabla 4.8).

Formato para el registro de los tipos de RNM sospechados			
Fecha de inicio del problema	Estado de RNM sospechado	Categoría de RNM sospechado	PRM identificado(s)
- - - -	Real	De efectividad: inefectividad cuantitativa (de metoprolol)	Incumplimiento, metoprolol

---	Real	De efectividad: inefectividad cuantitativa (de metoprolol)	Incumplimiento, <i>Ruscus aculeatus</i>
Primeros días de mayo	Real	De seguridad: Inseguridad cuantitativa	Interacción fármaco - fármaco, atorvastatina - bezafibrato Sospecha de RAM, atorvastatina
Mayo 2015	Real	De seguridad: inseguridad no cuantitativa	Administración inadecuada Sospecha de RAM, metoprolol

Tabla 4.8 Ejemplo del registro de las sospechas de RNM y PRM detectadas en la fase de evaluación

FASE DE INTERVENCIÓN

Se deben llevar a cabo las Intervenciones Farmacéuticas (IF) necesarias para suprimir los PRM detectados. Pueden ser de tipo farmacéutico-paciente o farmacéutico-médico. Informar al paciente sobre el correcto uso de sus medicamentos es siempre una IF prioritaria. Para ello recomendamos la elaboración y entrega al paciente de un mapa horario individual, de tamaño carta y de bolsillo, y un folleto sobre el uso racional de los medicamentos de uso frecuente. A continuación presentamos algunos ejemplos (figuras 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5).

Mapa horario de bolsillo: la cara frontal muestra el horario de administración para todos los medicamentos indicados por el médico familiar en la consulta de hoy. Para facilitar la adherencia a la terapia, el acomodo de los medicamentos se acuerda con el paciente, utilizando como referencia sus horarios de alimentación. Es necesario revisar y considerar las recomendaciones de administración establecidas en la literatura. Mapa horario de bolsillo: la cara posterior especifica la prescripción como fue expedida por el médico familiar.

Hospital X	Desayuno						Comida						Cena						
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medicamento																			
Metoprolol			M																
Amoxicilina			A												A				
Nimesulide			N												N				
Bezafibrato															B				
Ruscuc Aculeatus			R												R				

Figura 4.2

Ejemplo de mapa horario de bolsillo, cara frontal

Metroprolol 100 mg: 1 tableta c/24 horas × 30 días
 Amoxicilina / clavulanato 500 / 125 mg: 1 tableta c/12 horas × 10 días
 Bezafibrato 200 mg: 1 tableta c/ 24 horas × 30 días
 Ruscus Aculeatus 150 mg: 1 cápsula c/12 horas × 30 días
 Nimesulida 100 mg: 1 tableta c/12 horas × 10 días

Figura 4.3

Ejemplo de mapa horario de bolsillo, cara posterior

Enseguida se ejemplifica la forma de documentar las IF farmacéutico-paciente realizadas (tabla 4.9).

INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS DEL 6 DE JULIO 2015 AL PACIENTE:

Para mejorar el cumplimiento y la adherencia a la terapia se le entregó al paciente un mapa horario tamaño carta y bolsillo, acordando, con base a sus horarios de alimentación y la hora exacta de administración para sus medicamentos.

Se le dieron recomendaciones por escrito sobre cómo tomar sus medicamentos, con base en lo especificado en la literatura.

Debido a que presenta dislipidemia, se le proporcionaron algunas recomendaciones generales de alimentación. En sus análisis los niveles de colesterol y triglicéridos se observaron normales, debido a que se encontraba en tratamiento con atorvastatina y bezafibrato.

Se avisa al médico tratante la IF de disminuir la dosis de atorvastatina, con el objetivo de que los dolores musculares y las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas; con base en lo especificado en la literatura.

Tabla 4.9 Modelo de formato para documentar las IF adjuntando como anexos una copia de los mapas horarios entregados al paciente.

Nombre del paciente: Laura Pérez Pérez		Núm de afiliación dentro del Instituto: _____											
AF: 1º Fecha: 06-07-15	Descripción medicamentos	Observaciones: tome sus											
Sexo: F	Metoprolol, 1 tableta c/24 h × 30 días	medicamentos con agua, no											
Edad: 43 años	Bezafibrato, 1 tableta c/24 h × 30 días	con bebidas o estimulantes,											
Peso: 80kg	Ruscuc Aculeatus, 1 tab. c/12 h × 30 días	como café, té o refresco. En											
Talla: 1.58 m	Nimesulide, 1 tableta c/12 h × 10 días	posición erguida, sentado o											
Duración: 30 días	Amoxicilina, 1 tableta c/12 h × 10 días	parado, NO ACOSTADO											

Hospital X	Desayuno							Comida						Cena					
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medicamento																			
Metoprolol			M																
Amoxicilina			A												A				
Nimesulide			N																
Bezafibrato															B				
Ruscuc Aculeatus			R												R				

Figura 4.4

Ejemplo de mapa horario tamaño carta, cara frontal

RECOMENDACIONES GENERALES

Metoprolol: inmediatamente después de los alimentos del desayuno. (hipertensión)

Ruscus aculcatus: comenzando los alimentos del desayuno y de la cena. (insuficiencia venosa periférica, várices)

Bezafibrato: junto o inmediatamente después de los alimentos de la cena. (niveles elevados de colesterol y triglicéidos)

Amoxicilina/clavulanato: con los alimentos del desayuno y la cena. Es importante que no olvide ni un solo día su toma, y una vez completados los 10 días, suspéndalo. (antibiótico, para eliminar la infección en su faringe)

Nimesulida: con los alimentos del desayuno y cena. (disminuye la inflamación)

Niveles elevados de triglicéidos y colesterol en sangre:

Procure: dieta baja en colesterol y grasa

- Queso cottage, panela
- Leche baja en grasa (light)
- Pescados (no en aceite)
- Vegetales (frutas y verduras)
- Aves (sin piel)
- Clara de huevo
- Aceites vegetales

Evite: alimentos ricos en grasa y colesterol

- Carne roja, sobre todo víceras (higado, cesos)
- Yema de huevo
- Leche entera, crema = productos que la contengan
- Mantequilla, manteca de cerdo
- Masas, pasteles galletas (sobre todo los industrializados), chocolate
- Aceitunas cacahuates, coco y su aceite (se utiliza mucho para la producción de galletas, masas, pasteles, panes industrializados)
- Otros quesos además de los recomendados
- Alimentos fritos, sobre todo cuando se reutiliza el aceite

Éstas son sólo recomendaciones que se realizan con base a nuestro conocimiento y bibliografía, sin embargo el médico es el que libremente toma la decisión final sobre su farmacoterapia. Es importante que siga todas las instrucciones y recomendaciones que su médico le indique. El hospital desea que quede satisfecho con el servicio.

Figura 4.5

Ejemplo de mapa horario tamaño carta; cara posterior

Las IF de tipo farmacéutico-médico se deben realizar de forma directa, es decir, dirigirse con el médico tratante, no es necesario que el paciente sea intermediario. Recomendamos un formato como el del siguiente ejemplo (figura 4.6), del cual habrá que guardar un original para el registro. Todas las intervenciones (de cualquier tipo) se realizan de forma verbal y por escrito, de igual forma, se registran en el expediente del paciente.

NOMBRE DEL INSTITUTO DE SALUD	
Unidad de Medicina Familiar:	Asunto: intervención farmacéutica 1
Dr(a):	Fecha:

Nombre del paciente:	No. de Afiliación:
Diagnóstico:	Farmacoterapia actual:
Hipertensión arterial esencial	Metoprolol 100 mg: 1 tableta c/ 24 horas
Hipertrigliceridemia	Bezafibrato 200 mg: 1 tableta c/ 24 horas
Insuficiencia venosa periférica	Ruscus aculeatus 150 mg 1 cap. c/12 horas

Por este medio se desea informarle que la paciente con número de afiliación actual XXXXXXX presentó una posible reacción adversa a medicamentos (RAM), ya que durante el tratamiento antilipídémico que siguió durante el periodo del 3 de mayo al 6 de junio, refirió «tensión en los hombros, a veces con mucho dolor, que antes de los medicamentos no se presentaba» y en sus análisis clínicos (24 mayo) fueron evidentes altos niveles de transaminasas hepáticas.

El tratamiento antilipídémico consistía en el uso concomitante de atorvastatina y bezafibrato, en dosis de 20 mg cada 24 horas y 200 mg cada 24 horas, respectivamente.

Debido a que la literatura señala la elevación de los niveles de transaminasas hepáticas como una posible RAM a atorvastatina, y especifica la aparición de mialgias como posible RAM al uso concomitante de atorvastatina y bezafibrato, se recomienda considerar la disminución de la dosis de atorvastatina a 10 mg/día y continuar con el resto de su farmacoterapia sin cambios.

Asimismo, se recomienda que se realice el reporte de sospecha de RAM. Ya que, con base en la Norma Oficial Mexicana «NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la Farmacovigilancia», todos los profesionales de la salud deben de llevar a cabo la notificación de RAM a las autoridades sanitarias. Se anexa formato oficial de reporte de sospechas de reacciones adversas a medicamentos; mismo que una vez llenado deberá entregarse en el Departamento de Servicios Farmacéuticos del Hospital, donde será transferido al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

_____ Nombre de Farmacéutico Servicios Farmacéuticos	_____ Recibió Dr(a)
--	------------------------

Bibliografía:
Citar toda la literatura científica, objetiva y actualizada que fundamenta la información contenida en la intervención.

Figura 4.6

Ejemplo de intervención farmacéutico-médico, fase de intervención

RESULTADO DE LA INTERVENCIÓN

Para conducir este proceso es necesario determinar el resultado de la(s) IF; ¿se resolvió el PS que se sospechaba estaba relacionado con los PRM detectados? El resultado puede ser de cuatro tipos:

- Cuando el resultado es «IF aceptada, PS resuelto» ocurre que el PS (Sospecha de RNM) ha desaparecido, ha ocurrido mejoría o se ha prevenido debido a que la IF fue aceptada (por el médico y/o paciente) y se logró resolver el/los PRM detectado(s).
- Se comprende como «IF aceptada, PS no resuelto» cuando el paciente y/o médico llevaron a cabo las recomendaciones del farmacéutico y aun así el PS no se solucionó. Esto puede ser por diversas razones, como: falta de comprensión de las recomendaciones, que la estrategia de solución no haya sido efectiva, que sea necesario realizar la misma IF y llevar a cabo las recomendaciones por un mayor periodo, entre otras. Cuando se obtiene este resultado, el PS no se considera RNM.
- Cuando sucede «IF no aceptada, PS resuelto» lo más probable es que el PS no haya tenido relación con la farmacoterapia del paciente. Pues, a pesar de que el paciente y/o médico no aceptaron las recomendaciones del farmacéutico, el PS se resolvió, y no es RNM.
- El resultado «IF no aceptada, PS no resuelto» se obtiene cuando las recomendaciones del farmacéutico no son aceptadas y el PS no se soluciona, por lo que no se considera RNM. Generalmente es necesario realizar la misma IF en varias ocasiones.

Es imperante registrar los resultados de todas las IF realizadas. Por lo tanto, se muestra un modelo de formato para este fin así como ejemplos de llenado. Si se concluye que el PS no está relacionado con la farmacoterapia del paciente, se debe anotar que no se trata de RNM en la última sección del formato «número de visitas anteriores a la resolución del RNM» (tablas 4.10, 4.11 y 4.12).

Formato de registro de IF

Fecha: 07 / Agosto / 2015 IF: 1

Nombre: completo del paciente: Número de afiliación:

Estado de RNM: Potencial / Real

Medicamento(s) asociado(s) al RNM:

Nombre genérico y dosis diaria: metoprolol, 100 mg/día

Sospecha de RNM (Problema de Salud): Refiere elevaciones en las cifras de presión, dolores de cabeza y mareos en ciertas ocasiones; los relaciona con el olvido de la administración de metoprolol.

Categoría de RNM identificado:

a) Necesidad b) Efectividad c) Seguridad

Tipo del RNM: inefectividad cuantitativa

Inefectividad del metoprolol por no controlar adecuadamente la presión arterial

PRM causa del RNM:

Administración inadecuada	Reacción adversa
Duplicidad errónea	Infradosificación
Incumplimiento	Sobredosificación
Interacción	Ninguna de las anteriores

Descripción del/los PRM:

Olvida si ya tomó o no el medicamento. Frecuentemente olvida tomarlo y no tiene un horario regular de administración.

Plan de actuación: entrega de mapa horario (carta y bolsillo), uso de pastillero semanal y educación al paciente

Tipo de intervención:

a) Farmacéutico-paciente b) Farmacéutico - médico

Resultado:

	Problema de salud resuelto	Problema de salud no resuelto
IF aceptada	X	
IF no aceptada		

¿Qué ocurrió? El paciente mejoró su cumplimiento, mantiene un horario regular de administración y ya no ha presentado mareos ni dolores de cabeza.

Número de medicamentos que el paciente estaba tomando (a la fecha de intervención): 3

Número de visitas anteriores a la resolución del RNM: 1

Tabla 4.10 Resultado de las intervenciones farmacéuticas. Ejemplo de llenado del formato para registro de las IF.

Formato de registro de IF

Fecha: 7 / Agosto / 15

IF: 2

Nombre: completo del paciente: Número de afiliación:

Estado de RNM: Potencial / Real

Medicamento(s) asociado(s) al RNM:

Nombre genérico y dosis diaria: metoprolol, 100 mg/día

Nombre genérico y dosis diaria: ruscus aculeatus, 150 mg c/12 horas

Sospecha de RNM (problema de salud): ardor estomacal después de tomar sus medicamentos.

Categoría de RNM identificado:

a) Necesidad b) Efectividad c) Seguridad

Tipo del RNM: inseguridad no cuantitativa

PRM causa del RNM:

Administración inadecuada

Reacción adversa

Duplicidad errónea

Infradosificación

Incumplimiento

Sobredosificación

Interacción

Ninguna de las anteriores

Descripción del/los PRM: la administración de metoprolol se llevaba a cabo en ayunas, siendo que una de sus posibles reacciones adversas es malestar estomacal. Es posible que ruscus aculeatus estuviera contribuyendo.

Plan de actuación: recomendar que la toma de ambos medicamentos sea durante o inmediatamente después de los alimentos.

Tipo de intervención:

a) Farmacéutico - paciente b) Farmacéutico - médico

Resultado:

	Problema de salud resuelto	Problema de salud no resuelto
IF aceptada	X	
IF no aceptada		

¿Qué ocurrió? Ya no se han presentado los malestares estomacales que el paciente refería después de la administración conjunta de ruscus aculeatus y metoprolol.

Número de medicamentos que el paciente estaba tomando (a la fecha de intervención): 3

Número de visitas anteriores a la resolución del NM: 1

Tabla 4.11 Resultado de las intervenciones farmacéuticas. Ejemplo de llenado del formato para registro de las RNM.

Se requiere llenar un formato de IF por cada Sospecha de RNM (PS) detectada. Sin embargo, en un mismo formato pueden describirse varios PRM, ya que varios PRM pueden contribuir en el desarrollo de un mismo PS. El formato se registra con fecha del día en el que se realizan las IF al paciente y/o al médico.

NUEVO ESTADO DE SITUACIÓN

Cuando vuelven a surgir PS, éstos se relacionan nuevamente con los medicamentos que utiliza el paciente, después de la aplicación del formato de historia farmacoterapéutica. Este nuevo estado de situación refleja las modificaciones globales logradas a través de las IF realizadas.

Se repite la fase de estado de situación para establecer y registrar un nuevo estado de situación.

VISITAS SUCESIVAS

En éstas, se repiten y registran las fases ya descritas para continuar resolviendo las sospechas de RNM pendientes. También tienen la importante finalidad de prevenir la aparición de posibles nuevos RNM.

FARMACOVIGILANCIA

Durante la utilización de un medicamento pueden ocurrir RAM. Por lo tanto, es necesario otro nivel de evaluación que permita monitorear la seguridad y efectividad de los medicamentos en la población que los utiliza normalmente, tomando en consideración particularidades como raza (genética), sexo, edad, etcétera. Este nuevo nivel de evaluación, denominado «Farmacovigilancia», parte de la premisa de que la prueba final de la seguridad de un medicamento comienza cuando se prescribe por primera vez y continúa durante toda su permanencia en el mercado.

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la Farmacovigilancia, establece que todos los profesionales

de la salud tienen el deber de comunicar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas a la Secretaría de Salud, a través de la notificación al CNFV³².

Todas las notificaciones deben de llegar al CNFV, mismo que lleva a cabo la evaluación de causalidad y temporalidad, e informa al notificador sobre sus resultados.

El profesional de la salud dedicado a prácticas de AF está obligado a realizar actividades de Farmacovigilancia, ya que durante el seguimiento farmacoterapéutico está muy cercano al paciente y puede fácilmente identificar u observar sospechas de RAM. Es decir, ya que la Farmacovigilancia se desprende naturalmente de la atención farmacéutica, el profesional que brinda AF adquiere la responsabilidad de reportar al CNFV las sospechas de RAM que detecte, realizando la correcta documentación de todo el proceso. El profesional que ofrece atención farmacéutica lleva a cabo la identificación de sospechas de RAM, la recolección de datos, el reporte al CNFV, la evaluación de la causalidad y hace recomendaciones al equipo de profesionales médicos. Cada institución de salud debe implementar sus procedimientos de operación que describan cada uno de los procesos.

Así como el profesional que realiza AF informa al resto del equipo de salud sobre los resultados de las evaluaciones de las sospechas de RAM que lleva a cabo, el CNFV debe retroalimentar al notificador con los resultados de sus propias evaluaciones.

Proponemos llevar a cabo actividades de Farmacovigilancia como parte del programa integral de AF bajo el siguiente procedimiento.

IDENTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM

Durante el SFT, la fase de evaluación permite encontrar qué sospechas de RNM pueden estar siendo causadas por PRM de tipo RAM. Es importante sospechar de RAM cuando la información obtenida a través del SFT sugiera una relación entre la administración (que cumpla con las condiciones establecidas por la definición de RAM) de uno o varios medicamentos y la aparición de un efecto indeseado.

También debe sospecharse de RAM cuando un medicamento muestre inefectividad a la dosis terapéutica recomendada.

NOTIFICACIÓN DE UNA SOSPECHA DE RAM

Hay que reportar la sospecha de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia a través del método de notificación espontánea. El reporte debe de llevarse a cabo por el profesional de la salud que observa la sospecha de RAM. Proponemos que cuando la posible RAM haya sido en primera instancia observada por el médico tratante se le haga la recomendación de llevar a cabo el reporte (ejemplo en la figura 5.6). De no suceder así, el farmacéutico deberá de reportar dentro de los límites de tiempo establecidos por la NOM-220. Para llenar el formato de reporte oficial de sospecha de RAM del CNFV puede ser necesario entrevistar al paciente u otros profesionales de la salud y revisar el expediente clínico. El envío del formato al CNFV deberá efectuarse dentro de los tiempos estipulados por la NOM-220 mismos que dependerán de la clasificación de la RAM según su intensidad y severidad: leves, moderadas, severas, o, letales³².

EVALUACIÓN DE LA SOSPECHA DE RAM

Sólo puede llevarse a cabo por los farmacéuticos del Centro Institucional de Farmacovigilancia, en caso de contar la institución con uno, que es la Unidad de Farmacovigilancia institucional que participa oficialmente en el Programa Permanente de Farmacovigilancia del CNFV. Este proceso requiere valorar la relación de causalidad entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la posible RAM por medio de la aplicación del Algoritmo de Naranjo que clasifica a RAM en categorías probabilísticas: RAM ciertas, RAM probables, RAM posibles y RAM dudosas, dependiendo de la puntuación obtenida en el algoritmo³².

El seguimiento farmacoterapéutico del paciente permite acceder a mucha de la información necesaria para la aplicación del Algoritmo de Naranjo y por lo tanto para la evaluación de las sospechas de RAM.

DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Retroalimentar y hacer recomendaciones al resto de los profesionales de la salud con base en los resultados obtenidos de la evaluación de sospechas de RAM es una tarea que puede rendir muchos frutos, tanto al programa de Farmacovigilancia de la institución como al programa de AF. Se deben registrar las actividades realizadas en un cierto periodo de tiempo y anotar todas las actividades de Farmacovigilancia con la fecha en la que se realizaron en el expediente de cada paciente, así como una copia de los reportes de sospecha de RAM enviados al CNFV. Finalmente, se recomienda entregar las tablas con los resultados de las evaluaciones al área de Farmacia Hospitalaria o Servicios Farmacéuticos del hospital y hacer difusión de la información entre todo el equipo de salud.

EDUCACIÓN SANITARIA

La obesidad, en particular la obesidad abdominal, el tabaquismo, la resistencia a la insulina y la dislipidemia, entre otros factores de riesgo cardiovascular, requieren ser considerados en las estrategias de educación al paciente hipertenso, como complemento a la educación que se le imparta sobre su enfermedad, el uso óptimo de sus medicamentos y los cambios en el estilo de vida que sean requeridos para sobrellevar la HTA de la mejor manera.

Además de los mapas horario, el farmacéutico puede elaborar y entregar al paciente, material informativo didáctico que aborde sus principales preocupaciones de salud y que esté orientado hacia la disminución del riesgo que representen los factores detectados en el paciente en particular. Se recomienda elaborar folletos sobre la HTA, monitoreo de la presión arterial, recomendaciones dietarias, tabla de índice glucémico de los alimentos, síndrome metabólico, dislipide-

mia, guía de contenido de colesterol en los alimentos, plato del bien comer, entre otros. Igualmente pueden entregarse folletos específicos sobre algún medicamento o sobre reacciones adversas, de modo que el paciente sea capaz de monitorear en casa la efectividad de su farmacoterapia o detectar posibles reacciones adversas, promoviendo siempre que acuda a su médico cuando surja algún problema.

Los materiales deberán ser personalizados y explicarse verbalmente al paciente al momento de su entrega para responder dudas que puedan surgir y complementar la información de ser necesario.

En el expediente de SFT del paciente deben documentarse todas las estrategias de educación al paciente y lo ideal es contar con indicadores que permitan medir su impacto para poder mejorarlas en el futuro.

Desde una perspectiva macro, la información y resultados que se recolecten a partir del programa de AF integral permitirán diseñar estrategias educativas para toda la población del hospital, centro de salud o comunidad de modo que contribuyan a la prevención de la HTA, a su diagnóstico temprano, a su óptimo manejo terapéutico y al uso racional de los medicamentos.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL PROGRAMA DE AF INTEGRAL

Calidad asistencial se comprende como «el grado en el que, de acuerdo con el estado actual de los conocimientos, el proceso del cuidado directo al paciente incrementa la probabilidad de obtención de resultados deseables para el mismo y reduce la probabilidad de obtención de resultados no deseables»¹. Debido a que la AF es una actividad asistencial, la calidad del programa debe ser evaluada periódicamente con el objetivo de identificar oportunidades potenciales y estrategias de mejora continua^{30, 34, 35}. Dicha evaluación requiere del análisis e interpretación de la información registrada durante el desarrollo de las cuatro actividades que conforman el programa. Para lo cual se utiliza el modelo SPO (por sus siglas en inglés), mismo que exige el establecimiento de indicadores de la estructura (los recursos disponibles), del

proceso (lo que se hace) y del resultado (cambio en el estado de salud) de la actividad asistencial^{13, 34}.

Proponemos algunos indicadores que pueden usarse para este fin, mismos que recomendamos monitorear semestralmente para evaluar la calidad del programa de AF (tablas 4.13 y 4.14)^{9, 34, 36, 37}. Los indicadores de las tres categorías (estructura, proceso y resultados) deben validarse, con el fin de comprobar su utilidad y rentabilidad³⁴. Con la validación, deberá definirse un valor óptimo (estándar) para cada indicador; mismo que en evaluaciones posteriores evidenciará a aquellos indicadores por debajo de ese valor como aspectos del programa que necesitan mejorarse.

Indicadores de estructura
Número de farmacéuticos que cumplen el procedimiento del manual / Número de farmacéuticos que brindan AF a hipertensos en atención primaria.
Número de farmacéuticos que completan el servicio de AF (hasta alcanzar las metas propuestas) / Número de farmacéuticos que inician un servicio.
Indicadores de proceso
Análisis cuantitativo de la actividad:
Número de historias farmacoterapéuticas registradas / Número de pacientes incluidos en el servicio.
Número de RNM identificados (potenciales y reales) / Número de prescripciones analizadas.
Número de pacientes con RNM / Número de pacientes en seguimiento.
Número de RNM según categoría / Número de RNM identificados.
Número de sospechas de RAM notificadas al CNFV durante los seis meses.
Medición de aceptación de la actividad:
Número de IF aceptadas por los pacientes / total de IF realizadas a los pacientes.
Número de IF aceptadas por los médicos / total de IF realizadas a los médicos.

Tabla 4.13 Indicadores de calidad en estructura y proceso de un programa de AF para pacientes con HTA.

Indicadores de resultados
Indicadores de resultados clínicos:
<p>% de IF con impacto positivo en la efectividad: número de IF aceptadas que promueven la obtención del efecto deseado del medicamento / Número total de IF aceptadas × 100. Y de la toxicidad del tratamiento: número de IF que disminuyen el riesgo de la utilización del medicamento en el paciente / Número total de IF aceptadas × 100.</p> <p>% de IF con idoneidad inapropiada, significativa, muy significativa o extremadamente significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Porcentaje de IF inapropiadas: número de IF que disminuyen la efectividad y/o aumenta la toxicidad del tratamiento / Número total de IF aceptadas × 100. ○ Porcentaje de IF significativas: número de IF que mejoran el cuidado del paciente, incluyendo aspectos relacionados con la calidad de vida o comodidad / Número total de IF aceptadas × 100. ○ Porcentaje de IF muy significativas: número de IF que previenen fallo de órgano vital con escasa probabilidad de muerte, que previenen un efecto adverso grave o que aumentan la efectividad del tratamiento y previenen fallo terapéutico / Número total de IF aceptadas × 100. ○ Porcentaje de IF extremadamente significativas: número de IF que evitan un fallo orgánico muy grave o la muerte del paciente / Número total de IF aceptadas × 100. <p>Número de PRM resueltos / Número de PRM identificados.</p> <p>Número de RNM resueltos / Número de Sospechas de RNM detectadas.</p> <p>Tasa de pacientes cumplidores del tratamiento farmacológico: número de pacientes con Cumpl B de la farmacoterapia en la primera entrevista / número de pacientes con Cumpl B después de 6 de AF.</p> <p>Tasa de pacientes con buen conocimiento del tratamiento farmacológico: número de pacientes con Conoc B de la farmacoterapia en la primera entrevista / Número de pacientes con Conoc B después de 6 de AF.</p> <p>Tasa de pacientes con buen conocimiento sobre la HTA: número de pacientes con Conoc B su padecimiento en la primera entrevista / número de pacientes con Conoc B su padecimiento después de 6 meses en el programa de AF.</p> <p>Tasa de pacientes que HTA controlada: número de pacientes con cifras < 140/90 mm Hg en la primera entrevista / número de pacientes con cifras < 140/90 mm Hg después de 6 meses en seguimiento.</p>
Indicador de resultados humanísticos:
Grado de satisfacción dentro del programa de AF: % de pacientes que muestran grado de satisfacción muy malo, malo, regular, bueno o excelente después de seis meses de AF.
Cumpl B = cumple bien; Conoc B= conoce bien.

Tabla 4.14 Indicadores de calidad en resultados de un programa de AF para pacientes con HTA.

Para la evaluación del conocimiento sobre HTA es necesario aplicar durante la primera entrevista, el «Test de Batalla» adaptado para hipertensos³⁸. Se considera que el paciente muestra un conocimiento bueno (B) de su padecimiento cuando responde correctamente a las tres preguntas del test. Responder de manera errónea o no responder a una sola pregunta califica al conocimiento como malo (M).

Para medir el grado de satisfacción por paciente recomendamos la elaboración y aplicación de una encuesta de diez preguntas de opción múltiple, como la que se muestra (tabla 4.15) Es necesario atribuirle a cada pregunta un puntaje para facilitar la evaluación de la satisfacción^{39, 40}. Dependiendo de la opción que elija el paciente como respuesta, a cada pregunta de la encuesta, se considera una fracción del valor total atribuido a la pregunta (tabla 4.16).

Fracción del puntaje de las preguntas que se considera para evaluar el grado de satisfacción, con base en las respuestas del paciente ⁹	
Opción seleccionada como respuesta	Porción del puntaje total de la pregunta que se consideró para la evaluación final
En aquellas preguntas que tienen como posibles opciones las siguientes cuatro respuestas:	
Muy malo / No fueron resueltos	0 de la puntuación total de la pregunta
Malo / Insatisfactoriamente	0.25 de la puntuación total de la pregunta
Regular	0.5 de la puntuación total de la pregunta
Bueno / Satisfactoriamente	0.75 de la puntuación total de la pregunta
Muy bueno / Muy satisfactoriamente	la puntuación completa de la pregunta
En aquellas preguntas que sólo presentaran una opción afirmativa o negativa como respuesta:	
Sí	la puntuación completa de la pregunta
No	0 de la puntuación total de la pregunta

Tabla 4.16 Cálculo de la satisfacción del paciente.

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

1. ¿La información que se le ha proporcionado sobre su enfermedad es? (1 punto)
a) Muy buena b) Buena c) Regular d) Mala e) Muy mala
2. ¿La información que se le ha proporcionado sobre su medicación es? (2 puntos)
a) Muy buena b) Buena c) Regular d) Mala e) Muy mala
3. ¿El farmacéutico le explicó claramente para qué sirven sus medicamentos? (3 puntos)
Sí / No
4. ¿Cómo definiría el modo en el que el farmacéutico le informa sobre la manera de tomar sus medicamentos? (3 puntos)
a) Muy bueno b) Bueno c) Regular d) Malo e) Muy malo
5. ¿Se le informó acerca de los posibles efectos secundarios de los medicamentos?
(2 puntos)
Sí / No
6. ¿Se le han dado recomendaciones acerca del almacenamiento de sus medicamentos?
(2 puntos)
Sí / No
7. Sus problemas relacionados con la medicación fueron resueltos: (4 puntos)
a) Muy satisfactoriamente c) Regular e) No fueron resueltos
b) Satisfactoriamente d) Insatisfactoriamente
8. El material utilizado por el farmacéutico para realizar las explicaciones puede ser considerado como: (1 punto)
a) Muy bueno b) Bueno c) Regular d) Malo e) Muy malo
9. El empeño del farmacéutico para ayudarle a mejorar su salud o mantenerse saludable puede calificarse como: (1 punto)
a) Muy bueno b) Bueno c) Regular d) Malo e) Muy malo
10. ¿Cómo definiría el trato y la atención otorgados por el farmacéutico? (1 punto)
a) Muy bueno b) Bueno c) Regular d) Malo e) Muy malo

Sugerencias:

Tabla 4.15 Ejemplo de encuesta utilizada para medir el grado de satisfacción por paciente.

Por ejemplo, si el paciente selecciona «regular» en la pregunta 7, que tiene un valor de 4 puntos, se considera la mitad del puntaje total de la pregunta para la evaluación final de su satisfacción, es decir, 2 puntos.

El criterio para la evaluación final de la satisfacción se basa en el puntaje que se consigue sumando los valores obtenidos para cada pregunta dependiendo de la selección de las respuestas. Así la satisfacción se considera como «excelente» para aquellas encuestas que presenten un total de 20 puntos, «bueno» cuando se trate de 15-19.99 puntos, «regular» en el caso de 10-14.99 puntos, «malo» de 5-9.99 puntos y «muy malo» cuando el resultado es de 0-4.99 puntos.

Para calcular el porcentaje de pacientes con «X» grado de satisfacción proponemos, con base en el puntaje total obtenido en cada encuesta aplicada a los pacientes incluidos en el programa de AF durante 6 meses, aplicar las fórmulas que se presentan (tabla 4.17).

Grado de satisfacción	Cálculo del % de pacientes con el grado de satisfacción
Excelente	$\frac{\# \text{ de encuestas con puntaje final de } 20}{\# \text{ total de encuestas aplicadas (en los 6 meses)}} \times 100$
Bueno	$\frac{\# \text{ de encuestas con puntaje final } 15 - 19.99}{\# \text{ total de encuestas aplicadas (en los 6 meses)}} \times 100$
Regular	$\frac{\# \text{ de encuestas con puntaje final de } 10 - 14.99}{\# \text{ total de encuestas aplicadas (en los 6 meses)}} \times 100$
Malo	$\frac{\# \text{ de encuestas con puntaje final de } 5 - 9.99}{\# \text{ total de encuestas aplicadas (en los 6 meses)}} \times 100$
Muy malo	$\frac{\# \text{ de encuestas con puntaje final de } 0 - 4.99}{\# \text{ total de encuestas aplicadas (en los 6 meses)}} \times 100$

Tabla 4.17 Porcentaje de pacientes con «X» grado de satisfacción. Cálculo del porcentaje de pacientes que muestran cada uno de los grados de satisfacción, con base en el puntaje total obtenido en cada encuesta⁹

IMPACTO DEL PROGRAMA DE AF

Para observar el impacto del programa de AF integral, recomendamos elegir métodos para comparar entre las tasas de cambio en cumplimiento y conocimiento de la Farmacoterapia, conocimiento acerca de la HTA y control de las cifras de presión que muestra un grupo de pacientes inscritos en el programa de AF por un cierto periodo y otro grupo de pacientes que no reciben el servicio⁹. Para este fin, habrán de elegirse con cuidado los métodos estadísticos que permitan encontrar verdaderas diferencias significativas y respaldar con ello la mejora, el fortalecimiento y los apoyos al programa de AF.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud de México (SSA). (2006). Modelo de gestión de la Farmacia Clínica de los hospitales de la Secretaría de Salud. México.
2. Viso, F. (2007). *La atención farmacéutica hospitalaria en América del Norte*. México: Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital.
3. Waleed, M. y Zairi, M. (2001). Pharmaceutical care management: a modern approach to providing seamless and integrated health care. *Int J of Health Care Quality Assurance*. 14 (7), 282-301.
4. Gutiérrez, J., Rivera, J., Shamah, T., Villalpando, S., Franco, A. y Cuevas, L. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública.
5. Quiroz, M. y Villareal, E. (2001). *Costo de la atención de la hipertensión arterial y su impacto en el presupuesto destinado a la salud en México*. Monterrey: Instituto Mexicano del Seguro Social.
6. Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Diario Oficial de la Federación, n° 030-SSA2-2009, (31-05-2010).
7. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A. y Izzo, J.L. Jr. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42 (6), 1206-52.
8. Campos, I., Hernández, L., Rojas, R., Pedroza, A., Medina, C. y Barquera, S. (2013). Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública México*. 55, 144-50.
9. Vallejo, M. (2007). *Implementación de un programa piloto de atención farmacéutica integral para pacientes adultos hipertensos de-rechobahientes del hospital ISSSTEP*. Tesis de licenciatura. Puebla: Universidad de las Américas Puebla.
10. Dáder, M. (2001). Introducción a la Atención Farmacéutica. *Fundación Pharmaceutical care*. 5-12.

11. Díez, M. y Martín, N. (2001). Consenso sobre Atención Farmacéutica. *Ars Pharmaceutica*. 42 (3-4), 221-41.
12. Peretta, M.D. (2005). Reingeniería Farmacéutica: principios y protocolos de la atención al paciente. En *Atención Farmacéutica a pacientes hipertensos*. (pp. 419-44). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
13. Universidad de Granada, Fundación Pharmaceutical Care, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la Medicación. *Ars Pharm*. 48 (1), 5-17.
14. Farinola, M. (2002). *Utilización de la circunferencia de cintura como indicador del riesgo de padecer ciertas enfermedades*. Argentina: Laboratorio de Fisiología y Biomecánica, ISEF no. 2 «Federico W. Dickens».
15. Para el manejo integral de la obesidad. Diario Oficial de la Federación, n° 174-SSA1-1998, (07-12-1998).
16. Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Diario Oficial de la Federación, n° 030-SSA2-2009, (31-05-2010).
17. Whitworth, J.A. (2003). World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 21 (11), 1983-92.
18. Mancia, G. (2003). Cardiology Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 21 (6), 1011-1053.
19. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A. y Izzo, J.L. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42 (6), 1206-52.
20. Machuca, M. y Amariles, P. (2005). *Guía de actuación farmacéutica en prevención cardiovascular: hacia el seguimiento integral del paciente con factores de riesgo cardiovascular*. España: Universidad de Granada.
21. Machuca, M. y Parras, M. (2003). *Guía de seguimiento Farmacoterapéutico en hipertensión*. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. España: Universidad de Granada.

22. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares. La salud en las Américas 1998. Organización Panamericana de la Salud. En línea. Consultado el 31 de julio de 2015. Disponible en: <http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/pdf/SaludVol1.pdf>
23. Bolet, M. y Socarrás, M.M. (2003). Algunas reflexiones sobre el tabaquismo como factor de riesgo para diferentes enfermedades. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* 19 (4).
24. Bustos, P., Amigo, H., Arteaga, A., Acosta, M. y Rona, R. (2003). Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Rev. Méd. Chile.* 131 (9), 973-980.
25. Velázquez, O., Rosas, M., Lara, A., Pastelín, G., Sánchez, C. y Attie, F. (2003) Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA). *Arch Cardiol Mex.* 73 (1), 62-77.
26. Álvarez, D. (2005). *Guías clínico terapéuticas para servicios del primer nivel de Atención Médica. Obesidad, prevención, conservación y recuperación de la salud para nuestros derechohabientes.* México: Coordinación de Servicios de Salud del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.
27. Ríos, L.A. y Legorreta, J. (2005). Distribución de la grasa corporal en diabéticos tipo 2, como factor de riesgo cardiovascular. *Rev. Med. IMSS.* 43 (3), 199-204.
28. Sabater, D., Fernández, F., Parras, M. y Faus, M.J. (2005). Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico.* 3 (2), 90-97.
29. Chávez, I. (2006). *La hipertensión arterial sistémica es la enfermedad crónica más frecuente.* México: Gaceta, facultad de medicina UNAM.
30. De Miguel, E. (2004). Evaluación de resultados clínicos del seguimiento farmacoterapéutico según el método Dáder en pacientes hipertensos. *Seguimiento Farmacoterapéutico.* 3, 5-10.
31. Flores, L., Segura, C., Quesada, M.S. y Hall, V. (2005). Seguimiento Farmacoterapéutico con el Método Dáder en pacientes con hipertensión arterial. *Seguimiento Farmacoterapéutico.* 3 (3), 154-7.
32. Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, n° 220-SSA1-2012, (07-01-2013).

33. Consenso General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La hipertensión, una patología con un bajo grado de cumplimiento. *Farma+atención*. 2003.
34. Climente, M. y Jiménez, V. (2005). *Guía para la atención farmacéutica*. España: Editorial AFAHPE.
35. Baldominos, G. y Castillo, I. (2002). *Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos (sin dispensación)*. España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria-Comisión de Normas y Procedimientos.
36. Baldominos, G. y Requena, T. (2002). *Recomendaciones para el desarrollo de actividades clínicas*. España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
37. Carmona, P.M., García, E., La Cruz, P. y Font, I. (2001). Evaluación de un programa de atención farmacéutica en unidades de hospitalización con dispensación individualizada de medicamentos en dosis unitarias. *Farmacia Hosp.* 25 (3), 156-63.
38. Estrada, M. (2006). Pauta posológica y su cumplimiento: Intervención del farmacéutico. *OFFARM*. 25 (10), 96-102.
39. Fernández, L., Garrido, M., Giménez, J., Marín, I., Martín, N. y Sánchez, E. (2003). *La satisfacción del paciente como punto de mejora en una atención sanitaria de calidad*. España: Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Juan Ramón Jiménez.
40. Iglesias P, Santos HJ, Fernández-Llimós F, Fontes E, Leal M, Monteiro C. Traducción y validación del «Pharmacy Services Questionnaire» al portugués (europeo). *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2004; 3(1): 43-56.

5



Farmacogenómica: un camino a la Farmacovigilancia predictiva

Lucila Isabel Castro Pastrana

CONECTANDO FARMACOVIGILANCIA Y FARMACOGENÓMICA POR LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES

El impacto de las variaciones genéticas en el efecto biológico de los fármacos puede estudiarse y descubrirse actualmente desde las primeras fases del desarrollo de un nuevo medicamento. Sin embargo, aún existen muchas asociaciones desconocidas entre la genética y la farmacología que llegan a manifestarse clínicamente hasta que un medicamento se comercializa y una población grande de pacientes se expone a él y a sus efectos. Cuando las dosis recomendadas o estándares no son eficaces, o causan efectos adversos en algunos individuos, es cuando volteamos la atención a los factores genéticos como posibles condicionantes de estas variaciones en la respuesta. Su estudio es de suma relevancia para poder generar, en el mediano plazo, guías de dosificación y guías farmacoterapéuticas basadas en evidencia genotípica que permitan predecir la seguridad y evitar la aparición de reacciones adversas de los medicamentos (RAM). La premisa base de la farmacología clínica es que todos los individuos se encuentran en riesgo de desarrollar RAM, pero no todos se encuentran en el mismo nivel de riesgo. Es por ello que la meta principal de la farmacogenómica es la identificación de biomarcadores genéticos que sean de verdadera utilidad clínica, diagnóstica y predictiva. Al descubrirlos y validarlos, la medicina de precisión hará posible la individualización de las terapias y la comercialización de productos farmacéuticos que es-

tén compuestos del medicamento acompañado de una prueba de genotipificación, cuyo resultado, permita el cálculo personalizado del régimen de dosificación.

Dado que las interacciones farmacológicas son materia de estudio de la Farmacovigilancia, dentro de éstas se encuentran las interacciones fármaco-gen. Este tipo de interacciones no estudian puntualmente los efectos de un principio activo sobre un gen, sino la manera en cómo la secuencia genética que codifica para una determinada proteína puede contener variaciones que resultan en una proteína modificada y, por lo tanto, en una interacción modificada entre el fármaco y dicha proteína.

Desde que un fármaco se administra a partir de una forma farmacéutica debe pasar por una serie de procesos farmacocinéticos para alcanzar los tejidos y células donde se encuentran sus receptores y poder ejercer su mecanismo de acción farmacológico; la molécula del principio activo interactúa con numerosas macromoléculas del organismo que pueden tener diferencias de un individuo a otro. En su gran mayoría se trata de proteínas, las cuales al ser codificadas por genes, son susceptibles a expresar las variaciones que dicho gen pueda presentar en su secuencia de nucleótidos. Incluso, sin que haya alteraciones o diferencias en la secuencia del ADN, los diversos mecanismos de regulación génica influidos por el medioambiente celular, sistémico e incluso el externo al organismo, pueden conducir a una expresión diferenciada de genes, la cual puede variar de un organismo a otro y hacerlos responder diferente ante un mismo medicamento. Incluso modificaciones en las secuencias de ADN no codificantes, pero que son importantes, por ejemplo para la unión de factores de transcripción y, por lo tanto, para la expresión del gen en cuestión, pueden ser responsables de la variabilidad fenotípica de una proteína. Un ejemplo se encuentra en una variante detectada en una región no codificante del gen de la subunidad 1 de la vitamina-K-epóxido-reductasa (VKORC1): -1639G>A (posición corriente arriba del sitio de inicio del gen donde una G está intercambiada por una A). Este polimorfismo se encuentra en un sitio de unión de un factor de transcripción del gen de la VKORC1 y causa una expresión reducida de la proteína por lo que se

ha asociado significativamente con la sensibilidad a la warfarina en los pacientes que lo presentan. Específicamente en comparación con los pacientes que tienen la variante -1639G, los portadores de -1639G>A, necesitan recibir dosis más bajas de warfarina al inicio de la terapia¹.

Si desde la absorción de un fármaco, en el proceso se encuentran involucradas proteínas transportadoras, ya sea de influjo o eflujo, las variantes polimórficas de dichos transportadores alterarán la cantidad de principio activo que se absorbe. Posteriormente a su paso y hasta los receptores, el fármaco encontrará proteínas plasmáticas, proteínas de las membranas celulares, enzimas del metabolismo y transportadores que le facilitarán o impedirán el paso a determinados órganos y tejidos; y finalmente al llegar a su sitio de acción, no sólo su interacción con los receptores será susceptible de variar a causa de polimorfismos en los mismos, sino que prácticamente cualquier proteína que forme parte de la cadena de transducción de la señal podría también ser polimórfica e influir en el resultado final de la acción farmacológica esperada. Entre tantas posibles variables, la búsqueda de biomarcadores genéticos específicos, predictivos y universales requiere de algoritmos avanzados y de un soporte bioinformático y matemático importante.

Como podemos ver, las combinaciones son infinitas y aún estamos lejos de conocerlas todas. Actualmente se buscan las más significativas y relevantes para tratar de predecir la respuesta y optimizar con ello las terapias, asimismo, las variaciones genéticas no explican en muchos casos, más de la mitad de las variaciones en la respuesta, por lo que la implicación de muchos otros factores queda por ser descubierta y comprobada. En farmacogenómica, algunos estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) buscan en todo el genoma pequeñas variaciones, llamadas polimorfismos de un solo nucleótido o «snips» (SNP por sus siglas en inglés), entre cientos de miles, para poder encontrar genes posiblemente asociados con una determinada respuesta farmacológica o con una reacción adversa. La miopatía inducida por estatinas, como la simvastatina, fue asociada en un estudio GWAS con variantes en la región no codificante del gen *SLCO1B1* que codifica para el transportador de aniones orgánicos *OATP1B1* el cual regula la extracción hepática de las estatinas². La mio-

patía es una RAM severa que puede desencadenar en rhabdomiólisis, fallo renal y muerte, por lo que es muy importante conocer los factores que condicionan su desarrollo para mantener seguros a los pacientes que tienen un mayor riesgo. Un estudio GWAS es complejo y costoso porque requiere la inclusión de un buen número de casos y controles, expedientes clínicos completos, certeza de los medicamentos y las dosis administradas y una caracterización del fenotipo inequívoca, de modo que se puedan detectar con buena potencia las variantes genéticas asociadas. Por el contrario, cuando una reacción adversa es poco frecuente como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y se dificulta incluir muchos pacientes en el estudio, es preferible conducir un estudio farmacogenético con algún panel de genes y SNPs específicos. Aún así se han logrado realizar estudios GWAS con suficiente número de pacientes que presentaron SJS, sin embargo no han demostrado supremacía en la detección de variantes implicadas en la RAM³. Es así que desde una perspectiva macro un estudio farmacogenómico busca en todo el genoma de un individuo aquellas variantes genéticas que puedan estar involucradas en su respuesta a fármacos, mientras que la farmacogenética estudia variaciones interindividuales en la secuencia de genes específicos relacionados con la respuesta farmacológica. Históricamente comenzamos con estudios farmacogenéticos por las limitantes tecnológicas y cuando se logró secuenciar el genoma completo fueron posibles los estudios farmacogenómicos. A nivel farmacogenético, el estudio de un único gen o de un grupo reducido de genes permite encontrar un polimorfismo único que, por lo tanto, tiene un efecto más fuerte; por su parte en farmacogenómica se evalúan genes pertenecientes a vías metabólicas o cascadas de señalización completas o bien el genoma completo, detectándose múltiples variantes pero con un efecto más débil⁴. Cabe mencionar brevemente que otras disciplinas afines a la búsqueda de marcadores que permitan predecir la seguridad de los medicamentos son la epigenética y la toxicogenómica. La primera estudia factores no genéticos capaces de modificar la actividad del ADN sin alterar su secuencia, y que intervienen en la regulación heredable de la expresión génica, como por ejemplo la desacetilación de histonas o la metilación del ADN que «apagan» los

genes. La toxicogenómica estudia las diferencias en la expresión génica y de proteínas para detectar en los organismos cambios sutiles a nivel molecular que pueden preceder o predecir los efectos dañinos de la exposición (toxicidad). Sus métodos se han empleado por ejemplo para estudiar los efectos teratogénicos de algunos fármacos.

La variabilidad individual en la respuesta a fármacos puede tener muy serias consecuencias. Un ejemplo son las reacciones dermatológicas severas como el SJS. Esta RAM es multifactorial pues además de que casi 200 fármacos diferentes se han asociado con su aparición, la historia familiar de alergias o asma, la existencia de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y la presencia de agentes infecciosos como *M. pneumoniae* y el virus del herpes simple, también se consideran factores de riesgo para el desarrollo de esta RAM. La ancestría del paciente y desde luego la posible presencia de SNP involucrados han motivado la realización de estudios de asociación genética donde han resaltado las variantes del antígeno leucocitario humano HLA-A*3101 y HLA-B*1502 como responsables tanto de la aparición de SJS como de otras reacciones de hipersensibilidad^{5,6}.

El diagnóstico certero de SJS, causado por medicamentos, deberá realizarse por un especialista en dermatología ya que es crucial para encontrar marcadores verdaderamente predictivos a partir de un estudio de genotipificación. También es importante caracterizar, documentar y evaluar esta RAM conforme a la presencia de algunas de sus características confirmatorias: fiebre, manifestación de lesiones maculares eritematosas o purpúreas en forma de blanco, la distribución localizada o generalizada de las lesiones cutáneas, el porcentaje de superficie corporal que presenta desprendimiento de piel (signo de Nikolsky positivo), el número y tipo de mucosas afectadas (conjuntival, bucal, garganta, labial, genital, anal), el número de factores etiológicos presentes diferentes al fármaco sospechoso, si el fármaco sospechoso ha sido reportado previamente como asociado a la reacción, el tiempo transcurrido entre el inicio de la administración del fármaco sospechoso y el inicio de los síntomas de la RAM, y la puntuación de causalidad de la sospecha de RAM después de haber aplicado el algoritmo de Naranjo. Sólo caracterizando apropiadamente el fenotipo de

la RAM podremos hacer entonces estudios válidos de los genotipos relacionados y predecir la ocurrencia de la RAM antes de que alcance al paciente⁷. Sin embargo, para poder vincular eficientemente a la farmacogenética con la Farmacovigilancia, es necesario optimizar esta última en muchos aspectos. La calidad de la información recolectada y la correcta clasificación de una reacción adversa son aspectos cruciales para poder contar con un fenotipo bien identificado que se pueda correlacionar de manera precisa con un determinado genotipo. Es por lo anterior que se recomienda ampliamente sistematizar la documentación de las sospechas de RAM para que la información producto de las actividades de Farmacovigilancia sea útil para los estudios clínicos, farmacoepidemiológicos y farmacogenómicos. El Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., cuenta con el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)⁸, un sistema de clasificación de eventos adversos muy útil para evaluar de forma más objetiva su severidad y para catalogarlos de acuerdo a definiciones y términos precisos que además son compatibles con el sistema internacional de jerarquización de terminología médica MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

ESTUDIOS FARMACOGENÉTICOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

Para desarrollar o para comprender los resultados de un estudio de farmacogenómica de RAM es necesario estar familiarizado con los conceptos básicos de la biología molecular y la genética. Queda fuera del alcance de este capítulo poder ahondar en ellos, sin embargo, cada vez existe más bibliografía al respecto muy didáctica y dirigida a farmacéuticos^{9,10}.

Las variantes genéticas de los receptores, transportadores y enzimas del metabolismo de fármacos suelen reportarse como «haplotipos», es decir, como una combinación específica de SNP y/o de otros tipos de variaciones, como las inserciones y las deleciones. Los haplotipos se indican usando una nomenclatura con un asterisco para facili-

tar la estandarización de la anotación de los polimorfismos genéticos y catalogar de manera efectiva la variabilidad en el genoma humano (tabla 5.1). Este sistema ha resultado útil para comunicar efectivamente el genotipo de un paciente y poder predecir su fenotipo clínico¹¹.

Alelo	Posición y cambio en la secuencia de nucleótidos
CYP2D6*1A	Ninguno, es el «wild type» o «forma silvestre»
CYP2D6*1B	3828 G>A
CYP2D6*1C	1978 C>T
CYP2D6*1D	2575 C>A
CYP2D6*1E	1869 T>C

Tabla 5.1 Ejemplos de variantes alélicas estudiadas para el gen que codifica para la enzima del metabolismo de fármacos CYP2D6

Para fines prácticos, un alelo se puede definir como una de las dos variantes en las que puede presentarse un gen o un polimorfismo, en una posición específica del genoma¹².

(Más ejemplos de nomenclatura de alelos de las enzimas de la familia del citocromo P450 pueden encontrarse en el sitio: <http://www.cypalleles.ki.se/>)

Los laboratorios usualmente reportan los resultados de la genotipificación como diplotipos: CYP2C19*1/*2, lo que significa que el paciente heredó un alelo *1 y un alelo *2 producto de la herencia de los alelos de sus respectivos padres. Los alelos pueden clasificarse de acuerdo a su funcionalidad en funcionales, con función reducida o no-funcionales, con base en la actividad de la macromolécula para la cual codifican; a partir de la actividad resultante, es que se define el fenotipo.

De acuerdo a la funcionalidad de sus enzimas, también se clasifica a los pacientes como metabolizadores rápidos y metabolizadores pobres. En el caso de las enzimas CYP2D6 y CYP2C19, existen 4 fenotipos: metabolizadores ultrarápidos, extensivos, intermedios y pobres. La mayoría de los individuos de etnicidad caucásica presenta el fenotipo de metabolizador extensivo, por lo que son beneficiados por las dosis

estándar recomendadas. En términos generales, la categorización fenotípica del metabolismo obedece al número de copias funcionales y no funcionales que tiene el paciente de los alelos de interés (tabla 5.2).

Fenotipo	Genotipo
Metabolizador ultrarrápido	Individuo que porta más de dos copias de los alelos funcionales
Metabolizador extensivo	Individuo que porta dos alelos totalmente funcionales o dos alelos con funcionalidad reducida o un alelo con funcionalidad total y el otro con función reducida, o la combinación de un alelo con función total mientras que el otro es no funcional
Metabolizador intermedio	Individuo que porta un alelo con función reducida y un alelo no funcional
Metabolizador pobre	Individuo que porta alelos no funcionales

Tabla 5.2. Tipos de metabolizadores de acuerdo a la funcionalidad de sus alelos

Cabe señalar que no para todas las enzimas del metabolismo se presentan los cuatro fenotipos, para la CYP2C9 por ejemplo, no se han identificado metabolizadores ultrarrápidos.

Debido a que los recursos económicos siempre son limitados, para poder generar conocimiento farmacogenómico útil y de una manera costo-efectiva se requiere de una priorización de las investigaciones, en particular si se van a acoplar con datos de Farmacovigilancia.

Cuando se observa una considerable variabilidad interindividual en los efectos adversos inducidos por un determinado medicamento puede sospecharse de un factor genético involucrado, ya que los factores clínicos por sí solos (por ejemplo, la dosis, la edad del paciente, el uso concomitante con otros medicamentos) son por lo general insuficientes como predictores de la seguridad ante la exposición al medicamento involucrado. Tal es el caso de la ototoxicidad causada por cisplatino. Pacientes expuestos a este fármaco presentan un espectro de toxicidad que va desde no desarrollar ninguna pérdida de la audición hasta sufrir una pérdida progresiva de la audición a altas frecuencias que desenlaza en una discapacidad auditiva severa en las frecuencias del habla. Factores clínicos como las altas dosis acumulativas de

cisplatino, a una edad muy joven de los pacientes, el haber recibido irradiación craneal y el uso concomitante de otros fármacos ototóxicos como los aminoglucósidos y la vincristina, no han sido capaces de explicar ni de predecir en su totalidad la variabilidad en la respuesta ototóxica a cisplatino¹³. Una RAM con implicaciones clínicas, económicas y psicosociales tan graves, causada por un fármaco ampliamente usado tanto en pacientes pediátricos como adultos y con una prevalencia de más del 60% de los pacientes que son tratados con cisplatino desarrollando ototoxicidad, es una excelente candidata para un estudio farmacogenómico. El reto lo emprendieron investigadores de la Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos (CPNDS, por sus siglas en inglés) empleando un panel de genotipificación compuesto de 1949 SNPs de 220 genes del metabolismo de fármacos y encontrando que determinadas variantes genéticas de las enzimas TPMT y COMT así como sus combinaciones están asociadas al riesgo de pérdida de la audición inducida por cisplatino¹⁴. Los hallazgos de este estudio han comenzado a replicarse en México, donde se encontró una incidencia del 56% para la RAM además de identificar a los pacientes con osteosarcoma y a los que reciben dosis mayores a 400 mg/m² de cisplatino, como los de mayor riesgo de desarrollar ototoxicidad¹⁵. Están en proceso los resultados farmacogenéticos para conocer si las mismas variantes de TPMT y COMT que se definieron como significativas en el estudio canadiense son también marcadores predictivos del riesgo en pacientes mexicanos, con suficiente especificidad y sensibilidad.

Como es posible imaginar, un estudio como el de cisplatino requiere controlar muchas variables. Es necesario clasificar adecuadamente a los pacientes en grupos de acuerdo a la naturaleza y a la severidad de la ototoxicidad, y para este fin se requiere la participación de especialistas y grupos de expertos, así como la revisión y consenso de guías, escalas y algoritmos publicados por organismos médicos de reconocimiento internacional, como por ejemplo los criterios CTCAE¹⁶. Asimismo, debe determinarse la línea base en la detección de la RAM y descartar algún otro factor desencadenante de pérdida parcial o total de la audición diferente al medicamento sospechoso (por ejemplo,

algún problema congénito o la ingesta de otros medicamentos ototóxicos como la gentamicina). Un gran reto en la replicación de este estudio en México ha sido que los pacientes rara vez son sometidos a una audiometría basal antes de iniciar el tratamiento con cisplatino, lo que puede conducir a una estratificación errónea de los pacientes y a falsos positivos. Dado que se requiere conocer la farmacoterapia completa del paciente, la integridad y compleción de los expedientes clínicos es fundamental. Finalmente, un estudio genético de asociación requiere forzosamente controles. En Farmacovigilancia no suele trabajarse con controles, se documentan únicamente los casos de sospecha de RAM, por lo que al diseñar un estudio farmacogenómico de RAM habrá que considerar la necesidad de recolectar un número estadísticamente adecuado de controles, es decir, pacientes que hayan recibido la misma farmacoterapia, pero que no hayan desarrollado la RAM de interés. Estos controles podrán tener que coincidir en grupo etario, grupo étnico, diagnóstico principal, severidad de la RAM, medicamentos concomitantes, o en alguna otra variable con el grupo de pacientes caso. Se hace evidente que sin una Farmacovigilancia intensiva, sistematizada y con suficiente recurso humano para conducirla, será imposible contar con las herramientas necesarias para un estudio farmacogenómico de esta naturaleza.

El costo de estas investigaciones es notable, de ahí la importancia de priorizar aquellas con mayores probabilidades de éxito para encontrar marcadores predictivos de RAM de interés.

Shaw y colaboradores desarrollaron una herramienta para este fin¹⁷, tomando como criterios la gravedad de la RAM, su reversibilidad, impacto clínico y económico, su incidencia y el número de pacientes estimado que toma el medicamento que causa la RAM, se calcula numéricamente el peso de los criterios farmacoterapéuticos y farmacoepidemiológicos de la posible investigación. Estos criterios se combinan con los aspectos genéticos para los cuales se determina si ya existen datos previos de posibles componentes genéticos asociados a la RAM y si la variación fenotípica entre casos y controles es lo suficientemente grande para ser capaces de encontrar diferencias significativas y biomarcadores reales. Otro grupo de criterios comprende los

aspectos biológicos y farmacológicos de la asociación fármaco-RAM donde se establece si hay un conocimiento suficiente de la farmacocinética y de las interacciones farmacológicas de la sustancia activa de interés, si se conoce el mecanismo de la RAM y si ésta pudiera ser causada por medicamentos concomitantes. Se pondera a su vez si existe una relación dosis-dependiente con la RAM en estudio, si la RAM tiene signos y síntomas claramente diferenciables de aquellos propios de la enfermedad y si la RAM puede detectarse inequívocamente por métodos cuantitativos. Todo lo anterior se califica numéricamente junto con criterios de factibilidad, donde la accesibilidad a plataformas de genotipificación apropiadas, el potencial de nuevos descubrimientos, la disponibilidad de estudios piloto con resultados prometedores, la factibilidad de reclutar suficientes casos y controles, y el tiempo necesario para obtener resultados significativos, se ponderan y arrojan una calificación final. Se antoja un ejercicio complicado pero vale la pena considerarlo antes de embarcarse en una costosa aventura que puede tener muchos sinsabores en el camino.

Una vez encontradas las variantes genéticas asociadas a la RAM, éstas se deben validar con estudios farmacocinéticos, con excepción de RAM que son independientes de la dosis o para las cuales se haya demostrado que los niveles séricos de fármaco no correlacionan directamente con su aparición. Posteriormente, debe incorporarse la farmacoeconomía para determinar la relación costo-efectividad de la herramienta diagnóstica que se desarrolle para predecir genotípicamente la RAM de interés.

Finalmente, todos estos esfuerzos deben concluir con el desarrollo de lineamientos o guías de dosificación basadas en el genotipo para así verdaderamente poder prevenir la aparición de la RAM investigada. Estos logros, por lo tanto, no son de un único grupo de investigación o laboratorio, sino que requieren esfuerzos multicéntricos y multinacionales, razón por la cual hoy día se han conformado numerosos consorcios alrededor del estudio de las condicionantes genéticas de la respuesta a fármacos. Con un enfoque en RAM serias, se han organizado exitosamente consorcios como: Serious Adverse Event Consortium (SADR, estudio de toxicidad hepática por fármacos y SJS), Internatio-

nal Warfarin Consortium (estudio de warfarina), European collaboration for studying genetic basis of adverse drug reactions (EUDRAGENE, estudio de fármacos anticolésterolémicos y reguladores de la función de la tiroides), United States Drug Induced Liver Injury Network (DILIN, estudio de isoniazida, fenitoína, amoxicilina/ácido clavulánico, ácido valproico), Pharmacogenetics of antimicrobial drug-induced liver injury (DILIGEN, estudio de amoxicilina/ácido clavulánico, flucloxacilina, fármacos antituberculosos), por mencionar algunos.

El consorcio canadiense CPNDS por ejemplo, trabaja en el marco de un esquema de descubrimiento de biomarcadores genéticos, replicación de resultados, posterior validación farmacocinética de los mismos, evaluación clínica prospectiva y estudios de costo-efectividad, para culminar con la elaboración de guías clínicas de dosificación de fármacos basadas en el genotipo del paciente. Los aspectos éticos y legales son también evaluados así como la factibilidad de desarrollar pruebas diagnósticas comercializables con base en los marcadores encontrados. Durante todo el proceso, la comunicación y la difusión de los resultados de cada etapa son fundamentales. Con este modelo están aportando conocimiento capaz de predecir y prevenir una RAM antes de que alcance y dañe a un paciente. En poblaciones más vulnerables a RAM como la pediátrica, esto es de mayor relevancia. Este grupo recientemente publicó lineamientos para la utilización de codeína como analgésico, tanto en niños como en adultos, dependiendo de las variantes genéticas de la enzima CYP2D6 que posean los pacientes; haciendo énfasis en otros factores además del genético, que pueden hacer variar la funcionalidad de esta enzima, como son la edad temprana, las interacciones con otros fármacos, la dieta y el embarazo¹⁸.

Toda esta información nos permite inferir que los estudios farmacogenómicos, sin el respaldo de estudios farmacoepidemiológicos de los medicamentos de interés, ven minimizada su aplicabilidad clínica y su valor predictivo, de ahí que sea importante potenciar la farmacoepidemiología, principalmente en América Latina.

Hoy día la información es vasta para todo aquel que quiera aprender, emprender o aplicar la farmacogenómica. Una base de datos de libre acceso altamente recomendada es PharmGKB - The Pharmaco-

genomics Knowledgebase⁹, la cual se encuentra disponible en: www.pharmgkb.org. Este sitio actualiza continuamente la información de todas las asociaciones conocidas al momento entre fármacos y genes, presenta gráficos muy didácticos de las vías metabólicas y farmacodinámicas más importantes, y concentra las publicaciones más relevantes de estudios farmacogenómicos así como de estudios clínicos que se encuentran en proceso y que investigan algún componente genético. Incluso, para el mes de julio de 2015, este sitio a través del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC, por sus siglas en inglés) contendrá publicadas 35 guías clínicas de dosificación basadas en el genotipo para diferentes fármacos (ver tabla 8.3). El antidepresivo paroxetina por ejemplo, cuenta en la página de PharmGKB con una de estas guías, 165 publicaciones, 8 estudios clínicos farmacogenéticos en proceso, 29 diferentes genes asociados y 103 variantes génicas con evidencia de estar relacionadas con la respuesta a paroxetina; ninguna plataforma electrónica de información de medicamentos disponible en el mercado hoy día, ofrece información tan completa de datos farmacogenómicos para los diferentes principios activos como PharmGKB.

Finalmente, otra invaluable herramienta fue publicada el 17 de abril de 2015 por el Centro Mundial de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, el Uppsala Monitoring Centre (UMC). La base de datos VigiAccessTM disponible para todo el público desde el sitio www.vigiaccess.org, abrió acceso a la información de los más de diez millones de reportes que desde 1968 resguarda el UMC. Esta plataforma permite la búsqueda por principio activo y arroja estadísticas de reportes de RAM por sistema de clasificación de órganos, distribución geográfica, grupo etario, género y número de reportes por año. A manera de instrumento para la búsqueda de tendencias globales y regionales en la incidencia de reacciones adversas de un determinado medicamento, VigiAccess puede ser de utilidad en las fases preliminares del diseño de un estudio farmacogenómico de RAM.

VALOR AGREGADO DE LA FARMACOGENÉTICA PARA LA FARMACOVIGILANCIA

La Farmacogenética, al identificar biomarcadores fuertemente asociados al desarrollo de una RAM tras la exposición a un determinado fármaco, aporta información altamente relevante para la elucidación de los mecanismos bioquímicos, celulares y moleculares de la RAM en cuestión. Por ejemplo, tras la determinación de las variantes polimórficas de las enzimas tiopurina metil transferasa (TPMT) y catecol-O-metil transferasa (COMT) y, del transportador de membrana ABCB3, asociadas con la inducción de pérdida de la audición causada por cisplatino, fue posible generar una hipótesis sobre el posible mecanismo de esta RAM. El cisplatino se une covalentemente a las purinas y causa entrecruzamientos aberrantes en el ADN con muerte celular como consecuencia. Dado que las enzimas TPMT y COMT tienen entre sus funciones la inactivación de compuestos que contienen purinas, en este caso, por ejemplo, los aductos cisplatino-purina, es plausible que una pérdida o reducción de la función enzimática debida a polimorfismos genéticos conduzca a una deficiente o nula inactivación de los complejos tóxicos de cisplatino¹⁴. Por su parte el transportador ABCB3, al presentar función deficiente o niveles de expresión bajos debidos a variantes genéticas, puede ser responsable de un reducido eflujo de los aductos de cisplatino con su consecuente acumulación en las células y correspondiente toxicidad²⁰.

El generar modelos predictivos basados en marcadores genéticos y variables clínicas constituye un excelente método para mejorar el pronóstico del riesgo de que se presenten RAM específicas asociadas a determinados fármacos. Estos modelos tienen además la flexibilidad de ir incorporando variantes genéticas y factores clínicos adicionales que se descubran con el paso del tiempo, y con ello mejorar tanto su capacidad predictiva como también su utilidad en la clasificación más precisa del riesgo y severidad de una RAM en un paciente determinado: el potencial para un tratamiento verdaderamente individualizado es latente.

Por otra parte, desde hace ya casi una década, se ha documentado que casi un tercio de los pacientes que son tratados en el ámbito ambulatorio, toman al menos un medicamento del cual ya se conoce la asociación entre sus reacciones adversas y la variabilidad genética en su metabolismo. Entre los fármacos que presentan estas asociaciones conocidas, se encuentran los analgésicos, los antihipertensivos y los antidepresivos, todos grupos terapéuticos comúnmente usados en la atención primaria lo que hace muy relevante el papel que debería estar teniendo la farmacogenética en el primer nivel de atención²¹. Al respecto, Swen y colaboradores demostraron la factibilidad de llevar a cabo pruebas farmacogenéticas desde la farmacia comunitaria, involucrando, en el proceso, la invitación y consentimiento de participación de los pacientes, la obtención de ADN de calidad a partir de muestras de saliva usando *kits* especializados, la genotipificación y la comunicación de los resultados²². Su estudio se centró en la genotipificación de variantes de las enzimas CYP2D6 y CYP2C19, por lo que los pacientes seleccionados fueron aquellos polimedicados, mayores de 60 años y tratados con antidepresivos, inhibidores de la bomba de protones, antipsicóticos y metoprolol, en un periodo de dos años previos a la realización de la investigación.

Aunque la interpretación de los resultados y la toma de decisiones clínicas basada en ellos deberá hacerse en conjunto con el equipo de salud al cuidado del paciente, varios estudios han venido demostrando que es factible que las farmacias comunitarias coadyuven en la atención primaria en salud como un primer punto de contacto para realizar estudios farmacogenéticos, monitorear pacientes, aconsejarlos y educarlos, así como optimizar sus terapias farmacológicas²³⁻²⁶.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS HALLAZGOS EN FARMACGENÉTICA

Con la secuenciación del genoma humano y el incremento en el número de estudios farmacogenéticos y farmacogenómicos, ha habido continua expectativa sobre el momento en el que los hallazgos de estos estudios por fin puedan estar resumidos en guías de práctica clí-

nica por gen o por fármaco que permitan una prescripción más precisa o faciliten los ajustes oportunos a la farmacoterapia con base en el genotipado del paciente.

En estos momentos, ya podemos hablar de niveles de evidencia en las asociaciones fenotipo-genotipo. Hay algunas que se encuentran aún en las primeras fases de descubrimiento y otras que han sido comprobadas y ya se están aplicando. En el mercado también ya existen muchas pruebas farmacogenéticas que se realizan con tan sólo una muestra de sangre periférica o de saliva en los laboratorios de análisis clínicos, en los hospitales e incluso en las farmacias comunitarias. Lo anterior permite a los médicos predecir la respuesta a la terapia farmacológica a partir del conocimiento de la actividad metabólica de su paciente o de la afinidad de sus receptores, para con ello pre-seleccionar tempranamente a pacientes no respondedores, prevenir RAM y controlar mejor el riesgo de interacciones fármaco-fármaco. La relación costo/eficacia de las farmacoterapias mejora considerablemente al optimizar sus tasas de eficacia y de seguridad en concordancia con el perfil genético de los pacientes; asimismo, las pruebas farmacogenéticas tienen la ventaja de que se realizan una sola vez en la vida y a pacientes de cualquier edad. La susceptibilidad a los fármacos también puede evaluarse en grupos de personas sanas o enfermas de una misma familia para predecir la respuesta individual y minimizar el riesgo actual o futuro.

Dado que el criterio y grado de conocimiento del médico sobre la farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas serán de gran relevancia para un buen uso de la información en el tratamiento de un paciente, es muy importante empezar a preparar en las bases de esta disciplina a todos los profesionales de la salud desde su formación de pregrado.

(El Genetic Testing Registry (GTR) del Centro Nacional de Información Biotecnológica de EE.UU., (NCBI, por sus siglas en inglés) es una plataforma muy completa que concentra información sobre los tests genéticos disponibles actualmente y se puede acceder desde el sitio: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>).

El Consorcio CPIC publicó en 2014 los lineamientos recomendados para la elaboración de guías clínicas aplicables a la optimización

de la farmacoterapia con base en el genotipo de los pacientes²⁷. La ineficacia terapéutica y otras RAM de gravedad severa, situaciones clínicas objeto de estudio de la Farmacovigilancia, son los fenotipos principalmente asociados a genotipos específicos en estas guías del CPIC, las cuales se encuentran disponibles para consultar y descargar en la página de PharmGKB²⁸.

La tabla 5.3 resume modestamente la vasta información, datos y análisis contenidos en las guías del CPIC.

Tabla 5.3. Variantes genéticas cuya asociación ha sido validada con RAM indicadas y cuya determinación ya se encuentra recomendada en las guías del CPIC para la selección y dosificación de fármacos conforme al genotipo del paciente^{19, 27, 28}
(Continúa en las páginas 234 y 235).

Fármaco	Reacción adversa	Genotipo asociado	Recomendación
Abacavir	Hipersensibilidad (afecta 6% pacientes)	HLA-B*57:01 positivo (presencia variable por raza/grupo étnico)	Alta, antes de prescribir, no administrar, usar otro fármaco
Alopurinol	Reacciones adversas cutáneas severas	HLA-B*58:01 positivo	Alta, antes de prescribir, no administrar, usar otro fármaco
Amitriptilina Clomipramina Desipramina Doxepina Imipramina Nortriptilina Trimipramina	Falta de eficacia	>2 copias de los alelos funcionales de CYP2D6 (CYP2D6*1/*1xN, *1/*2xN)	Alta, escoger otro fármaco que no se metabolice por CYP2D6. Ajustar dosis con datos de monitoreo de niveles plasmáticos
	Reacciones adversas dependientes de la dosis	CYP2D6*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6	Alta, escoger otro fármaco que no se metabolice por CYP2D6 o reducir la dosis al 50%. Ajustar dosis con datos de monitoreo de niveles plasmáticos
Azatioprina Mercaptopurina Tioguanina	Toxicidad fatal debido a mielosupresión	TPMT*3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4	Alta, escoger otro fármaco, o ajustar dosis con base en grado de mielosupresión, administrar sólo 10% de la dosis recomendada

Fármaco	Reacción adversa	Genotipo asociado	Recomendación
Boceprevir PEG-IFN alfa - 2a PEG-IFN alfa - 2b Ribavirina Telaprevir	Ineficacia terapéutica en regímenes de combinación con peg-ifn	IFNL3 (IL28B) rs12979860 CT o TT	Alta, riesgo de respuesta desfavorable
Capecitabina 5-fluorouracilo Tegafur	Toxicidad fatal debido a reacciones adversas dependientes de la dosis	DPYD*2A/*2A; *13/*13; rs67376798A/ rs67376798A	Alta, seleccionar otro fármaco
Carbamazepina Fenitoina	Riesgo aumentado de reacciones adversas cutáneas severas: SJS/TEN	HLA-B*15:02 positivo	Alta, si el paciente nunca ha sido tratado con el fármaco, escoger otro
Clopidogrel	Ineficacia terapéutica, riesgo aumentado de eventos adversos cardiovasculares	CYP2C19 *2/*2, *2/*3, *3/*3	Alta, prescribir otro fármaco, por ejemplo prasugrel o ticagrelor si no están contraindicados
Codeína	Toxicidad por formación aumentada de morfina	>2 copias de los alelos funcionales de CYP2D6 (CYP2D6*1/*1xN, *1/*2xN)	Alta, prescribir otro analgésico que no se metabolice por CYP2D6
	Ineficacia terapéutica	CYP2D6*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6	
Ivacaftor	Ineficacia terapéutica	F508del-CFTR, genotipo rs113993960 o rs199826652 del/del	Moderada, no se recomienda usar el fármaco; seleccionar una alternativa farmacoterapéutica
		CFTR negativo para las variantes: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ó S549R	

Fármaco	Reacción adversa	Genotipo asociado	Recomendación
Fenitoina	Reacciones adversas dependientes de la dosis	CYP2C9 *2/*2, *3/*3, *2/*3	Alta, reducir la dosis al 50%; ajustar dosis con datos de monitoreo de niveles plasmáticos
Rasburicasa	Riesgo de anemia hemolítica aguda	G6PD deficiente: hombre con alelo de clase I, II o III; mujer con dos alelos clase I-III	Alta, fármaco contraindicado, considerar alternativa (alopurinol)
Simvastatina	Riesgo alto de miopatía	SLCO1B1 *5/*5, *5/*15, *5/*17, *15/*15, *15/*17, *17/*17	Alta, prescribir dosis menor o buscar alternativa (pravastatina o rosuvastatina); monitorear niveles de creatinina
Tacrolimus	Ineficacia terapéutica	CYP3A5 *1/*1, *1/*3, *1/*6, *1/*7	Alta, iniciar con 1.5-2 veces la dosis recomendada, monitorear niveles de fármaco en sangre
Warfarina	Riesgo aumentado de sangrado	CYP2C9 *2 C>T (rs1799853); CYP2C9 *3 A>C (rs1057910); VKORC1 (-1639G>A, rs9923231); y sus combinaciones	Alta, se requiere reducción de dosis empleando algoritmos publicados

N= número de copias; del = deleción; SJS/TEN = Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica

A pesar del alto nivel de recomendación para algunos pares RAM-genotipo, no siempre es una decisión de todo o nada. Hay que evaluar los beneficios y los riesgos potenciales para el paciente según sea el caso, así como añadir otras variables genéticas y clínicas al modelo predictivo de respuesta. Por ejemplo, el genotipo de IFNL3 (ver tabla 8.3) es un fuerte predictor de la respuesta al tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina que tendrán los pacientes con infección por virus de la hepatitis C (HCV) crónica. Sin embargo, se han identificado pacientes que tienen el genotipo de no respondedor y aún así responden, siendo otros los factores causantes de una res-

puesta reducida, como por ejemplo el añadir a la terapia fármacos como el telaprevir o el boceprevir²⁹.

También es importante resaltar que los genes y sus variantes alélicas asociadas a RAM no necesariamente se relacionan directamente con la farmacodinamia o la farmacocinética del principio activo, tal es el caso de las reacciones adversas de hipersensibilidad causadas por abacavir. A propósito del abacavir, las asociaciones RAM-genotipo encontradas para este fármaco (tabla 5.3) son interesantes desde el punto de vista de México porque dentro de la revisión y análisis que se hizo para crear la correspondiente guía del CPIC³⁰ se incluyeron datos de más de tres mil individuos con componente étnico mexicano. De éstos, se determinó una frecuencia mayoritaria de los alelos de riesgo del 2.2%; sin embargo, en el estudio realizado resaltaron grupos étnicos donde los alelos -en cuestión- están totalmente ausentes, tal es el caso de los individuos de origen mixteco, zapoteco y los indios pima³⁰⁻³⁵. Estos hallazgos combinados con datos de Farmacovigilancia de México, aportarían información muy valiosa para la estimación del riesgo en los mexicanos y la adecuación del uso clínico del abacavir.

Por otra parte, aunque ya se han comprobado las asociaciones fenotipo/genotipo reportadas en la tabla 5.3, también se ha encontrado que no son la única asociación predictiva ante la posibilidad de una RAM. Tenemos el caso del alopurinol por ejemplo, cuyas reacciones cutáneas severas van desde el síndrome de hipersensibilidad, pasando por el síndrome de Stevens-Johnson y hasta la necrólisis epidérmica tóxica. Sin embargo, y a pesar de las condicionantes genéticas hasta hoy validadas (tabla 5.3), existen pacientes positivos al alelo HLA-B*58:01 que jamás presentan una RAM de este tipo cuando son tratados con alopurinol. Esto nos indica que HLA-B*58:01 no es el único biomarcador de riesgo y nos muestra la necesidad de seguir investigando factores genéticos adicionales que nos permitan diferenciar en el futuro a aquellos pacientes portadores de HLA-B*58:01 que tienen mayor o menor probabilidad de desarrollar RAM cutáneas severas³⁶.

Otra paradoja radica en que la presencia del alelo HLA-B*58:01 predice únicamente RAM cutáneas severas como las mencionadas anteriormente pero no otras RAM, incluso dermatológicas también, como

sería un *rash* leve o moderado. Tampoco predice el grado de eficacia del tratamiento con alopurinol y, desde luego, tampoco otras RAM en otros sistemas u órganos. Aún así, dada la severidad de RAM mencionadas, lo anterior no debe menoscabar la importancia de considerar estas recomendaciones al momento de prescribir. La utilidad clínica, eficacia y bajo costo del alopurinol en la farmacoterapia de la hiperuricemia y la gota en periodos intercríticos así como en el tratamiento crónico, hace relevante cualquier variable adicional que pueda ser controlada para lograr un tratamiento exitoso³⁷. Adicionalmente, a pesar de existir muchos otros fármacos para estas condiciones como la probenecida, la sulfinpirazona, el febuxostat y la uricasa recombinante pegilada (pegloticase); el alopurinol sigue siendo el más utilizado en todo el mundo³⁸. Si quisiéramos transferir de manera efectiva este conocimiento farmacogenético a México necesitaríamos información de farmacoepidemiología para saber cuántos mexicanos usan alopurinol y cuántos están enfermos de las enfermedades que se tratan con él; también necesitamos saber cuántos mexicanos que han tomado alopurinol han desarrollado la RAM (Farmacovigilancia). Con esta información así como determinando con estudios farmacogenéticos la frecuencia de portar el alelo de riesgo que tienen los mexicanos (segregados por grupo étnico además), podremos estimar cuántos pacientes estarían en riesgo de presentar RAM cutáneas severas y, con ello, tomar decisiones. Una de estas decisiones por ejemplo, podría ser la de incluir las pruebas de genotipado en el cuadro básico.

FARMACOGENÉTICA Y RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD

Muy brevemente conviene también mencionar que las correlaciones estructura química-toxicidad son posibles de determinar con la información que actualmente se tiene en las bases de datos de Farmacovigilancia. El espectro de reacciones cutáneas severas SJS/TEN es causado por varios fármacos como la carbamazepina, la fenitoína, fosfenitoína, oxcarbazepina, el profármaco acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, en asociación con el genotipo HLA-B*15:02. Todos estos

principios activos contienen un anillo aromático en su estructura. Lo anterior apunta a la necesidad de incorporar en los algoritmos de análisis, de los estudios de asociación genética, a los diferentes elementos de la estructura química. Asimismo, el desarrollo de nuevas moléculas deberá evaluar la presencia de ciertos grupos funcionales químicos e incluirlos en los análisis de riesgos desde las fases de investigación *in silico* y preclínicas.

Actualmente existen métodos para detectar señales de RAM en bases de datos de Farmacovigilancia, analizando la similaridad estructural de los fármacos sospechosos reportados para una determinada RAM y comparando sus farmacóforos^{39, 40}. En este tipo de estudios que abordan la química medicinal y la farmacología sistémica o molecular para encontrar métodos predictivos de RAM ya también se han incluido análisis genómicos para la búsqueda de nuevas interacciones de los fármacos con proteínas y enzimas⁴¹. En esta misma línea, será muy probable contar en el futuro cercano con una herramienta de análisis predictivo integral que aborde también datos farmacogenéticos y que optimice las correlaciones entre determinadas estructuras o grupos químicos presentes en los fármacos, así como su riesgo de causar RAM en pacientes con genotipos específicos.

ALGORITMOS DE DOSIFICACIÓN CON BASE EN GENOTIPOS: EL CASO DE LOS ANTICOAGULANTES

Los anticoagulantes orales son fármacos con amplia variabilidad interindividual y con margen de seguridad estrecho. La elección del régimen de dosificación para cada paciente es un proceso complejo que requiere de constantes ajustes y estricto monitoreo de la relación efectividad/seguridad.

Un estudio en un grupo de 235 pacientes ambulatorios del Instituto de Cardiología de Varsovia en Polonia, que recibían acenocumarol para el tratamiento de válvula cardiaca artificial y/o fibrilación atrial, permitió que el grupo de Wolkanin-Bartnik y colaboradores⁴² desarrollara y validara un algoritmo que involucra factores tanto clínicos

como genéticos para el cálculo preciso de la dosis de acenocumarol, mejorando con ello la eficacia y la seguridad del tratamiento en la gran mayoría de los pacientes. Los polimorfismos en las enzimas CYP2C9 y VKORC1, la edad, un aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min, la masa corporal y la ingesta diaria de vitamina K fueron las variables que explicaron casi el 50% de la variabilidad en la dosis requerida de acenocumarol (tabla 5.4).

$$3.268 + 1.477 (\text{VKORC1 G/G}) + 0.476 (\text{VKORC1 G/A}) + 0.451 (\text{CYP2C9 } ^*1/^*1) - 0.043 \times \text{edad (años)} \\ + 0.0169 \times \text{masa corporal (kg)}$$

Tabla 5.4. Algoritmo para el cálculo de la dosis diaria de acenocumarol en mg/día²²

(Al respecto también, un excelente sitio Web y herramienta que se ha desarrollado y actualiza constantemente es: www.warfarindosing.org. Su uso es gratuito tanto para profesionales de la salud como para investigadores participantes en estudios clínicos que involucren warfarina. La herramienta se ha validado con más de 1000 pacientes y es capaz de predecir el 53% de la variabilidad en la dosis requerida de warfarina. Este porcentaje de precisión puede mejorarse después de la tercera a cuarta dosis del fármaco que es cuando ya se cuenta con un valor más preciso de la relación normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés) del paciente).

Los factores clínicos que se consideran en WarfarinDosing.Org (versión 2.43) son: edad, género, etnicidad, raza, peso, altura, tabaquismo, enfermedad hepática existente, indicación de uso de la warfarina, INR de base, INR que se desea alcanzar, si el paciente toma algún fármaco del grupo de las estatinas, si está en terapia con amiodarona y en qué dosis, si está tomando algún fármaco del grupo de los azoles, y si está en terapia con cotrimoxazol (trimetoprima con sulfametoxazol). Entre los biomarcadores genéticos se encuentran: VKORC1-1639/3673, CYP4F2 V433M, GGCX rs11676382, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*6, CYP2C9*6.

El algoritmo de dosificación farmacogenético de warfarina utilizado en warfarindosing.org fue desarrollado por el Consorcio Inter-

nacional de Farmacogenética de Warfarina (IWPC, por sus siglas en inglés) y se describe con la fórmula de la tabla 5.5.

$$\begin{aligned} \text{Raíz cuadrada de la dosis semanal de warfarina} = & 5.6044 - 0.2614 (\text{edad en décadas}) + 0.0087 \\ & (\text{altura en cm}) + 0.0128 (\text{peso en kg}) - 0.8677 (\text{VKORC1 A/G}) - 1.6974 (\text{VKORC1 A/A}) - 0.4854 \\ & (\text{genotipo de VKORC1 desconocido}) - 0.5211 (\text{CYP2C9}^*1/^*2) - 0.9357 (\text{CYP2C9}^*1/^*3) - 1.0616 \\ & (\text{CYP2C9}^*2/^*2) - 1.9206 (\text{CYP2C9}^*2/^*3) - 2.3312 (\text{CYP2C9}^*3/^*3) - 0.2188 (\text{genotipo de CYP2C9} \\ & \text{desconocido}) - 0.1092 (\text{raza asiática}) - 0.2760 (\text{raza negra o afroamericana}) - 0.1032 (\text{mezcla} \\ & \text{de razas o raza desconocida}) + 1.1816 (\text{en tratamiento con inductores enzimáticos como car-} \\ & \text{bamazepina, fenitoína, rifampina o rifampicina}) - 0.5503 (\text{en tratamiento con amiodarona}) \end{aligned}$$

Tabla 5.5. Fórmula para calcular la dosis semanal necesaria de warfarina de acuerdo a las variables validadas como determinantes en su eficacia y seguridad⁴³.

En la ecuación de la tabla 8.5, la edad tiene un valor de 1 si es entre 10 y 19 años, 2 si es entre 20 y 29 años y así sucesivamente. Los valores que deben asignarse a los diferentes genotipos son: 1 si el paciente es heterocigoto para VKORC1 G/A, de lo contrario cero; 1 si el paciente es homocigoto para VKORC1 A/A, de lo contrario cero; 1 si el genotipo del paciente es CYP2C9 *1/*3, de lo contrario cero; y 1 si el paciente es homocigoto para el alelo CYP2C9*2 (es decir, es CYP2C9*2/*2), o de lo contrario se otorga valor de cero. A las razas y a los medicamentos concomitantes se les da un valor de 1 si corresponden con lo indicado en la fórmula, o bien, si no es así, se les asigna valor de cero.

Aún con estas herramientas actuales, prevalece la incertidumbre sobre aproximadamente el 50% de la variabilidad en la dosis requerida por los pacientes. Esto nos habla de la necesidad de continuar la búsqueda de biomarcadores clínicos y genéticos adicionales que incrementen la certidumbre en la predicción de regímenes farmacoterapéuticos individualizados a través del diseño de algoritmos de dosificación más precisos.

En 2012, Biss y colaboradores publicaron un algoritmo farmacogenético para la dosificación de warfarina en niños⁴⁴. Al aplicar el algoritmo de la IWPC en su cohorte de 120 niños, encontraron una sobreestimación consistente en la dosis diaria de warfarina calculada. Por lo tanto, desarrollaron un algoritmo pediátrico donde la altura del pa-

ciente, la indicación y los genotipos de VKORC1, CYP2C9*2 y CYP2C9*3, demostraron ser las variables mejor correlacionadas con la variabilidad de la dosis requerida de warfarina en niños.

En 2014, Shaw y su equipo publicaron un algoritmo optimizado a partir de una cohorte de 93 niños con una edad media de 4.8 años⁴⁵. En este estudio, el 76.3% de la variabilidad en la dosis de warfarina pudo explicarse con base en el peso, la indicación y los genotipos del paciente (VKORC1-1639G/A y CYP2C9*2/*3; los genotipos sólo contribuyeron con un 21.1% de la variabilidad) (tabla 8.6).

$$\text{Raíz cuadrada de la dosis diaria (mg)} = 1.711 + 0.014 (\text{peso, kg}) - 0.257 (\text{número de variantes alélicas de VKORC1}) - 0.127 (\text{número de alelos de CYP2C9*2}) - 0.463 (\text{número de alelos de CYP2C9*3}) - 0.161 (\text{indicación}).$$

Tabla 5.6. Fórmula para calcular la dosis diaria de warfarina en niños⁴⁵.

En el estudio se escogieron doce genes a investigar según lo reportado en publicaciones previas: VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, CYP2C18, EPHX1, CALU, GGCX, PROC, APOE, POR, F2 Y A2M; en total, 79 SNP fueron investigados. Las indicaciones de uso de warfarina predominantes fueron procedimiento de Fontan, válvula cardiaca mecánica y tromboembolismo venoso/tromboembolia pulmonar, entre otros menos frecuentes. Sin embargo, el uso de warfarina en el procedimiento de Fontan fue la indicación que mayor asociación presentó con la variabilidad en la dosis del fármaco. Es por ello que en el algoritmo desarrollado, la indicación se toma con un valor de 1 si se trata de procedimiento de Fontan, o con valor de cero si se trata de cualquier otra indicación (tabla 8.6). Adicionalmente en este trabajo se investigó el efecto de otras posibles variables como la ancestría del paciente, la indicación y el uso concomitante de fármacos potenciadores (amiodarona, claritromicina, fluoxetina, propafenona, propranolol, ranitidina, y co-trimoxazol) o atenuantes (omeprazol, fenobarbital, prednisona y multivitamínicos con vitamina K) del efecto de warfarina.

En el caso de la warfarina en particular, por su alto riesgo de causar reacciones adversas severas como sangrado mayor (hemorragias fatales o que requieren hospitalización, transfusión, intervención an-

giográfica o cirugía) y tromboembolismo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o apoplejía embólica), el cálculo de las dosis es crítico para lograr un control adecuado de la anticoagulación y, por lo tanto, la seguridad del tratamiento. De ahí que la farmacogenética se vislumbra como una herramienta muy útil para optimizar la farmacoterapia aún a pesar de que todavía no se ha demostrado una superioridad de la dosificación basada en algoritmos que contemplan el genotipo del paciente además de todas las variables clínicas reconocidas como importantes en el tratamiento con warfarina⁴⁶.

CONSIDERACIONES FINALES

La seguridad de los medicamentos es reconocida como la primera aplicación práctica de la farmacogenómica. Actualmente, tanto de manera prospectiva como retrospectiva es posible realizar análisis de la variabilidad genómica en todas y cada una de las fases del desarrollo de un nuevo medicamento. En la investigación clínica cada vez se conducen más estudios que involucran farmacogenética. Podemos hacer la prueba y visitar la base de datos que concentra y registra los casi 200 mil estudios clínicos que se están llevando a cabo en este momento en todo el mundo (<http://ClinicalTrials.gov>). Si usamos los criterios de búsqueda «pharmacogenetic» o «pharmacogenomic» la base de datos arroja más de 800 estudios clínicos. La Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU., ha contribuido con estos números a través de la publicación de guías dirigidas a la industria farmacéutica para facilitar el progreso científico en materia de farmacogenómica y guiar a las empresas, tanto en la incorporación de datos farmacogenéticos en los estudios precomercialización de un nuevo medicamento en fase de investigación⁴⁷, como en el desarrollo y registro de nuevas pruebas diagnósticas genéticas y farmacogenéticas⁴⁸. En varios foros se ha anunciado que en México ya se está preparando una Norma Oficial Mexicana en materia de farmacogenómica aunque todavía no se ha publicado ningún borrador preliminar. Este documento cuando se publique, revolucionará sin duda la atención sanitaria así como la investigación biomédica y farmacéutica. Además se convertirá en un

motor que impulsará la realización de más investigaciones farmacogenéticas en población mexicana promoviendo la medicina personalizada en México.

Actualmente se aplica la selección farmacogenética de voluntarios en los estudios de bioequivalencia. Se han comenzado a publicar trabajos donde los parámetros farmacocinéticos calculados en estudios de bioequivalencia ($AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$) se ven influidos significativamente por la presencia de polimorfismos genéticos en los voluntarios participantes, resultando en una gran variabilidad interindividual⁴⁹. Recientemente un grupo de investigadores españoles demostró que el tamaño de muestra en estudios de bioequivalencia puede reducirse hasta en un 29% si se reclutan voluntarios con determinados genotipos para fármacos cuya farmacocinética está fuertemente influenciada por polimorfismos genéticos⁵⁰. En México ya -también- hay grupos demostrando que la selección de voluntarios con base en su genotipo puede optimizar los estudios de bioequivalencia pues sería posible reducir el número requerido de sujetos de estudio así como conferir mayor precisión y rigurosidad a los dictámenes de bioequivalencia⁵¹. Todo lo anterior tiene el potencial de contribuir en la optimización del perfil de seguridad de los medicamentos que se usan en México.

Son muchos los desafíos a los que se enfrenta el equipo de salud ante la medicina de precisión. Cuando se habla de pruebas farmacogenéticas para optimizar la farmacoterapia lo primero que viene a la mente es lo costosas que pueden resultar dichas pruebas, sin embargo no siempre nos preguntamos cuánto cuesta la ineficacia terapéutica o cuánto cuesta una RAM, para hacer estudios comparativos y verdaderamente hablar de costo-efectividad. En un futuro no muy lejano, si se le pudo haber prevenido una RAM severa a un paciente con una prueba farmacogenética previa al inicio de su tratamiento y no se hizo, se habrá cometido un error de medicación y se habrá puesto en riesgo innecesario al paciente. De igual forma, si se obtuvo el perfil farmacogenético del paciente antes de su hospitalización, en otra institución de salud o en algún punto previo de transición en su cuidado, y esta información no se conoce o informa, y por lo tanto no se emplea en la

selección de la farmacoterapia del paciente, se habrá incurrido en un error de conciliación de la medicación. Para prevenir estos riesgos se pueden implementar estrategias como la Medication Safety Code Initiative (<http://safety-code.org/>). Este proyecto propone la emisión de los resultados de pruebas farmacogenéticas en forma de códigos bi-dimensionales impresos en tarjetas de bolsillo que el paciente puede portar consigo de manera totalmente confidencial y que traerá disponibles cada vez que requiera atención médica. Dichos códigos pueden ser leídos con cualquier teléfono celular o dispositivo móvil que decodifique toda la información necesaria para guiar la toma de decisiones clínicas con respecto al genotipo del paciente. Asimismo, si se cuenta con expedientes clínicos electrónicos, estos códigos pueden decodificarse y transferir la información a ellos.

En conclusión, los grandes y rápidos avances que ha tenido la farmacogenómica en los últimos 15 años nos invitan no sólo a encontrar nuevas y mejores formas de hacer Farmacovigilancia; sino a descubrir nuevas formas de ejercer la medicina, de hacer e interpretar el diagnóstico, de conducir la investigación clínica, de hacer atención farmacéutica y de promover el acceso equitativo y el uso racional de los medicamentos.

REFERENCIAS

1. Johnson, J., Gong, L., Whirl, M., Gage, B.F., Scott, S.A. y Stein, C.M. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clin. Pharmacol Ther.* 90 (4), 625-629.
2. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genome-wide study. *N Engl J Med.* 2008; 359 (8): 789-99. doi: 10.1056/NEJMoa0801936
3. Génin, E., Schumacher, M., Roujeau, J.C., Naldi, L., Liss, Y. y Kazma, R. (2011). Genome-wide association study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 6: 52.
4. Roden, D.M., Altman, R.B., Benowitz, N.L., Flockhart, D.A., Giacomini, K.M. y Johnson, J.A. (2006). Pharmacogenetics Research Network; Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities. *Ann Intern. Med.* 145 (10), 749-757.
5. Amstutz, U., Ross, C., Castro, L., Rieder, M., Shear, N., Hayden, M. y Carleton, B. (2013). HLA-A*3101 and HLA-B*1502 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin. Pharmacol Ther.*
6. Del Pozzo, B.R., Lazo, A., Carleton, B., Castro, L.I. y Rieder, M.J. (2011). A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 18 (1), e121-e133.
7. Castro, L.I., Ghannadan, R., Rieder, M., Dahlke, E., Hayden, M. y Carleton, B. (2011). For the GATC Surveillance Consortium. Cutaneous adverse drug reactions in children. An analysis of reports from the Genotype-specific Approaches to Therapy in Childhood (GATC) network. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 18 (1), e106-e120.
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE Versión 4.03. (2010) Bethesda, MD: NCI. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
9. Zdanowicz, M.M. (2010). Concepts in Pharmacogenomics. Bethesda, MD: *American Society of Health-System Pharmacists.* 414.

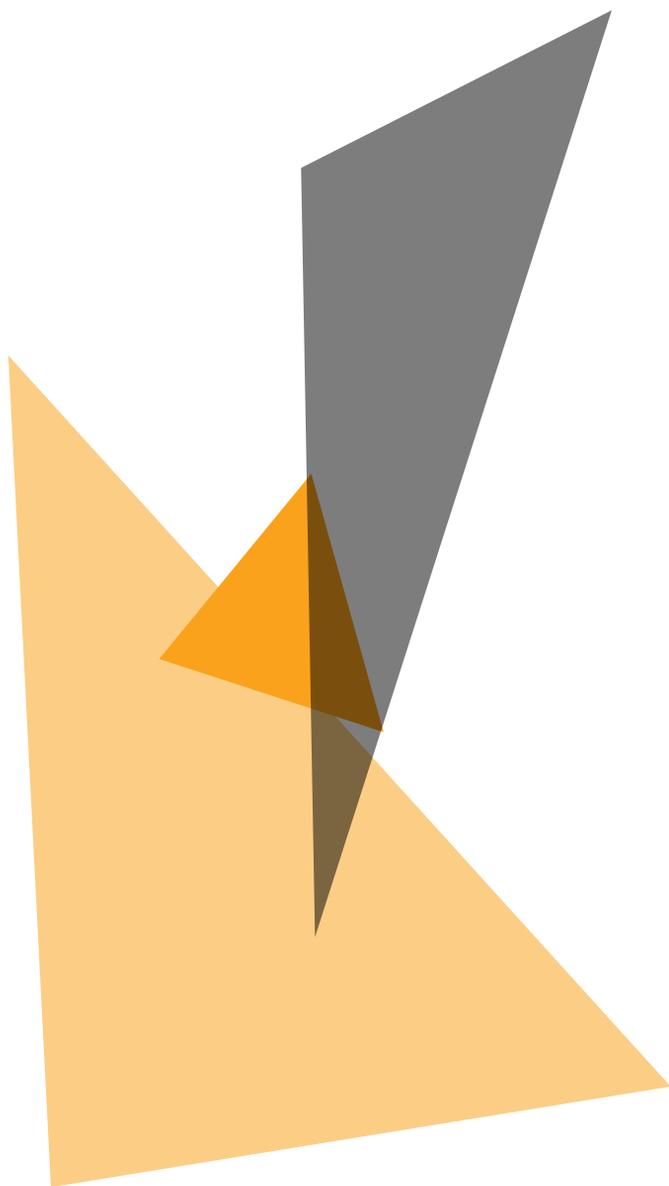
10. Allen, W.L., Johnson, J.A., Knoell, D.L., Kolesar, J.M., McLnerney, J.D., McLeod, H.L., Spencer, H.T. y Tami, J.A. (2004). *Pharmacogenomics: Applications to Patient Care*. Kansas City: American College of Clinical Pharmacy.
11. Robarge, J.D., Li, L., Desta, Z., Nguyen, A. y Flockhart, D.A. (2007). The star-allele nomenclature: retooling for translational genomics. *Clin. Pharmacol Ther.* 82 (3), 244-8.
12. Instituto Nacional de Medicina Genómica. México: INMEGEN. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.inmegen.gob.mx/es/divulgacion/glosario-de-terminos/>
13. Ross, C.J.D, Visscher, H., Rassekh, S.R., Castro, L.I., Shereck, E., Carleton, B. y Hayden, M.R. (2011). Pharmacogenomics of serious adverse drug reactions in pediatric oncology. *J Popul Ther Clin. Pharmacol.* 18 (1), e134-e151.
14. Ross, C.J., Katzov, H., Dubé, M.P., Brooks, B., Rassekh, S.R. y Barhdadi, A. (2009). Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet.* 41 (12), 1345-9.
15. Castelán, O.D., Jiménez, R., Rodríguez, F., Fierro, M., Vázquez, B.E. y Medina, A. (2014). Hearing loss in Mexican children treated with cisplatin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 78 (9), 1456-60.
16. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE Versión 4.03. (2010). Bethesda, MD: NCI. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
17. Shaw, K., Amstutz, U., Castro, L., Loo, T.T., Ross, C.J., Ito, S., Rieder, M.J., Maher, M., MacLeod, S., Koren, G., Hayden, M.R. y Carleton, B.C. (2013). Pharmacogenomic investigation of adverse drug reactions (ADRs): the ADR prioritization tool, APT. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 20 (2), e110-e127.
18. Madadi, P., Amstutz, U., Rieder, M., Ito, S., Fung, V. y Hwang, S. (2013). Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. *See comment in PubMed Commons below/ Popul Ther Clin Pharmacol.* 20 (3), e369-96.

19. Whirl, M., McDonagh, E.M., Hebert, J.M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C.F., Altman, R.B. y Klein, T.E. (2012). Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin. Pharmacol Ther.* 92 (4), 414-417.
20. Pussegoda, K., Ross, C.J., Visscher, H., Yazdanpanah, M., Brooks, B. y Rassekh, S.R. (2013). CPNDS Consortium. Replication of TPMT and ABCC3 genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in children. *Clin. Pharmacol Ther.* 94 (2), 243-251.
21. Grice, G.R., Seaton, T.L., Woodland, A.M. y McLeod, H.L. (2006). Defining the opportunity for pharmacogenetic intervention in primary care. *Pharmacogenomics.* 7, 61-65.
22. Swen, J.J., Van der Straaten, T., Wessels, J.A., Bouvy, M.L., Vlassak, E.E., Assendelft, W.J. y Guchelaar, H.J. (2012). Feasibility of pharmacy-initiated pharmacogenetic screening for CYP2D6 and CYP2C19. *Eur J Clin Pharmacol.* 68 (4), 363-70.
23. Crews, K.R., Cross, S.J., McCormick, J.N., Baker, D.K., Molinelli, A.R., Mullins, R., Relling, M.V. y Hoffman, J.M. (2011). Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service. *Am J Health Syst Pharm.* 68 (2), 143-50.
24. Mills, R., Haga, S.B. (2013). Clinical delivery of pharmacogenetic testing services: a proposed partnership between genetic counselors and pharmacists. *Pharmacogenomics.* 14 (8), 957-68.
25. O'Connor, S.K., Ferreri, S.P., Michaels, N.M., Greco, A.J., Viera, A.J., Faruki, H., McLeod, H.L. y Roederer, M.W. (2012). Exploratory planning and implementation of a pilot pharmacogenetic program in a community pharmacy. *Pharmacogenomics.* 13 (8), 955-962.
26. Owusu, A., Weitzel, K.W., Hatton, R.C., Staley, B.J., Ashton, J., Cooper, R.M. y Johnson, J.A. (2014). Emerging roles for pharmacists in clinical implementation of pharmacogenomics. *Pharmacotherapy.* 34 (10), 1102-12.
27. Caudle, K.E., Klein, T.E., Hoffman, J.M., Müller, D.J., Whirl, M. y Gong, L. (2014). Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. *Curr Drug Metab.* 15, 209-217.
28. Pharmgkb.org. Dosing Guidelines-CPIC. Stanford, CA: PharmGKB. En línea. Consultado el 15 de julio de 2015. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do?source=CPIC>

29. Muir, A.J., Gong, L., Johnson, S.G., Lee, M.T.M., Williams, M.S., Klein, T.E., Caudle, K.E. y Nelson, D.R. (2014). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for IFNL3 (IL28B) Genotype and PEG Interferon- α -Based Regimens. *Clin Pharmacol Ther.* 95 (2), 141-146.
30. Martin, M.A., Hoffman, J.M., Freimuth, R.R., Klein, T.E., Dong, B.J. y Pirmohamed, M. (2014). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 supplement. *Clin Pharmacol Ther.* 95 (5), 499-500.
31. Martin, M.A., Klein, T.E., Dong, B.J., Pirmohamed, M., Haas, D.W. y Kroetz, D.L. (2012). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 91 (4), 734-8.
32. Sánchez, F., Villegas, B., Jaramillo, K., Silva, I., Fernández, J.C., Jiménez, G. y Carnevale, A. (2011). Association of the genetic marker for abacavir hypersensitivity HLA-B*5701 with HCP5 rs2395029 in Mexican Mestizos. *Pharmacogenomics.* 12 (6), 809-14.
33. Leal, C.A., Mendoza, F., Rivas, F., Rodríguez, S. y Portilla, E. (2005). HLA-A and HLA-B allele frequencies in a mestizo population from Guadaluajara, México, determined by sequence-based typing. *Tissue antigens.* 66 (6), 666-73.
34. Hollenbach, J.A., Thomson, G., Cao, K., Fernández, M., Erlich, H.A. y Bugawan, T.L. (2001). HLA diversity, differentiation, and haplotype evolution in Mesoamerican natives. *Hum Immunol.* 62 (4), 378-390.
35. Klitz, W., Gragert, L., Maiers, M., Tu, B., Lazaro, A. y Yang, R. (2009). Four-locus high-resolution HLA typing in a sample of Mexican Americans. *Tissue antigens.* 74 (6), 508-13.
36. Hershfield, M.S., Callaghan, J.T., Tassaneeyakul, W., Mushiroda, T., Thorn, C.F., Klein, T.E. y Lee, M.T. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Human Leukocyte Antigen-B Genotype and Allopurinol Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 93 (2), 153-158.
37. Secretaría de Salud de México (SSA). (2009). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia oportuna de hiperuricemia y gota. Catálogo maestro de guías de práctica clínica.* México: Secretaría de Salud.

38. Lin, C.H., Chen, J.K., Ko, T.M., Wei, C.Y., Wu, J.Y. y Chung, W.H. (2015). Immunologic basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B*58:01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction. *J Allergy Clin Immunol.* 135 (4), 1063-5.
39. Scheiber, J., Jenkins, J.L., Sukuru, S.C., Bender, A., Mikhailov, D., Milik, M., et al. Mapping adverse drug reactions in chemical space. *J Med Chem.* 2009; 52(9): 3103-7. doi: 10.1021/jm801546k.
40. Vilar, S., Tatonetti, N.P., Hripcsak, G. (2015). 3D Pharmacophoric Similarity improves Multi Adverse Drug Event Identification in Pharmacovigilance. *Sci Rep.* 5: 8809.
41. Huang, L.C., Wu, X. y Chen, J.Y. (2011). Predicting adverse side effects of drugs. *BMC Genomics.* 12, S11.
42. Wolkanin, J., Pogorzelska, H., Szperl, M., Bartnik, A., Koziarek, J. y Bilinska, Z.T. (2013). Impact of genetic and clinical factors on dose requirements and quality of anticoagulation therapy in Polish patients receiving acenocoumarol: dose calculation algorithm. *Pharmacogenet Genomics.* 23 (11), 611-618.
43. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. (2009). Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 360, 753-64.
44. Biss, T.T., Avery, P.J., Brandão, L.R., Chalmers, E.A., Williams, M.D., Granger, J.D., Leathart, J.B., Hanley, J.P., Daly, A.K. y Kamali, F. (2012). VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children. *Blood.* 119 (3), 868-73.
45. Shaw, K., Amstutz, U., Hildebrand, C., Rassekh, S.R., Hosking, M., Neville, K., Leeder, J.S., Hayden, M.R., Ross, C.J. y Carleton, B.C. (2014). VKORC1 and CYP2C9 genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children. *Pediatr Blood Cancer.* 61 (6), 1055-62.
46. Kimmel, S.E., French, B. y Kasner, S.E. (2013). A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 369, 2283-93.
47. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). (2005). Pharmacogenomic data submissions. Guidance for industry. Rockville, MD.

48. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). (2007). Guidance on Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. Rockville, MD.
49. Peiró, A.M., Novalbos, J., Zapater, P., Moreu, R., López, R., Rodríguez, V., Abad, F., y Horga, J.F. (2009). Pharmacogenetic relevance of the CYP2C9*3 allele in a tenoxicam bioequivalence study performed on Spaniards. *Pharmacol Res.* 59 (1), 62-68.
50. González, N., Abad, F., Carcas, A., Dorado, P., Peñas, E., Estévez, F. y Llerena, A. (2013). Use of pharmacogenetics in bioequivalence studies to reduce sample size: an example with mirtazapine and CYP2D6. *Pharmacogenomics J.* 13 (5), 452-455.
51. Garcés, J., Ruiz, A., Estrada, L., Reyes, V., Vázquez, R., Guzmán, O., Coutiño, R., Acosta, L. y Cedillo, B. (2014). Pharmacogenetic selection of volunteers increases stringency of bioequivalence studies; the case of clopidogrel. *Indian J Pharm Sci.* 76 (4), 281-6.



SEMBLANZA DE AUTORES

► Isis Beatriz Bermúdez Camps

Doctora en Ciencias Farmacéuticas por la Universidad de La Habana, Cuba. Cuenta con un Master en Toxicología Experimental por la Universidad de La Habana y es licenciada en Ciencias Farmacéuticas por la Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Actualmente es profesor-investigador titular de tiempo completo nivel B en el Área Académica de Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. Es miembro de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos, de la Sociedad Cubana de Farmacia y de la Sociedad Cubana de Farmacología y Terapéutica, también de la IUPHA (Internacional of Basic and Clinical Pharmacology). Cuenta con numerosos premios como el Premio Anual de Salud Nacional (Cuba, 2014) y el Premio Provincial de la Academia de Ciencias de Cuba (2014).

► Lucila Isabel Castro Pastrana

Doctora en Ciencias Naturales con especialidad en Química Farmacéutica por la Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Alemania. Cuenta con la licenciatura en Químico Farmacobiología, con especialidad en Farmacia por la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP), y con dos estancias posdoctorales, una en Bioquímica Enzimática por la Universidad de Durham, Inglaterra, y otra en Farmacovigilancia y Farmacogenómica por la Universidad de British Columbia, Vancouver, Canadá. Actualmente es directora del Departamento de Investigación y Posgrado en la UDLAP, así como profesora de tiempo completo en la Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas. De igual forma es profesora invitada en el Curso Avanzado en Administración de Estudios Clínicos en Latinoamérica de la Universidad de California, San Diego. Expresidenta de la Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital (AMFH) y miembro del Comité Editorial de la *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.

► **Ivette Reyes Hernández**

Doctora en Ciencias Farmacéuticas por la Universidad de La Habana, Cuba. Cuenta con un Master en Farmacología Experimental por la Universidad de La Habana y es Licenciada en Ciencias Farmacéuticas por la Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Actualmente es profesor-investigador titular de tiempo completo nivel B en el Área Académica de Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. Cuenta con numerosos premios como el Premio Anual de Salud Nacional (Cuba, 2014) y el Premio Provincial de la Academia de Ciencias de Cuba (2014). De igual forma es miembro de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos, de la Sociedad Cubana de Farmacia y de la Sociedad Cubana de Farmacología y Terapéutica, así como miembro de la IUPHA (Internacional of Basic and Clinical Pharmacology).

► **Silvia Guadalupe Salas Rojas**

Doctora en Ciencias de la Salud con especialidad en Farmacovigilancia por la Universidad Autónoma de Baja California (UABC), Tijuana, México. Cuenta con una maestría en Ciencias Químicas, con especialidad en Biofarmacia, y con la licenciatura en Químico Farmacobiólogo, en área de Servicios Farmacéuticos, ambas otorgadas por la uabc. Actualmente es líder del manejo y uso de medicamentos e integrante del Comité de Farmacia y Terapéutica, Farmacovigilancia y del Equipo de Calidad y Seguridad del paciente, en el Hospital General Regional no. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, B.C. Cuenta con experiencia en Farmacia Hospitalaria, Clínica, Farmacovigilancia y en la implementación del «Modelo de gestión para la atención en salud con calidad y seguridad de acuerdo a los estándares emitidos por el Consejo de Salubridad General», en el Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C. También es árbitro de la *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.

► **Alberto Fabián Soto Calderón**

Licenciado en Químico Farmacobiólogo, con especialidad en farmacia hospitalaria y farmacia clínica por la Universidad Autónoma de Baja

California (UABC), Tijuana, México. Actualmente trabaja en CAPASITS TIJUANA, ISESALUD en la realización de pruebas rápidas para pacientes con HIV. Experiencia en la producción de inyectables, pellets, cremas y cápsulas en Harbor Compounding México. Cuenta con experiencia en Farmacia Hospitalaria y Clínica en los Hospitales General Rosarito e ISSSTECALI Tijuana y experiencia en proceso de idoneidad de acuerdo a los estándares de calidad del Consejo de Salubridad General, Hospital General Regional no. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, B.C.

► **Montserrat Vallejo Dennis**

Licenciada en Ciencias Farmacéuticas por la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Se encuentra cursando la maestría en Administración de Sistemas de Calidad en la Universidad del Valle de México campus Villahermosa, Tabasco. Se ha desempeñado en instituciones como el Centro de Investigación Farmacológica y Biotecnológica (CIF-BIOTEC) del Hospital Médica Sur, el Hospital ISSSTEP de Puebla, los Laboratorios Clínicos de Puebla de Bioequivalencia, Farmacentro y el Hospital General PEMEX de Nanchital, Veracruz, donde actualmente labora. Cuenta con experiencia como responsable de farmacias, farmacéutico clínico en hospitales y como coordinadora de aseguramiento de la calidad en investigación clínica (estudios de fases y bioequivalencia).

COLABORADORA

► **Blanca Licia Torres García**

Estudiante de 5° semestre de la Licenciatura en Bioquímica Clínica de la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Miembro del Programa de Estudiantes de Honores UDLAP desde 2014 en el proyecto de investigación «Implementación de los servicios de atención farmacéutica en instituciones y dependencias de salud de Puebla y Cholula».

EDITORIAL UDLAP

Izraim Marrufo Fernández

Director

Rosa Quintanilla Martínez

Jefa editorial

Angélica González Flores

Guillermo Pelayo Olmos

Coordinadores de diseño

Andrea Garza Carbajal

Aldo Chiquini Zamora

Coordinadores de corrección

Carolina Tepetla Briones

Coordinadora administrativa

Andrea Monserrat Flores Santaella

Coordinadora de pre prensa

Guadalupe Salinas Martínez

Coordinadora de producción

José de Jesús López Castillo

José Enrique Ortega Oliver

Impresores

María del Rosario Montiel Sánchez

Encuadernadora



FARMACOVIGILANCIA

LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL SIGLO XXI

fue preparado por el Departamento de Publicaciones de la Universidad de las Américas Puebla para su publicación electrónica en noviembre de 2019.

En su diseño se empleó la tipografía Udlap Sans.

La importancia de la vigilancia en los medicamentos ha resultado un tema ausente en México. Todas las implicaciones que éstos tienen, tanto en la persona, como en lugares menos esperados, como las aguas de nuestros ríos, resultan alarmantes: si existe un abuso en ciertos medicamentos o descuido, las consecuencias no sólo tienden a ser reacciones alérgicas (en el menor de los casos), sino pueden desencadenar la muerte de los pacientes.

Vigilar la salud -entonces- resulta un tópico trascendental en una sociedad vinculada a la medicina farmacológica. Conocer y prestar atención a todo lo relacionado con la medicina, no debería estar ajeno a la sociedad: somos responsables del consumo desmedido de fármacos y del consumo desorientado, es decir, nos automedicamos sin considerar las posibles repercusiones.

The logo for UDLAP (Universidad del Estado de México) is displayed in a bold, orange, sans-serif font. A registered trademark symbol (®) is located at the bottom right of the letters 'P'.

ISBN 978-607-7690-39-9



9 786077 169039