



Instituto Nacional
de Salud Pública | 2012



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

**LABORATORIOS DE BIOLÓGICOS Y REACTIVOS
DE MÉXICO, S.A. DE C.V.**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE
CONCENTRACIÓN EN VACUNOLOGÍA**

**“Evaluación del Sistema de Farmacovigilancia
utilizado en México”**

ARTICULO DE REVISION

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE
CONCENTRACIÓN EN VACUNOLOGÍA**

P R E S E N T A:

QBP. ALMA ROSA GONZALEZ MONTIEL

Director de Tesis:

Dra. Maria Eugenia Jimenez Corona

Asesores:

Dr. Samuel Ponce de León Rosales

Dr. Juan Jose Morales Virgen

EVALUACION DEL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA UTILIZADO EN MEXICO

INTRODUCCION

En la historia de la humanidad se han presentado diversas enfermedades que han dejado un gran impacto en la población, tal preocupación ha originado el desarrollo tanto de medicamentos como de vacunas que han permitido proteger al hombre contra ciertas enfermedades, lográndose una notable disminución de la incidencia e incluso la erradicación de algunas enfermedades infecciosas.¹

Sin embargo pese a todas las ventajas que puede presentar un medicamento, cada día hay más evidencias de que las reacciones adversas de los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países las reacciones adversas figuran entre las 10 principales causas de mortalidad, lo cual puede ser derivado del medicamento y/o bien por la sensibilidad del individuo o por interacciones con otros medicamentos¹³ de ahí nace la necesidad de implementar una vigilancia del comportamiento de los medicamentos una vez que estos se comercializan.

En la historia de la medicina se han presentado y reportado diversos acontecimientos relacionados con el uso de medicamentos, que al convertirse en un problema de salud pública generaron gran interés, lo que promovió la creación de las agencias regulatorias y la vigilancia en el uso de medicamentos dando origen a lo que hoy conocemos como farmacovigilancia (FV), definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.^{10,11}

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, la cuantificación, la evaluación y la prevención de los posibles riesgos derivados del uso de medicamentos, una vez que han sido autorizados y comercializados. Por lo que es considerada una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes involucrados con el acceso a un medicamento: el fabricante, el titular del registro, la autoridad sanitaria reguladora, los profesionales sanitarios, los pacientes y sus familiares.

En materia de salud cada país ha establecido sus propias políticas de protección a la salud, en México dichas políticas están plasmadas en el artículo 4º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en donde se establece el derecho a la protección de la Salud y para su cumplimiento cuenta con entidades y comisiones a las cuales les ha encargado la protección y evaluación de riesgos para la salud, basando sus preceptos en la Ley General para la Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud ^{2,3}, entre otras.

OBJETIVO

El presente trabajo es un Artículo de revisión que tiene como objetivo presentar un marco teórico de la Farmacovigilancia y la evaluación del sistema de Farmacovigilancia utilizado en México con principal enfoque a las vacunas, resaltando los puntos críticos.

ANTECEDENTES DE LA FARMACOVIGILANCIA.

La farmacovigilancia nace debido a los incidentes que se han presentado, originados por el uso de medicamentos, algunos de estos incidentes han sido considerados desastres como los descritos a continuación.

En 1847 se introduce el cloroformo como anestésico y en 1848, una niña de 15 años de Inglaterra que fue sometida a cirugía y anestesiada con cloroformo muere debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, la revista The Lancet creó una comisión invitando a la comunidad médica de Gran Bretaña a reportar las muertes relacionadas con el uso del cloroformo como anestésico. Hallazgos que fueron publicados en 1893 en la misma revista. El hecho anterior es considerado el predecesor del sistema de reporte espontáneo para una supuesta reacción adversa.

En 1906, fue aprobada en Estados Unidos la Federación Nacional de Drogas y Alimentos, estableciendo como requisito que las drogas cumplieran con requisitos como: ser puras y libres de contaminación, sin embargo no se establecían requisitos sobre su eficacia.

Entre los años 30's y 40's, considerada la "era de la terapéutica farmacológica" se introduce el uso de la penicilina y las sulfonamidas descubriendo la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos.

En 1937 en EUA, ocurrió el primer accidente grave asociado con un medicamento, la comercialización un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol causó más de 100 muertes, lo cual dio lugar a modificaciones legislativas, emitiéndose normas legales que permitieron supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución. A raíz de este episodio se creó la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés), la primera agencia reguladora de medicamentos en el mundo. Las mayores catástrofes se detectaban en relación al problema de la toxicidad de los medicamentos.

A principios de los 60's en Europa existía la llamada "revolución de los medicamentos" época en la que el uso de medicamentos se encontraba en pleno apogeo y se tenía amplia confianza en su uso para combatir las enfermedades. En Alemania, Gran Bretaña y Australia se presentó una epidemia de focomelia en hijos de madres que habían ingerido talidomida durante el embarazo, ocasionando

una malformación en el producto que se caracterizaba por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, las manos y los pies provenían directamente del torso. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos: infecciones virales, radiaciones, alimentos, etc., antes de identificar a la talidomida como el agente causa. Tal desastre dio una nueva percepción de los posibles riesgos por el uso de medicamentos.

En 1961, W. Lenz, en una reunión de la sociedad de pediatría en Hamburgo sugirió la existencia de asociación de la malformación en el producto, con el uso de la talidomina durante el embarazo. Se realizó un estudio de casos y controles; a consecuencia de este estudio en 1961 se retiró del mercado el medicamento en Alemania y sucesivamente después en otros países.

El evento histórico con la talidomida estimuló el desarrollo de sistemas de reportes espontáneo de farmacovigilancia, naciendo en el Reino Unido, en 1964 el sistema de reporte implementando el uso de la “Tarjeta Amarilla”, que es un formato color amarillo que contiene cuestionario para realizar la notificación de reportes espontáneos. Así mismo propicio la implementación de cambios en la legislación para regular los medicamentos:

- En el Reino Unido se implementó el Acta Medica, en 1968
- Europa se implementó la EC Directive 65/65.

En 1971, el Comité Dunlop, el predecesor del Comité de Seguridad de los Medicamentos del Reino Unido, estableció lineamientos sobre la seguridad de las drogas.

Indudablemente el “desastre de la talidomida”, como ha quedado acuñado ese trágico episodio para la historia, dejó consecuencias positivas:

- 1) Los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas más exhaustivas de toxicidad de los productos en modelos animales.

- 2) Los ensayos clínicos controlados fueron propugnados como una herramienta básica para que los medicamentos nuevos demostraran eficacia y seguridad.
- 3) Se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que dieron origen a la farmacovigilancia.

Es por ello que en 1959 en la Vigésima Asamblea Mundial de la Salud se acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos, sentando las bases del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud ⁹. Este programa dio inicio en 1968 como un programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de compilar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos, era un proyecto piloto en donde participaban 10 países que contaban con un sistema de notificación de reacciones adversas . En la actualidad son 106 países miembros oficiales y 34 países miembros asociados que participan oficialmente en este Programa.^{12,13,14,15} ,



Figura. 1: Niños afectados por la Talidomida durante su gestación en los años 50' en Alemania

Tabla 1.- Antecedentes históricos de la farmacovigilancia

ACCIDENTES CON MEDICAMENTOS

Año	Sustancia	Accidente	Evento	Resultado
1847 Inglaterra	cloroformo (anestésico)	Muerte de niño de 15 años	Lancet emite publicación dirigida a médicos solicitando reporte de muertes similares	en 1893 se publican resultados. Antecesor de REPORTE ESPONTANEO
1930-1940	Era terapéutica farmacológica Penicilinas y Sulfonamidas	Se observan algunos efectos adversos. Primer accidente grave	Se concluye que los medicamentos pueden causar eventos adversos	Se inicia la modificación legislativa
1937 EUA	Jarabes dietilenglicol y sulfonamidas / ungamentos con estalio	Mas de 100 muertes reportadas	Se emiten normas destinadas a verificar la seguridad de los medicamentos	Se crea la FDA primera agencia reguladora
1960 Alemania y otros países	Revolución de los medicamentos Talidomina	Epidemia de Focomelia	Se asocia a la Talidomina	Europa se establece el Reporte espontáneo de farmacovigilancia
1964 Reino Unido				Introducción tarjeta amarilla y la legislación para regular
1968 Europa				Establecen directivas 65/65

Actualmente, en todos los países fabricantes de medicamentos existen leyes que obligan a las empresas farmacéuticas o fabricantes de medicamentos a contar con autorización previa por parte de su autoridad reguladora para la comercialización de sus productos, para lo cual deben demostrar que los medicamentos han sido sometidos a pruebas de seguridad y tolerancia mediante estudios toxicológicos en animales en estudios preclínicos. Posteriormente haber sido probados en humanos sanos y enfermos para demostrar y garantizar su eficacia y seguridad o presencia de posibles efectos adversos a través de la conducción de ensayos clínicos, y continuar con la vigilancia en la etapa posterior a la-comercialización. Esta última etapa se lleva a cabo debido a que en algunos individuos pueden presentarse algunas reacciones no detectadas durante los ensayos clínicos fase I-III, siendo esta la etapa en donde el papel de la farmacovigilancia es fundamental,

permitiendo proporcionar información que puede incluso llevar al retiro de un producto del mercado.

Existen evidencias de que el metabolismo de los fármacos y otras sustancias químicas extrañas al organismo no siempre constituyen un proceso bioquímico inocuo, ya que al emplear cualquier medicamento para curar, o atenuar alguna enfermedad o diagnosticar una patología el usuario está expuesto al riesgo de sufrir una reacción adversa o no deseada a dicho medicamento, y esto depende en gran parte de la susceptibilidad del individuo.¹³

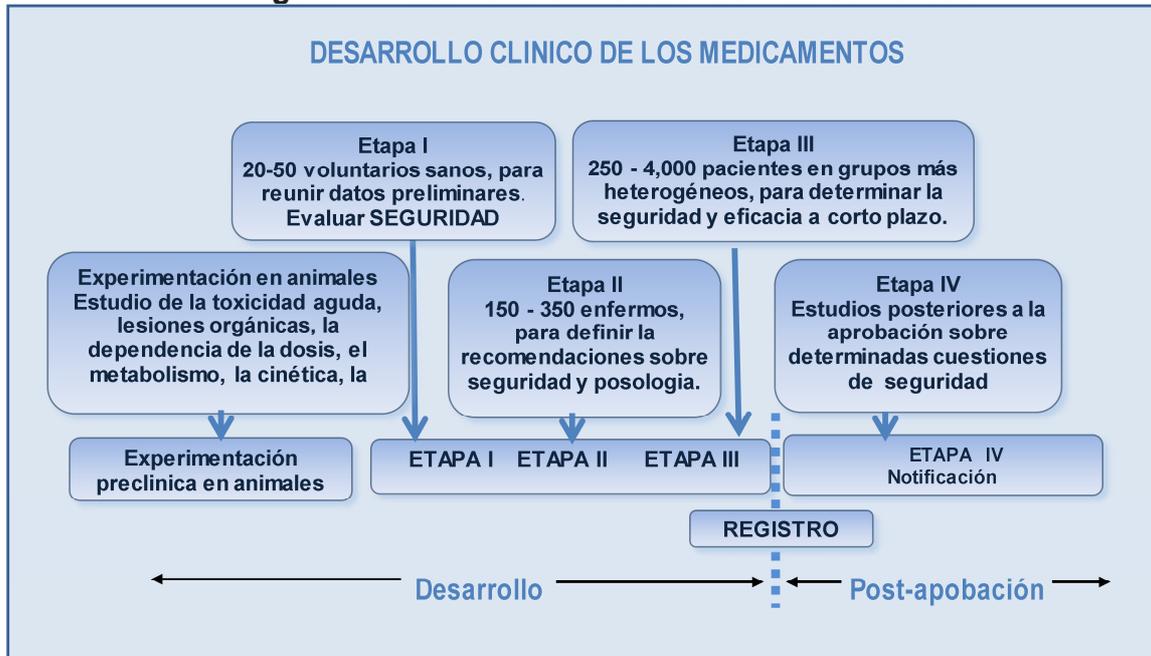
Recientemente diversos estudios de farmacogenética han demostrado la existencia de aproximadamente 12 millones de polimorfismos en los nucleótidos en el genoma humano, así como otros tipos de variaciones genéticas por lo cual algunos individuos pueden presentar reacciones extremas raras.¹⁵

Es importante destacar que los ensayos clínicos evalúan la eficacia y seguridad a corto plazo en un pequeño número de individuos que han sido preseleccionados cuidadosamente ya que el grupo de individuos en los que son probados es reducido, sujeto a criterios de exclusión, y rara vez supera los 500, por tal razón es necesario vigilar principalmente la seguridad que presentan en condiciones reales, una vez que está en uso, considerando a diferentes grupos de poblaciones, en los cuales se incluyen niños, ancianos y mujeres embarazadas. Un factor importante es la combinación de medicamentos, ya que se ha demostrado que los eventos adversos presentados por interacciones con alimentos, medicamentos y factores de riesgo son evidenciados varios años después de haber sido autorizada la comercialización del medicamento

En el campo de la evaluación clínica, la farmacología tiene una importancia y complejidad particular, ya que en este proceso resulta claro, que aún con una estrategia de evaluación clínica adecuada y bien establecida, el tiempo en el que se realizan los diferentes ensayos clínicos para el desarrollo de un nuevo producto es variable en función del tipo de medicamento que se está evaluando, pudiendo

incluso llegar a durar años, es importante considerar que el desarrollo de estudios clínicos obliga al cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).¹³

Figura 2: Desarrollo clínico de los medicamentos



La información de un fármaco reunida durante la fase de previa a la comercialización es incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas, las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos, en los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, existiendo claros criterios de exclusión las condiciones de uso difieren de las práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada, la información a menudo es incompleta o no se dispone de información sobre reacciones adversas graves ni de baja frecuencia, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos y mujeres embarazadas) , o con respecto a interacciones farmacológicas.

Existen diferencias en la organización y registro en el sistema de farmacovigilancia en cada país, así mismo también existen diferencias en las manifestaciones de las reacciones adversas que puedan presentarse por la administración de

medicamentos y vacunas, diferencias originadas por características propias del producto o medicamento^{12,13,21,22,23} tales como:

- La producción de los medicamentos o biológicos en sí.
- La distribución y el uso (dosis, disponibilidad, indicaciones).
- La genética, la dieta, las tradiciones de la población
- La calidad y composición (excipientes) de los productos.
- El uso de medicamentos no-ortodoxos (plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan solo o en combinación con otros medicamentos.

OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

Los objetivos de la farmacovigilancia de acuerdo a la OMS son:

(ref: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6166s/2.html#Js6166s.2>)

- 1) Mejorar la atención al usuario y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.

- 2) Mejorar la salud y seguridad en lo relativo al uso de medicamentos

- 3) Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad)

- 4) Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

REGULACION DE MEDICAMENTOS

El proceso de registro sanitario de los medicamentos se constituye en una garantía para la salud pública, certificando en cada caso la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos que son comercializados. Para lograr lo anterior, en México la autoridad sanitaria que es la Comisión de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), requiere el cumplimiento de las siguientes características.

- 1.- Materia Prima, especialmente el principio activo o fármaco, de acuerdo a la Norma.*
- 2.-Fabricación en Instalaciones adecuadas y debidamente autorizadas*
- 3.- Procedimiento de producción validado*
- 4.- Especificaciones de calidad farmacéutica.*
- 5.- Demostración de la Estabilidad*
- 6.- Comprobación con investigaciones necesarias de la eficacia terapéutica.*
- 7.- Constatación de la seguridad en relación con los beneficios esperados*
- 8.- Mantenimiento de las condiciones de calidad farmacéutica, eficacia y seguridad en un determinado tiempo para su comercialización.*

Para la obtención de la autorización de comercialización de producto se somete una solicitud de Registro Sanitario ante la autoridad reguladora nacional anexando el dossier que incluye la monografía, información de las características del producto, de su diseño, del proceso de investigación y desarrollo el cual consta de tres etapas. La primera relacionada con la caracterización del fármaco y la calidad farmacéutica, la segunda comprende la evaluación de la seguridad, mediante los estudios farmacológicos y toxicológicos que es realizada en animales y la tercera que incluye los estudios de seguridad y eficacia en seres humanos (Ensayos Clínicos, fase I-III), por lo que el dossier incluye información de la fórmula y composición, especificaciones de fármacos, aditivos, materiales de envase, métodos de producción y control, descripción del proceso de producción, validación de los procesos, demostrar el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación, evidencia de la seguridad, eficacia e inocuidad del producto obtenidas en los estudios preclínicos y ensayos clínicos fases I a III.

Todo con total apego a la Normatividad vigente que aplique en cada etapa del proceso, por lo que una vez que se ha obtenido el registro por parte de la autoridad reguladora nacional y el producto se comercializa, inicia la fase IV (farmacovigilancia) que corresponde a la etapa post-comercialización, la cual se centra en la detección de eventos adversos, algunos de los cuales no fueron observados previamente durante los estudios clínicos fase I-III, las interacciones con otras sustancias o medicamentos, presencia de enfermedades y/o condiciones coexistentes que no son probadas durante el ensayo clínico, mismas que son de baja incidencia <1/1000.^{10,13,15}

RESPONSABLES DE LA FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan un medicamento o vacuna, el titular de la autorización, la autoridad sanitaria reguladora, los profesionales sanitarios y los usuarios..^{10,11,12,13,14,18,19,20}

Es importante considerar que en el control de la seguridad de los medicamentos están involucrados varios actores como son: la Industria, las autoridades regulatorias nacionales e internacionales, la OMS, los centros de vigilancia, los profesionales de la salud, los consumidores, los medios de comunicación e instituciones internacionales,^{13,15,23}

Siendo los centros de Farmacovigilancia los corresponsables de la protección de la salud de los usuarios finales de vacunas ya que una de sus funciones es la detección oportuna de las manifestaciones inesperadas que alterarían el balance riesgo beneficio de la aplicación de un producto.^{13,14}

METODOS EN FARMACOVIGILANCIA

Los estudios de Farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases fármaco-epidemiológicas para una evaluación permanente de la relación riesgo/beneficio de los medicamentos consumidos por la población.

Las estrategias o métodos de mayor utilización para recolectar información sobre los eventos adversos son:

- **Sistemas de Notificación espontánea** de reacciones adversas (Vigilancia pasiva)

- **Sistemas de vigilancia intensiva** (Vigilancia activa)

- **Estudios Epidemiológicos:**
 - Reporte de casos
 - Estudios de cohortes
 - Estudios de casos y controles
 - Ensayos clínicos controlados.
 - Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados
 - Meta-análisis
 - Motorización de acontecimientos ligados a la prescripción
 - Estudios de morbilidad y mortalidad
 - Fusión de registros clínicos

Las reacciones inesperadas y perjudiciales por los medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos, son conocidas como REACCIONES ADVERSAS a los medicamentos (RAM) las cuales figuran entre las 10 principales causas de muerte y la mayoría pueden ser evitables, ya que pueden haberse presentado debido a:

- Diagnóstico erróneo
- Prescripción equivocada del medicamento
- Trastornos médicos, genéticos o alérgicos subyacentes que desencadenan una RAM
- Automedicación
- Incumplimiento del tratamiento
- Reacciones por interacción con otros medicamentos
- Uso de medicamentos de calidad inferior a lo indicado en la normatividad
- Uso de medicamentos falsificados.

SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA

La OMS ha establecido los requisitos mínimos que deben contar los Sistemas de Farmacovigilancia y ha propuesto un modelo el cual puede ser modificado o adaptado a las necesidades de cada país y que debe estar apoyado por la autoridad regulatoria del país, debido a que existen diferencias en las manifestaciones de las reacciones adversas que pueden ser causadas por los procesos de producción, distribución y uso, factores genéticos, la dieta, las tradiciones de la población que incluye el consumo de plantas medicinales, la calidad y composición de los excipientes y de los productos farmacéuticos.

13,29,30,31,

FIG. 3. OMS.- Requisitos mínimos de un sistema de Farmacovigilancia.



Funciones del Sistema de Farmacovigilancia

El sistema de Farmacovigilancia debe cumplir con la función primordial que es la protección de la población usuaria de medicamentos para lo cual debe:

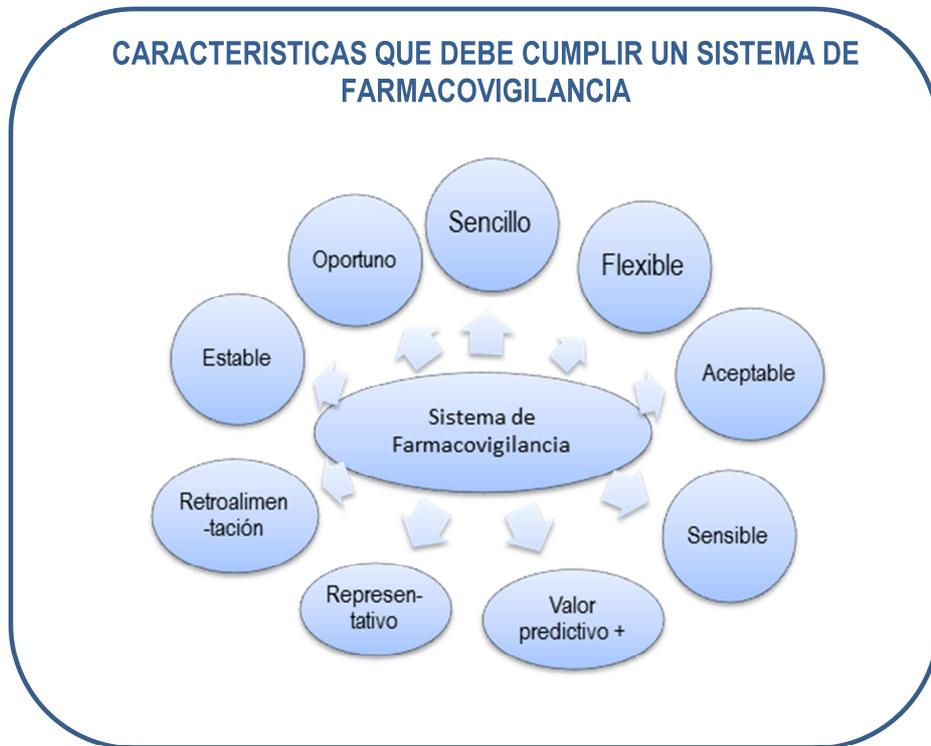
- Detectar eventos de baja frecuencia
- Proveer información que reafirme el nivel de seguridad de las vacunas que actualmente son empleadas en la población.
- Detectar los aumentos o disminuciones de los eventos adversos ya conocidos.
- Identificar potenciales factores de riesgo para Eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV)
- Determinar si existe o no relación causal de efectos adversos asociados a las vacunas
- Si es posible monitorizar la seguridad entre lotes.

- Retroalimentación a la industria farmacéutica para la mejora de subproductos
- Eliminar del mercado productos no seguros para la población.
- Dar señales para dar origen a la investigación del biológico empleado.
- En caso necesario promover las modificaciones del Registro en cuanto a lo indicado en las restricciones de uso de los mismos.

CARACTERISTICAS QUE DEBE CUMPLIR UN SISTEMA FARMACOVIGILANCIA

- Sencillez.- Que sea sencillo pero que permita el cumplimiento del objetivo.
- Flexible.- Que permita el registro de diferentes manifestaciones clínicas que se presentan en diferentes productos.
- Aceptabilidad.- Esta característica se evaluará mediante el grado de participación)
- Sensibilidad.- Se valorará la capacidad de identificar la mayor proporción posible de casos que ocurre en la población.
- Valor predictivo positivo.- Se obtendrá verificando el número de casos reportados que en realidad sean casos..
- Representatividad.- Se valorara que realmente represente la ocurrencia del problema que se vigila en el tiempo.
- Oportunidad.- Valorando el tiempo en el que ocurre comparado con el que el tiempo en que se reporta.
- Estabilidad.- Fiabilidad de los reportes evaluando lo que se reporta en el sistema de vigilancia y la información que contiene la OMS).

Figura 4: Características que debe cumplir un sistema de FMV



SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA EN MEXICO

En México en 1989 se inició con el Programa de Notificación Voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud (actualmente COFEPRIS)¹⁵ implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

En México, desde el año 2001 la COFEPRIS cuenta con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), en el cual los eventos adversos se reportan vía telefónica y mediante correo electrónico dirigido a la Dirección General de Epidemiología, de acuerdo a lo establecido en las NOM-020-SSA-2002, Para la

instalación y operación de la Farmacovigilancia y la NOM-017-SSA2-1994, Para la Vigilancia Epidemiológica.

El marco legal de la FV en México es la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Artículo 58 V bis de la Ley General de Salud, Artículo 38 y 131 del Reglamento de Insumos para la Salud, Reglamento de la COFEPRIS y NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.(15 enero 2005). El Sistema de Farmacovigilancia en México tiene como principal finalidad llevar a cabo la evaluación riesgo-beneficio de los insumos para la salud utilizados en el país, así como generar información para retroalimentar a usuarios, prescriptores y profesionales de la salud en pro del uso racional de los medicamentos.

Organización del Sistema de Farmacovigilancia en México

- ❖ Centro Nacional
- ❖ Centros Estatales
- ❖ Centros Institucionales
- ❖ Comité Técnico Científico

Métodos de Notificación que emplea el sistema de Farmacovigilancia en México

- ❖ Notificación
- ❖ Estudios de Farmacovigilancia intensiva
- ❖ Análisis de los Reportes Periódicos de Seguridad (RPS)

Alcance que tiene el Sistema de Farmacovigilancia en México

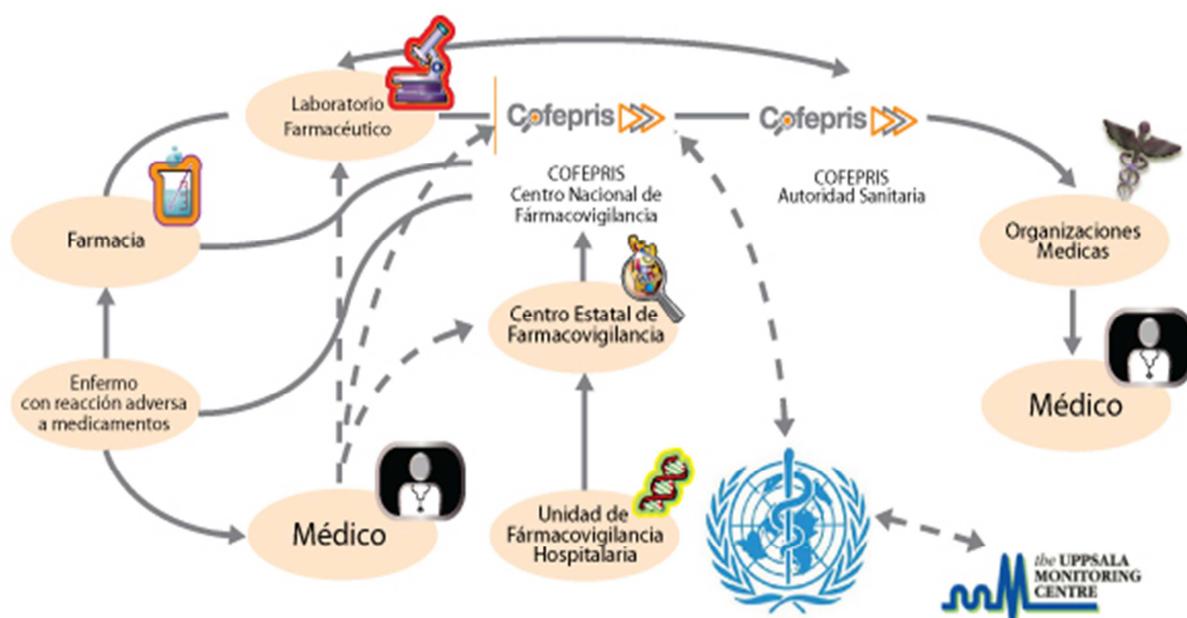
- ❖ Medicamentos: alopáticos, herbolarios y homeopáticos
- ❖ Remedios herbolarios.
- ❖ Vacunas.
- ❖ Dispositivos médicos.

La Notificación puede ser generada de diversas fuentes como:

- ❖ Atención médica.
- ❖ Estudios clínicos.
- ❖ Estudios de farmacovigilancia intensiva.
- ❖ Campañas de vacunación

Figura 5: Diagrama de Proceso de FMV en México

FLUJO DE INFORMACION EN EL PROCESO DE



FARMACOVIGILANCIA EN MEXICO

<http://www.COFEPRISSA.gob.mx/wb/cfp/flujiograma>

La NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA. Que fue publicada en el D.O.F. 15 de noviembre de 2004.

En el punto 1.2, indica que es de **observancia obligatoria** en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los **titulares del registro sanitario y comercializadores** de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.

Disposiciones Generales de la NOM-220-SSA1-2002.

- ❖ El CNFV será el responsable de establecer las políticas, programas y procedimientos en materia de farmacovigilancia.
- ❖ Se llevará a cabo mediante la notificación de sospecha de RAM, por estudio de Farmacovigilancia intensiva y análisis de reportes de seguridad.
- ❖ Las Instituciones de Salud deberán implementar su propia organización para operar el programa de farmacovigilancia.
- ❖ Los profesionales de la salud comunicarán a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia, titulares del registro o comercializadores.
- ❖ Los titulares de registro sanitario de medicamentos están obligados a declarar a la Secretaría de Salud a través del CNFV, los eventos adversos y las sospechas de reacciones adversas de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan en el territorio nacional.

Figura 6. Etapas del Sistema de Farmacovigilancia



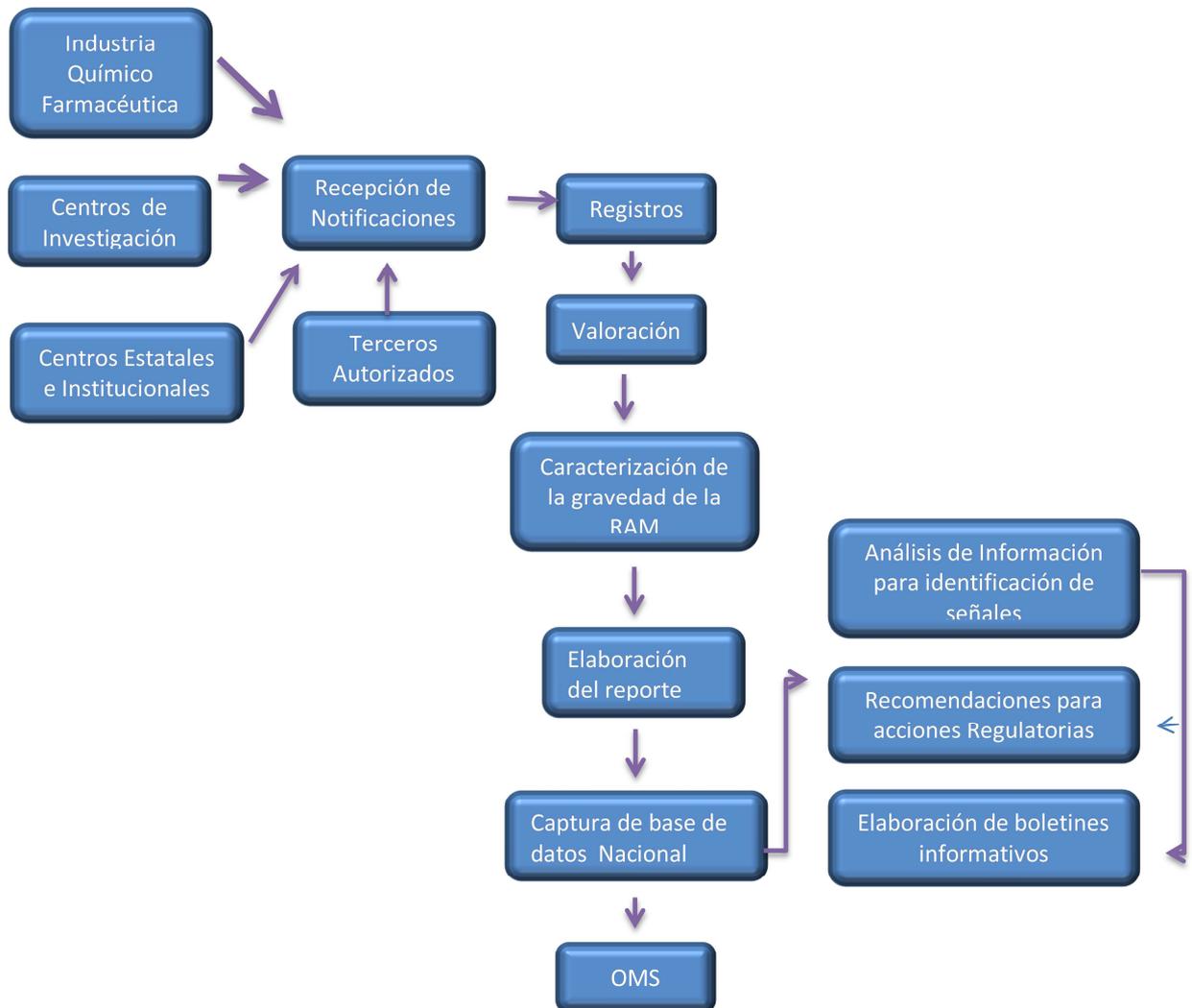
En su numeral 6 se señalan las actividades de Farmacovigilancia que deben cumplir los titulares del Registro que son:

- ❖ *Informar a las autoridades competentes de la identidad de las personas asignadas en Farmacovigilancia.*
- ❖ *Contar con Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) que asegure que existan los medios adecuados para:*
 - Recibir cualquier informe de sospecha de reacciones adversas de todas las fuentes documentales posibles.
 - Registrar cualquier informe, incluyendo aquellos de mal uso o abuso, provenientes de los profesionales de la salud o consumidores que sean recibidos por el personal de la compañía.
 - Registrar cualquier información relacionada con el medicamento utilizado durante la lactancia y el embarazo y vigilar sus consecuencias.
 - Investigar particularmente los casos graves e inesperados.
 - Validar los datos verificando todas las fuentes documentales accesibles.
 - Detectar la posible duplicidad de notificación de sospechas de reacciones adversas o de datos.
 - Conservar todos los datos concernientes a la recolección y documentación del informe. Cualquier información incluyendo la verbal, debe estar escrita, fechada y archivada.
- ❖ *A solicitud del CNFV, estimar la frecuencia de la sospecha de reacción adversa e investigar el posible factor de riesgo mediante estudios de farmacovigilancia intensiva.*
- ❖ *Garantizar la confidencialidad de la identidad de los pacientes y notificadores, verificar la seguridad de almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora.*
- ❖ *Proveer a sus responsables de información, entrenamiento y capacitación en el área de farmacovigilancia; así como del manejo de los Procedimientos Normalizados de Operación.*
- ❖ *Informar las sospechas de reacciones adversas al CNFV, dentro del tiempo fijado por las autoridades de acuerdo a lo establecido en el numeral 5 de esta Norma.*
- ❖ *Los titulares del registro deben realizar reportes periódicos de seguridad para todos los medicamentos autorizados, siguiendo los lineamientos internacionales (ICH) y se enviarán:*
- ❖ *Cada seis meses durante los primeros dos años a partir de la fecha de autorización.*
- ❖ *Los tres años siguientes un reporte anual.*
- ❖ *Después cada cinco años.*

- ❖ *Los reportes periódicos de seguridad deberán ser enviados al CNFV en los tiempos establecidos, asegurándose de que dicho reporte contenga:*
 - *Breve monografía del medicamento comercializado con los nombres genérico y comercial además de la Forma farmacéutica. Y Periodo del informe y fecha del mismo.*
 - *Información relevante acerca del medicamento (ficha técnica de seguridad): número total de casos reportados, número de casos por cada tipo de reacción adversa, número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias), reacciones adversas nuevas incluyendo la naturaleza, frecuencia y la gravedad de la reacción y el número de unidades comercializadas del medicamento, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar el número de pacientes expuestos.*

- ❖ *Capacitar a los representantes médicos en las regulaciones, métodos y objetivos de farmacovigilancia, así como el papel que juegan en la recolección de las notificaciones y la transmisión de información.*

FIG. 7 PROCESO OPERATIVO DEL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



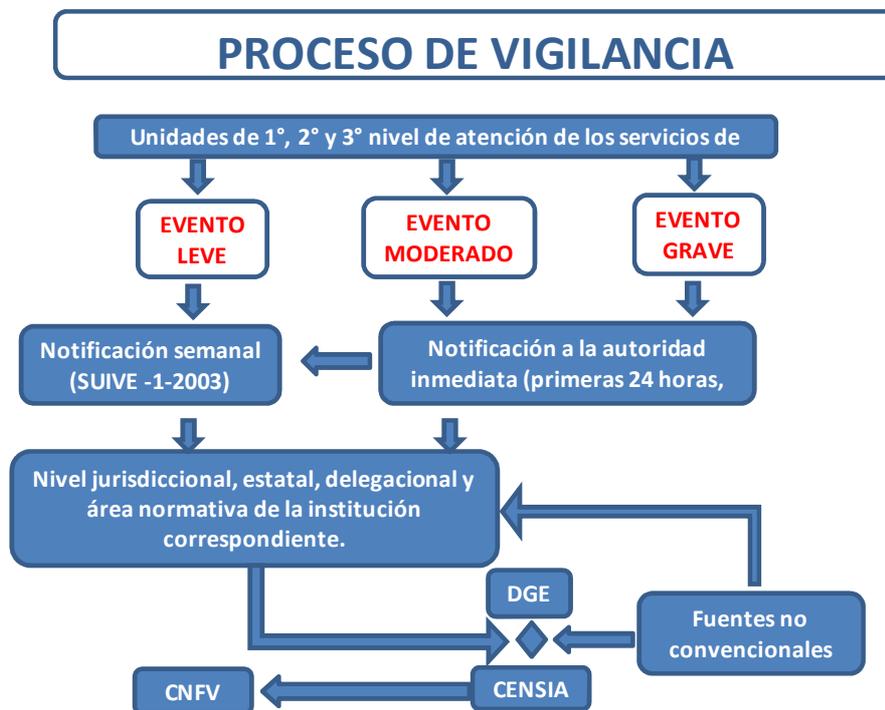
COFEPRIS. FARMACOVIGILANCIA EN LATINOAMERICA MEXICO. NOVIEMBRE 2008

VIGILANCIA DE VACUNAS O VACUNOVIGILANCIA EN MEXICO

La Cofepris define a un Medicamento como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, por lo que las vacunas son consideradas como medicamentos sin embargo la vigilancia de las vacunas se realiza a través de las siguientes dependencias

- ❖ COFEPRIS (Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios).
- ❖ CEMAR (Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos).
- ❖ Centro Nacional de Farmacovigilancia
- ❖ Centro Nacional para la Salud de la infancia y la adolescencia (CeNSIA)
- ❖ Servicios de Salud Estatales.

FIGURA 8.- PROCESO DE VIGILANCIA Y NOTIFICACION DE ETAVS



SANEVA

El SANEVA (Sentinel Adverse New Vaccines), es una Red de países centinelas de eventos adversos de nuevas vacunas, coordinada por la OPS_OMS, cuyo objetivo es fortalecer la Farmacovigilancia activa de las nuevas vacunas en la región. En ésta red participan diversos países, entre ellos: México, Argentina, Venezuela, Panamá y Brasil. Su principal objetivo es la vigilancia post-comercialización de eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación de nuevas vacunas introducidas en la región a fin de coleccionar datos sobre el perfil de seguridad de las mismas y actuar en consecuencia. .

- La red establece como prioridad monitorear ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización) relacionados a la introducción de las vacunas contra el rotavirus, identificar magnitud y perfil de eventos adversos incluyendo eventos raros.
- Implementar un sistema confiable con capacidad de identificar potenciales riesgos en forma temprana y compartir la información de manera eficiente y oportuna.
- Desarrollar un sistema de alerta rápida notificando casos severos e inesperados (no incluye los eventos leves y moderados). Se preparará un listado de eventos conocidos a notificar.
- Generar recomendaciones de medidas correctivas conforme a la identificación y comprobación de eventos serios y/o inesperados.
- Fortalecer la capacidad de vigilancia a nivel nacional, regional y global, reforzando la complementariedad de roles entre el PAI (Programa Ampliado de Inmunización) y la ANR (Autoridad Nacional Regulatoria).
- La red debe cubrir la distribución y usos de las vacunas tanto en el sector público como privado.

SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA EN ESTADOS UNIDOS

El Sistema de farmacovigilancia en Estados Unidos está constituido por tres componentes que son su autoridad regulatoria Nacional que es la Federal Drug Administration (FDA), los fabricantes farmacéuticos y las organizaciones académicas públicas. La FDA recibe los reportes de las reacciones adversas, los analiza y con ello toma las acciones para tener medicamentos seguros.

El sistema de Farmacovigilancia para Vacunas de EUA es el más conocido y se denomina Vaccine Adverse Events Report System (VAERS por sus siglas en inglés), fue creado en 1990. En conjunto con las organizaciones encargadas de las inmunizaciones CDC (Centros para el Control y prevención de enfermedades) y la FDA (Federal Drug Administration), los reportes se hacen a través de un formulario especial por médicos, el personal de salud, fabricantes de vacunas, los pacientes y sus familiares. Los eventos se codifican en un sistema conocido como COSTART que contiene más de 1300 términos médicos, el formulario está disponible por correo prepago y cuenta con un sistema de apoyo para llenado del formulario las 24 horas del día.

El VAERS proporciona un mecanismo a nivel nacional por el cual los eventos adversos tras la vacunación se pueden informar, analizar y poner a disposición del público. El VAERS también proporciona un vehículo para la difusión de información relacionada con la seguridad de las vacunas a los padres, profesionales de la salud, fabricantes de vacunas, los programas estatales de vacunación y otros grupos.

Este es un sistema de reporte pasivo, por lo que las notificaciones no son colectadas en forma automática, ya que requiere el reporte voluntario ya sea del paciente, el personal de salud o algún miembro de la familia, los reportes varían en la calidad de la información ya que pueden omitir información o bien dar información errónea.

El sub reporte es una de las principales limitaciones de los sistemas de vigilancia pasiva, generalmente el VAERS, recibe información de aquellos eventos considerados graves toda vez que los reportes leves generalmente no son notificados.

Objetivos de VAERS:

1. Detectar eventos adversos (ETAVS), nuevos, inusuales o raros
2. Monitorear el incremento de eventos adversos conocidos
3. Identificar a los pacientes con factores de riesgo para algún tipo particular de evento adverso.
4. Identificar lotes de vacuna que incrementen el número o tipo de eventos adversos y
5. Asegurar la seguridad de las vacunas nuevas registradas.

El VAERS ha demostrado su importancia proporcionando información científica al personal de salud sobre signos que son posibles eventos adversos y que se presentan después de la vacunación. En su momento el VAERS detectó los reportes de invaginación intestinal que ocurrió con una vacuna Rotavirus , en 1999. Posteriormente estudios epidemiológicos confirmaron el incremento en el riesgo y dichos datos contribuyeron a que fuera retirada la vacuna en los EU.

El VAERS, recibe alrededor de 30,000 reportes anuales (13% clasificados serios), desde 1990 ha recibido un total de 200,000 reportes de eventos adversos, de los cuales la mayoría fueron moderados.

SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA EN FRANCIA

Actualmente el sistema francés de Farmacovigilancia está bajo la responsabilidad de su agencia reguladora que es Agencia Nacional para la Seguridad de los Medicamentos (ANSM por sus siglas en francés), la cual fue creada en 1998, está

integrado por 31 centros regionales que conforman una red. La base de datos francesa de farmacovigilancia fue establecida en 1985 para registrar los efectos adversos de las drogas y está coordinada por la Autoridad Nacional de Seguridad de Medicamentos (ANSM), su sistema de reporte es pasivo espontaneo.

Su sistema de farmacovigilancia está basado en leyes y reglamentación tanto nacional como europea, así como en las buenas prácticas de farmacovigilancia publicados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia Francés y la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y de su Comité Técnico..

La farmacovigilancia por la ANSM se basa en los siguientes puntos:

- La colección de datos se basa en la notificación espontánea de reacciones adversas por los profesionales de la salud, pacientes y asociaciones reconocidas de los pacientes y la industria con la red de apoyo de 31 centros regionales de farmacovigilancia.
- El registro y evaluación de la información.
La realización de encuestas o estudios para analizar los riesgos, la participación en la ejecución y seguimiento de los planes de gestión de riesgos..
- La evaluación del perfil de seguridad de la medicina basada en datos recolectados La participación en política de salud pública para luchar contra las drogas iatrogénicas.

Alcances de la Farmacovigilancia.:

- Notificación que proviene de reportes espontáneos, de pacientes, profesionales de salud, asociaciones reconocidas, la industria y la red de apoyo de sus 31 centros regionales.
- Realizar el registro y la evaluación de la información
- La realización de encuestas o estudios para analizar los riesgos, la participación en la ejecución y seguimiento de los planes de gestión de riesgos

- La evaluación del perfil de seguridad de la medicina basada en datos recolectados
- La acción correctiva (precauciones o restricciones de uso, contraindicaciones, o retirada de productos) y la comunicación con los profesionales de la salud y el público
- Comunicación y difusión de información sobre la seguridad de las drogas
- La participación en política de salud pública para luchar contra drogas iatrogénicas

El sistema de farmacovigilancia francés incluye:

- Un Centro Nacional
- Un Departamento de farmacovigilancia
- La Comisión Nacional de farmacovigilancia y de su Comité Técnico
- Centros Regionales de farmacovigilancia (CRPV)
- Profesionales de la salud
- Pacientes y / o grupos de pacientes
- Empresas farmacéuticas

Este sistema forma parte de la organización europea de farmacovigilancia (Grupo Europeo de Trabajo de farmacovigilancia / Eudra Vigilance) y la Evaluación de Medicamentos (European Medicines Agency: EMA) en el cumplimiento del marco normativo europeo.

El departamento de farmacovigilancia tiene interacción con instituciones internacionales, como el Centro Colaborador de la OMS (Centro de Vigilancia Farmacológica de Uppsala), y con otras autoridades sanitarias como son la de EE.UU y Japón

Bajo la consideración de que la información que se tiene de los medicamentos previos a su comercialización respecto a los posibles reacciones adversas es

inevitablemente completa, debido a lo antes tratado sobre las características de los ensayos clínicos, es importante que los fabricantes de medicamentos diseñen Planes de Manejo de Riesgos en el cual se describan las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones, estas deben ser realizado en las fases preclínicas, clínicas y de comercialización, de productos nuevos y debe ser parte de la información del dossier para registro el cual puede ser evaluado por el comité de moléculas nuevas.

Debe tener como mínimo la siguiente información.

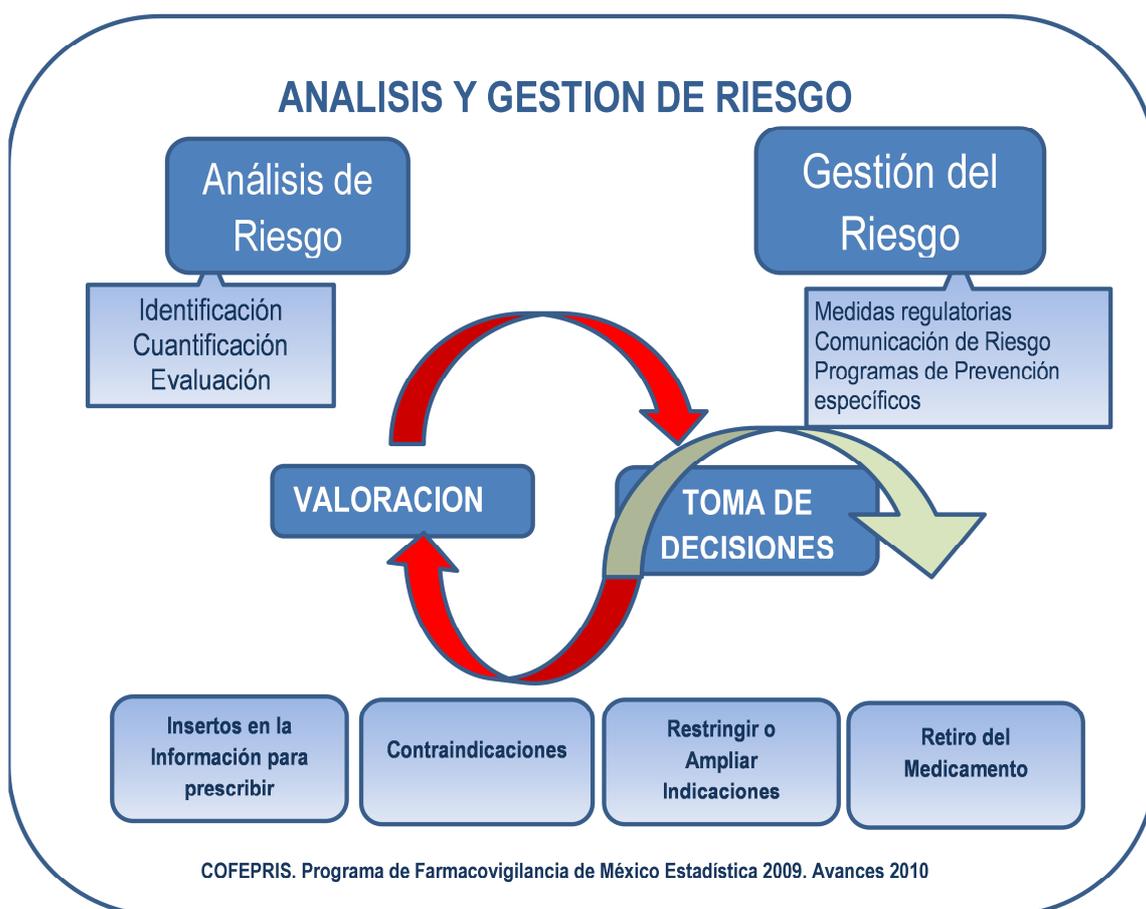
- 1) Especificación sobre la seguridad del producto y características epidemiológicas a tratar
- 2) Plan de Farmacovigilancia
- 3) Actividades de minimización de riesgos (acciones propuestas de cómo minimizar las preocupaciones relacionadas a asuntos de seguridad en las etapas previas del desarrollo de nuevos medicamentos.

La FDA, puede requerir para la autorización de un nuevo producto o bien cuando han surgido alertas de uno existente la Evaluación de Riesgos y Estrategia de mitigación (EREM), para asegurar que los beneficios del medicamento superar sus riesgos. La EREM, es una herramienta o estrategia para manejar un riesgo grave conocido o potencial relacionado con un medicamento lo que permite en algunos casos el acceso continuo de aquellos medicamentos para los cuales existe cierta preocupación en su uso, mediante el uso adecuado de los mismos.

La EMEA en forma rutinaria requiere Planes de Gestión de Riesgos (PGR), para la aprobación de productos, estos PGR incluyen a la Farmacovigilancia y a los planes de Gestión de Riesgos, la cual verifica que sean incluidas las advertencias de seguridad del producto en sus etiquetas. En un plan de Gestión de riesgos el

plan de acción, puede requerir farmacovigilancia activa, estudios epidemiológicos, estudios clínicos adicionales. En un plan de minimización de riesgos puede requerir uso de folletos para el paciente, control de prescripción, cartas a médicos, Programas de capacitación, restricción del producto.

Fig. 9 Análisis y Gestión de Riesgos



Los alcances de la Farmacovigilancia es para las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares de registro sanitario y comercializadores de los medicamentos incluyendo vacunas así como remedios herbolarios, y debido a la especialización la Farmacovigilancia en Vacunas o Vacunovigilancia Separando a la

Tecnovigilancia la cual es encargada de garantizar que los dispositivos médicos que se encuentran disponibles en el mercado funcionen de manera correcta conforme a lo indicado por el fabricante. La Vacunovigilancia se define como la actividad organizada y programa orientada hacia el control y reducción de riesgos de eventos adversos asociados al uso de vacunas

Vacunovigilancia

La Vacunovigilancia se define como la actividad organizada y programada orientada hacia el control y reducción de riesgos de eventos adversos asociados al uso de vacuna y otros productos biológicos, la cual adquiere gran importancia debido a que de todas las posibles intervenciones en salud pública, la vacunación indudablemente representa una de las prioridades para el sector salud.⁴ Respondiendo tanto a razones epidemiológicas, como económicas, de justicia social y de seguridad nacional ya que siempre se elegirá la prevención que la curación, por lo que el programa Nacional de vacunación es el Paradigma de los programas preventivos que inciden en forma inmediata y permanente en la salud de los grupos humanos.⁵ En donde a nivel nacional deben interaccionar diferentes instituciones para el logro de los objetivos. Por lo que la vigilancia epidemiológica deberá funcionar de manera cada vez más eficiente lo que permitirá la detección oportuna de nuevos casos, tomando en consideración los avances tecnológicos que han conllevado al desarrollo y a la introducción de nuevas vacunas, con lo cual el enfoque de vacunación que iba dirigido solo a niños ha permitido la inclusión de vacunas para jóvenes y adultos.^{5,6,7}

Población del Sector Salud

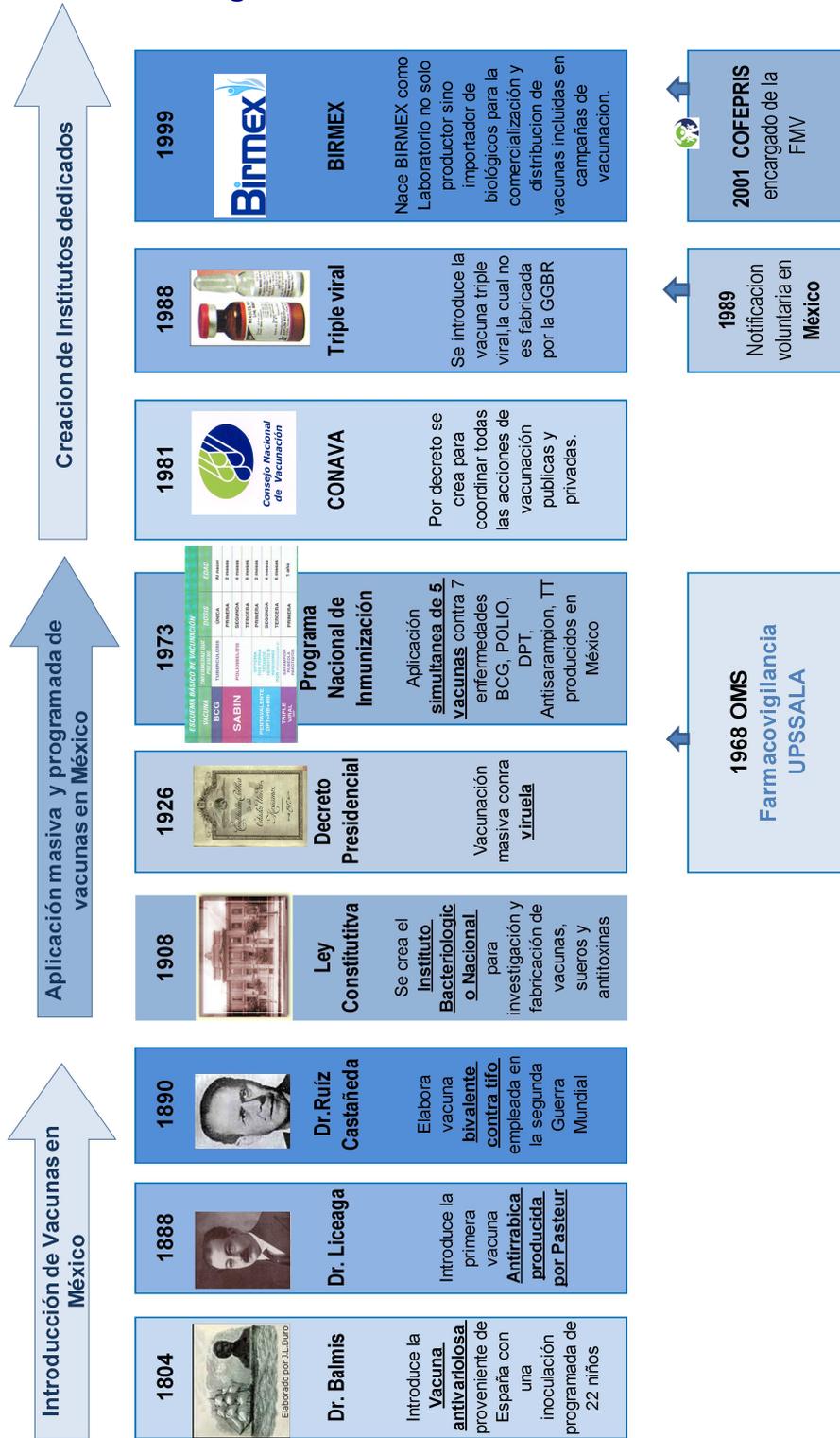
Las instituciones de seguridad social prestan servicios a los trabajadores del sector formal de la economía. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) atiende a los trabajadores y beneficiarios del sector formal y privado de la economía. Su población de responsabilidad asciende a 38 millones de personas.

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del estado (ISSSTE) atiende a los trabajadores del gobierno federal, que suman alrededor de 8 millones de personas. Están, además, las fuerzas armadas (SEDENA y SERMAR) y los trabajadores de petróleos mexicanos (PEMEX) que cuentan con sus propias instituciones de seguridad social en las que se atienden alrededor de 1.5 millones de personas

México cuenta con una larga historia en la aplicación y producción de vacunas, iniciando por la expedición del Dr. Balmís quien en 1804 trajo la vacuna antivariolosa. En 1888 el Dr. Liceaga introduce y aplica por primera vez la vacuna antirrábica humana producida por Pasteur, en 1890 el Dr. Ruiz Castañeda elabora una vacuna bivalente contra el tifo la cual fue empleada durante la segunda guerra Mundial, en el año de 1908 por Ley Constitutiva se crea el Instituto Bacteriológico Nacional creado para la investigación y fabricación de vacunas, sueros y antitoxinas, en 1926 por decreto presidencial se hace obligatoria la vacunación contra viruela iniciando las campañas masivas para su aplicación, y así a lo largo de la historia se fue incrementando el esquema de vacunación creándose en el año de 1973 el Programa Nacional de Inmunización organizando la aplicación simultanea de 5 vacunas contra 7 enfermedades BCG, Sabin, DPT, Antisarampión y toxoide Tetánico, biológicos que eran producidos en nuestro país, en 1981 se crea por decreto el Consejo Nacional de Vacunación quien coordinaba todas las acciones de vacunación tanto de las instituciones públicas como privadas.^{4,5,6,7,8}

En 1988, con la introducción de la vacuna triple viral, México deja de ser autosuficiente por lo que como estrategia nace BIRMEX en 1999., institución responsable ya no solo de la producción sino de la importación, distribución y comercialización de vacunas, necesarias para el cumplimiento de las campañas de vacunación...^{4,5,}

Figura 10. Historia de la Vacunación en México



En México, la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS, es quien otorga la autorización correspondiente a los medicamentos y vacunas, una vez que han demostrado que sus instalaciones y procesos de producción cumplen con lo indicado en la NOM059, y que todas las sustancias que conforman el producto reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas y que cumplan con lo establecido la LGS en artículo 230, en el que establece que los productos de origen biológico requieren tanto de control interno como control externo y que cumplan con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª. Edición en donde se establecen los requisitos que debe cumplir un medicamento para obtener el Registro Sanitario¹⁶ y en los requerimientos de la OMS ^{2,3,9} y demás disposiciones generales, y tomará en cuenta, en su caso, lo dispuesto por el artículo 428 de la misma para lo cual deberá contar con registro sanitario que se otorga a un medicamento o biológico cuando se ha verificado que el fabricante, cumple con las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos.

Actualmente México, cuenta con uno de los esquemas de inmunización más completos a nivel mundial con 14 inmunógenos que son:

Sarampión	Parotiditis	Rubéola
Polio	Hepatitis B	BCG
Difteria	Tosferina	Tétanos
Rotavirus	Influenza	Neumococo
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	VPH	

Fig 11. Evolución del Esquema de Vacunación en México

VACUNAS INCLUIDAS EN EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN	1985	1990	2000	2012
BCG (tuberculosis)	X	X	X	X
Vacuna OPV	X	X	X	X
DPT (Difteria, tosferina, tétanos)	X	X	X	X
Antisarampión	X	X		
Toxoide tetánico (TT)	X			
Toxoide tetánico diftérico (Td) (1998)		X	X	X
Triple viral (SRP) (Sarampión, Rubeola y Parotiditis) (1998)		X	X	X
Pentavalente (DPT+HB+Hib) (1999)		X		
Pentavalente acelular (DPT+HB+Hib) (2007)			X	X
Antisarampión-rubeola (SR) (2000)			X	X
Neumococo, (23 serotipos) niños > 2 años, adultos (2008)			X	X
Influenza estacional (2004)			X	X
Rotavirus (2007)			X	X
Hepatitis B (2001)			X	X
Virus del papiloma Humano (VPH) (2009)			X	X

Vacunas inicialmente no incluidas en el esquema de Vacunación en México.

VACUNAS NO INCLUIDAS EN EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN	1985	1990	2000	2012
Neumococo (7 serotipos) niños < 2 años (2007)			X	X
Neumococo (13 serotipos) Adultos (2007)			X	X
Cuadrivalente (Sarampión, rubeola, parotiditis, varicela) (2005) Niños > 12 meses de edad.			X	X
vacuna antipertussis acelular (1996)		X	X	X
Varicela (Adolescentes y adultos)			X	X
Cólera (1973) (2011)	X	X	X	X
Hepatitis A (1996, 2001)		X	X	X
Rabia (1980)	X	X	X	X

Fig 12. OPS, Comparativo del Esquema de Vacunación en México

MEXICO			UNITED STATES		
ESQUEMA	VACUNA	ENFERMEDAD / DISEASE	VACCINE	SCHEDULE	
Al nacer	BCG	Tuberculosis	Not used in the US		
Al nacer Birth	Antihepatitis B	Hepatitis B	Hep B	Birth Al nacer	
2 meses				1-2 months	
6 meses				6-18 months	
2 meses	Antirrotavirus	Rotavirus	RV	2 months	
4 meses				4 months	
6 meses				6 months	
2 meses				Pentavalente Acelular (DPaT + VIP + HIB)	Haemophilus influenzae tipo / type B Difteria / Diphtheria Tos Ferina / Pertusis Tétanos / Tetanus
4 meses	DTaP	2 m, 4 m, 6 m, 15-18 m, 4-6 y			
6 meses					
18 meses					
48 m (Refuerzo/booster)	DPT				
Adicional (6-59 m)	OPV	Polio	IPV	2 m, 4 m, 6-18 m, 4-6 y	
2 meses	Antineumocócica 7v/13v	Infecciones por Neumococo / Pneumococcal Infections	PCV13	2 m, 4 m, 6 m, 12-15 m	
4 meses				PPSV23	2-6 years for high risk groups (grupos de alto riesgo)
12 meses					
6 meses	Antiinfluenza	Influenza	Influenza	Yearly Anual (6 months or older)	
7 meses (2da dosis)					
Refuerzo Anual/ Annual booster (24 m, 36 m, 48 m, 59 m)					
12 meses	SRP	Sarampión / Measles Parotiditis / Mumps Rubeola / Rubella	MMR	12-15 months	
6 años				4-6 years	
Disponible en sector privado (Available in private sector)		Hepatitis A	Hep A	12 months 18 months	
Disponible en sector privado (Available in private sector)		Varicela / Varicella	Varicella	12-15 months 4-6 years	
Disponible en sector privado (Available in private sector)		Infecciones por Meningococo / Meningococcal Infections	MCV4	9 months - 6 years for high risk groups (grupos de alto riesgo)	

Papel de BIRMEX en el Programa Nacional de Vacunación

BIRMEX, es una empresa paraestatal de participación mayoritaria de la Secretaría de Salud, dedicada a la Investigación Producción, distribución y venta de vacunas, que están incluidas en la Cartilla Nacional de vacunación y en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Dentro de las vacunas que BIRMEX produce se encuentran OPV, DPT y Td, las cuales cuentan con registro, además de ser comercializador y distribuidor de las vacunas contra Sarampión y Rubéola (SR), Vacuna contra el Sarampión, Rubéola y Parotiditis (SRP), Vacuna DPT, Vacuna

Hepatitis B y Vacuna BCG que provienen de otros productores, y que han sido registradas por BIRMEX ante la COFEPRIS, es de suma importancia resaltar que una BIRMEX realiza la distribución de las vacunas al Sector Salud, tanto de las vacunas que son producidas, distribuidas y comercializadas por BIRMEX como aquellas que son adquiridas a otros proveedores por el **Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA)**, para el cumplimiento de los programas Nacionales de Vacunación como la vacuna Antiinfluenza estacional, antiinfluenza pandémica, y Neumocócica entre otras, por lo que BIRMEX como productor y distribuidor es corresponsable de la Calidad de las Vacunas, asumiendo la responsabilidad de la Farmacovigilancia, ya que la COFEPRIS ha conferido la autorización para la producción y distribución de los biológicos por lo cual está BIRMEX obligado a brindar una información sistemática y actualizada sobre farmacovigilancia de estas vacunas.

Es importante resaltar que gran parte del éxito de las campañas de vacunación, con las cuales se ha logrado una considerable disminución de la incidencia e incluso la erradicación de algunas enfermedades ha sido debido a:

- ❖ Contar con vacunas de calidad, seguras y eficaces
- ❖ Adecuado manejo y conservación de las vacunas
- ❖ Alta cobertura de vacunación
- ❖ Adecuada administración de las vacunas
- ❖ Buenas Practicas de inmunización

De ahí la gran importancia que tiene la participación de BIRMEX toda vez que el promedio de distribución anual es de 100 mil millones de dosis anuales que distribuye al Sector Salud.

Tabla 2 Distribución de vacunas por Birmex 2005- 2010 al Sector Salud

BIOLOGICOS	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	TOTALES	TOTALES	TOTALES	TOTALES	TOTALES	TOTALES
TRIPLE DPT 10 DS	8,907,110	6,992,280	6,593,530	4,879,140	4,359,810	6,526,250
DPT ACELULAR ADULTO 1 DS					500	
DPT ACELULAR PEDIATRICA 1 DS					5,000	
BCG 10 DS	40,200	-	150,000	207,470	4,600	500
TD ADULTO 10 DS	12,140,830	15,663,140	18,374,230	23,253,730	18,593,030	13,116,560
PENTAVALENTE 1 DS	1	-	-		1,827	
PENTAVALENTE 2 DS	2	-	-			
ANTITIFOIDICA 10 DS	120	-	-	-		
NEUMOCOCCICA 1 DS	134,986	-	261,725	232,268		1,280,694
NEUMOCOCCICA ADULTO 5 DS		3,533	2,059,535	581,440	1,468,460	1,486,826
NEUMOCOCCICA NIÑO 1 DS		1,642,745				
ANTICOLERA 1 DS	2,100	3,129	2,827	2,100		23
VIRALES		VIRALES				
SARAMPION-RUBEOLA 10 DS	14,014,160	18,689,690	23,853,620	6,199,440	97,770	4,230
SARAMPION-RUBEOLA 1 DS	3,515,320	-	-	-		
ANTIPOLIOMIELITICA 20 DS	37,200,000	42,426,220	25,677,060	20,683,160	20,578,060	21,188,180
ANTIPOLIOMIELITICA INACTIVADA 10		7,700	10	-		1,077,620
ANTIVARICELA 1 DS				-	3,000	
ROTAVIRUS 1 DS				48,750		
TRIPLE VIRAL 1 DS	4,425,007	6,420,101	4,159,728	4,629,493	3,248,924	3,814,711
TRIPLE VIRAL 10 DS	161,220	1,411,270	1,514,860	763,760	1,601,470	1,346,590
ANTIINFLUENZA ADULTO 1 DS	407,817	-	-	-	5,041	146,890
ANTIINFLUENZA ADULTO 10 DS	4,936,920	8,927,890	15,982,380	18,099,390	19,135,210	21,543,390
ANTIINFLUENZA PEDIATRICA 1 DS	-	-	-	-	5,521,520	155
ANTIINFLUENZA PAND.A(H1N1) 10 DS						22,544,520
VPH PAPILOMA HUM. FRASCO 1 DS					22,471	10,967
VPH PAPILOMA HUM.JERINGA 1 DS						10,663
HEPATITIS "A" ADULTO 1DS	-		4,600	-	5,370	
HEPATITIS "A" INFANTIL 1DS	490	-	13,258	20,803		
HEPATITIS "A" INFANTIL 10 DS			54,500	-		3,000
HEPATITIS "B" ADULTO 1DS	3,570	25,690	312,347	528,659	10,104	31,760
HEPATITIS "B" INFANTIL 1DS	-	128,398	12,250	-	1,657,390	
HEPATITIS "B" ADULTO 10 DS		15,360	-	330	1,820	
ANTIAMARILICA 1 DS	5,361	5,800	7,038	7,095	6,076	6,850
ANTIAMARILICA 5 DS	55					
ANTIRRABICA CANINA 20 DS	9,743,300	15,987,320	9,639,240	7,585,540	48,140	136,080
CULTIVO CELULARES VERO 1D	65,854	12,849	103,961	44,701	31,913	31,933
ANTIRRABICA HUM CEL PCEC 1D	-	-	-	-		
SUEROS		SUEROS				
KIT ANTIALACRAN 1 DS	143,820	-	-	-		
FABOTERAPICO ANTIALACRAN 1 DS	20	215,108	289,633	113,721	323,474	119,147
ANTIVIPERINO POLIVALENTE 1 DS	17,951	-	-	-		
FABOTERAPICO ANTIVIPERINO 1 DS		43,270	64,687	52,525	48,630	32,568
INMUNOG. ANTIRRABICA.HUM 1DS	29,149	8,310	4,776	15,065	17,070	15,125
INMUNOG. ANTITETANICA HUM. 1DS	6,698	6,575	7,607	8,606	9,632	14,537
ANTITOXINA TETANICA 1DS	569	1,485	687	889	572	701
ANTITOXINA DIFTERICA 1DS	315	2,888	528	510		
TOTAL VACUNAS	95,919,465	118,686,891	109,157,457	87,976,805	76,866,424	94,499,335

BIRMEX como laboratorio fabricante de biológicos, cumple con los aspectos regulatorios que marca la COFEPRIS, cumpliendo con las Buenas Practicas de Fabricación de acuerdo a lo dictado en la NOM-059, así como en las recomendaciones de la OMS para la fabricación, conservación, manejo y distribución de las vacunas.

En el artículo 195 de la Ley General de Salud se establecen las normas oficiales a las que debe sujetarse el proceso de producción, así como las especificaciones de los productos, En el caso particular de las vacunas las especificaciones están normadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en la LGS en el artículo 204 de la LGS se establece que para la venta o suministro de vacunas deben contar con la previa autorización de la Autoridad Regulatoria de acuerdo a lo indicado en el artículo 376 en donde se indica el requisito de Registro Sanitario, para lo cual los fabricantes deberán presentar toda la información y evidencia documental de que el producto fue fabricado bajo buenas prácticas de fabricación y que es controlado a lo largo de todo el proceso desde la selección de los materiales, la fabricación, la formulación empaque y acondicionamiento, y los requisitos generales que se deben cumplir y presentarse en el dossier para la obtención de Registro Sanitario son¹⁶:

- Información de las Indicaciones terapéuticas.
- Establecimiento de las condiciones prescritas de uso y la dosificación
- La vía de administración, la forma farmacéutica y el contenido de fármaco por unidad de dosis del medicamento
- Información para prescribir. En sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en el Reglamento de la LGS
- Estudios preclínicos. La información técnica y científica de los estudios preclínicos, que incluya información de Farmacodinamia, Farmacocinética, Toxicología y Seguridad
- Estudios Clínicos completos.
- Datos de la Fórmula expresada en forma cualitativa y cuantitativa por unidad de dosificación, indicando los excesos del fármaco.

- Materias primas.
- Información del desarrollo farmacéutico..
- Documentos referentes a las Instalaciones en donde se compruebe el cumplimiento de las BPF.
- Información de fabricación y proceso.
- Aseguramiento del proceso de esterilización si es que se realiza.
- Control de materiales de envase. Incluyendo los controles del producto terminado, y las Especificaciones.
- Estudios de estabilidad.
- En el caso de medicamentos de importación, además deberá presentarse el Certificado de libre Venta (CLV) o el Certificado Farmacéutico del Producto (CPF) emitido por la autoridad correspondiente.
- Metodología de control empleada

El cumplimiento de la normatividad asegura la calidad de las vacunas y previene que por fallas de calidad de la misma conlleve a la presencia de efectos adversos que pueden originar desconfianza en el uso de las vacunas, ocasionando la suspensión de programas de vacunación y con ello incremento de casos, brotes o epidemias de enfermedades que son prevenibles por vacunación, originándose un problema de salud pública.^{1,22}

DEFINICION Y CLASIFICACION DE EVENTOS ADVERSOS

La OMS define como un Evento Adverso (EA), a las reacciones inesperadas y perjudiciales a los medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos, son conocidas como Reacciones adversas a los medicamentos RAM. Cuando se refiere a reacciones adversas presentadas en individuos por el uso de Vacunas se sustituye el uso generalizado de la expresión de reacción adversa, por el concepto de eventos temporalmente asociados a vacunación (ETAV), son considerados temporalmente ya que si bien algunos pueden

corresponder a reacciones verdaderas que implican una relación causa-efecto con la vacuna, en gran número de casos dicha causalidad no es demostrable o simplemente no existe relación alguna con la vacuna y son incluidas las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica (para la vacuna Sabin el periodo puede ser hasta de 75 días y para la vacuna BCG hasta seis meses ó un año).^{5,6,11,13}

Los eventos temporalmente asociados a la vacunación son sucesos que influyen de manera negativa, afectando la salud del individuo que ha recibido una vacuna. Estos eventos pueden no ser debidos a la vacuna, pero pueden ser atribuidos a la misma. Los ETAV pueden presentarse en un período de tiempo posterior a la vacunación, por lo que se asocian temporalmente, haciéndose necesaria una investigación que demuestre si en realidad el evento observado fue causado o no por la vacuna.

Factores que intervienen en la Presencia de Eventos Adversos en vacunas

Los eventos adversos en las vacunas pueden estar asociados ya sea a la calidad del producto (vacuna o diluyente caducado o contaminado), errores en el transporte y almacenamiento, o bien, utilizar el biológico después del tiempo normado (ejemplos: biológico que debió ser inactivado después de salir a campo, biológico que debió ser inactivado después de una jornada de trabajo (BCG, SR, SRP) o biológico que debió ser inactivado después de mantenerlo abierto 7 días (DPT, Td,)). También pueden presentarse eventos adversos por un mal manejo en la administración de la vacuna, falta de asepsia, sobredosis, instrumental inadecuado, cantidades de diluyente inadecuadas, vacunas mal preparadas (falta de agitación), ignorar contraindicaciones (reacción previa, alergias, etc.).^{5,6,7}

Las reacciones inesperadas y perjudiciales de las vacunas (ETAV), generalmente pueden evitarse si se consideran adecuadamente los siguientes aspectos:⁵

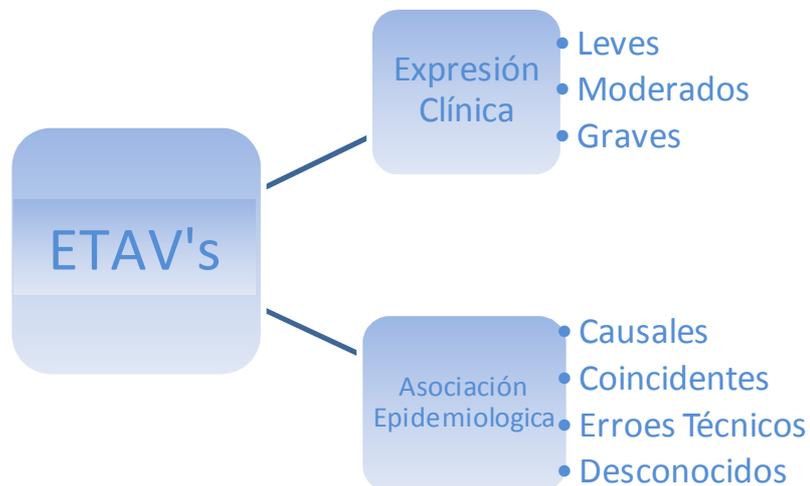
- Empleo de vacuna aprobada

- Dosis acorde a la edad
- Evaluación de presencia de trastornos médicos, genético o alérgicos subyacentes que desencadenan el EAAV
- Cumplimiento del esquema autorizado.
- Reacciones por interacción con otros medicamentos
- Uso de vacunas con calidad inferior a lo indicado en la normatividad
- Uso de vacunas falsificadas.

CLASIFICACION DE LOS EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNACION ETAV

Los Eventos Temporalmente Asociados a la Vacuna se clasifican de dos maneras, por su **expresión clínica** y por **asociación epidemiológica**.^{5,11}

Fig. 13 Clasificación de los EAV
CLASIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LOS ETAVs



1.- Por su expresión clínica pueden ser:

a) Leves: Se consideran eventos leves a las manifestaciones clínicas locales en el sitio de aplicación de las vacunas y a las sistémicas que se tratan en forma ambulatoria y no dejan secuelas.

b) Moderados: Son las manifestaciones clínicas que, aun cuando requieren hospitalización, no ponen en riesgo la vida del paciente, o las secuelas presentadas no afectan la capacidad funcional del individuo.

c) Graves: Dentro de la categoría de graves están las manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida del paciente (o defunciones), o cuyas secuelas afectan la capacidad funcional del individuo.

Fig. 14 COFEPRIS.-Matriz de Riesgo de las ETAVS

Intensidad de la señal	Consecuencia del Riesgo		
	Leve	Moderado	Grave
Leve	Aceptable	Aceptable	Aceptable con condiciones
Moderado	Aceptable	Aceptable con condiciones	Aceptable con condiciones
Grave	Aceptable con condiciones	No aceptable	No aceptable

COFEPRIS. FARMACOVIGILANCIA EN LATINOAMERICA MEXICO. NOVIEMBRE 2008

2.- Por asociación epidemiológica pueden ser:

a) Causales: Evento ocasionado por la administración de la vacuna y que requiere ser demostrado por los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Eventos causalmente asociados también pueden estar asociados temporalmente (es decir ocurren en un tiempo limitado después de la vacunación), pero los sucesos que son temporalmente asociados no necesariamente tienen que estar asociados causalmente.

La causalidad se demuestra generalmente con:

- Resultados de laboratorio (por ejemplo, aislamiento de la cepa del virus vacunal).
- Síndrome clínico único (por ejemplo, anafilaxia).
- Estudios epidemiológicos que revelan una mayor incidencia en grupos vacunados, en comparación con grupos no vacunados.
- Un evento que se repite al aplicarse de nuevo la vacuna.

b) Coincidentes: Son incidentes médicos que habrían ocurrido de igual manera en el individuo con o sin la aplicación de la vacuna.

c) Por Errores Técnicos: Es un evento clínico que fue causado por errores en el transporte, almacenamiento, manejo o administración de la vacuna.

El error es generalmente causado por el vacunador, ejemplos:

- Absceso séptico en el sitio de la inyección.
- El exceso de biológico en una dosis (sobredosis).
- Jeringas y agujas inadecuadas o caducadas.
- Reconstitución del biológico con el diluyente incorrecto.
- Cantidad insuficiente de diluyente utilizado.
- Vacuna inadvertidamente sustituida por medicamento o por el diluyente de éste, puede ser el resultado de falta de atención al leer las etiquetas de los viales.

- Vacuna mal preparada para su uso (ejemplo, cuando no se agita bien antes de usar).
- Vacuna o diluyente contaminado.
- Vacunas almacenadas incorrectamente.
- Ignorar contraindicaciones (ejemplo, una persona que experimentó una reacción grave tras una dosis anterior de una vacuna y es vacunado nuevamente con ella).
- Utilizar el biológico después del tiempo normado (ejemplos: biológico que debió ser inactivado después de salir a campo, biológico que debió ser inactivado después de una jornada de trabajo (BCG, SR, SRP) o biológico que debió ser inactivado después de mantenerlo abierto 7 días (DPT, Td,).

d) Desconocido: Es otra clasificación útil cuando no se conoce la causa. A medida que el tiempo pasa, más investigaciones sobre las causas de los ETAV se harán, manifestándose en ellas que estos eventos están relacionados con aspectos técnicos, o son inducidos por vacunas, o son coincidentes. Esto ayudará aún más a los investigadores para identificar las causas y poder reducir la categoría "desconocido". ^{5,1}

Gracias a la Farmacovigilancia se tienen ya identificadas las manifestaciones o Eventos Adversos asociados a las vacunas así como la incidencia en la cual se presentan.

Tabla 3 Eventos Adversos Asociados a Vacunas

Vacuna	Reacción	Tiempo que tarda en aparecer	Tasas por 1 000 000 de dosis
BCG	▪ Linfadenitis supurativa	2-6 meses	100 – 1 000
	▪ Osteítis por BCG (“becegeitis”).	1-12 meses	1- 700
	▪ Becegeitis diseminada por el BCG	1-12 meses	2
Hib (Haemophilus influenzae tipo b)	▪ Ninguna conocida		
Hepatitis B	▪ Anafilaxia	Hora	1 - 2
	▪ Síndrome de Guillain- Barré (vacuna obtenida en plasma).	0-6 semanas	5
Antisarampionosa /MMR ^{a)}	▪ Convulsiones febriles	5 -12 días	333
	▪ Trombocitopenia	15 -35-días	33
	▪ Anafilaxia	0-1 hora	1 - 50
Antipoliomelítica oral (OPV)	▪ Poliomieltis paralítica relacionada con la vacuna (PPRV)	4 -30 días	1.4-3.4 ^{b)}
Tétanos	▪ Neuritis del plexo braquial	2 – 28 días	5 –10
	▪ Anafilaxia	0 -1 hora	1 - 6
	▪ Absceso estéril	1 – 6 semanas	6 - 10
Tétanos / Difteria	▪ Ninguna		
DTP	▪ Gritos incontrolables persistentes (< 3 horas)	0 – 24 horas	1 000 – 60 000
	▪ Convulsiones	0 – 1 días	570 ^{c)}
	▪ Episodio de hipotonía e hiporreactividad (EHH)	0 – 24 horas	570
	▪ Anafilaxia	0- 1 hora	20
	▪ Encefalopatía	0-3 días	0 – 1
Encefalitis Japonesa	▪ Reacción alérgica grave		10 – 1 000
	▪ Reacción neurológica		1 – 2.3
Fiebre Amarilla	▪ Encefalitis consecutiva a la vacunación	7- 21 días	500 - 4 000 en lactantes > de 6 meses ^{d)}
	▪ Reacción alérgica/anafilaxia	0 – 1 hora	5 - 20

^{a)} No hay reacciones (excepto la anafilaxia) cuando hay inmunidad (~ 90% de los que reciben una segunda dosis), las convulsiones febriles son poco probables en niños mayores de seis años.

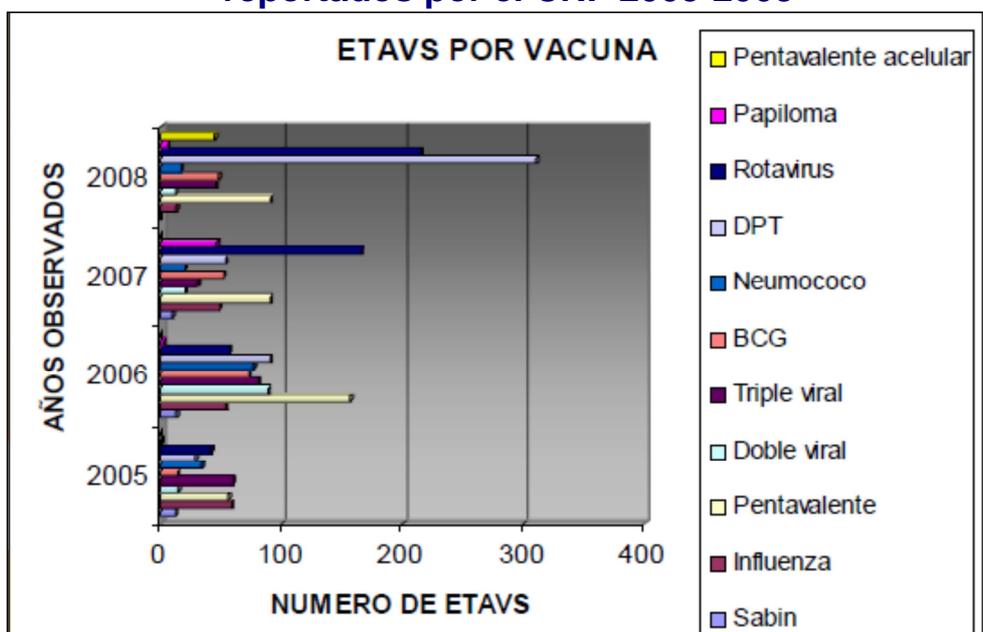
^{b)} El riesgo de PPRV es más alto para la primera dosis (1 por 40 000 – 3 400 000 dosis) que para las dosis posteriores y los contactos, 1 por 5 900 000 y 1 por 6 700 000 dosis, respectivamente.

^{c)} Las convulsiones son de origen febril principalmente, y la tasa depende de los antecedentes personales y familiares y la edad, con un riesgo más bajo en lactantes menores de cuatro meses.

^{d)} Los casos aislados sin denominador dificultan la evaluación de la tasa en niños mayores y adultos pero son sumamente raros (menos de 1 cas por 8 000 000 de dosis).

Fuente: Información suplementaria sobre seguridad de vacunas: Departamento de vacunas y productos biológicos OMS. Ginebra 200

Fig 14 Eventos Adversos Asociados a Vacunas reportados por el CNF 2005-2008



Fuente: Base de datos del centro nacional de farmacovigilancia.2005- 2008

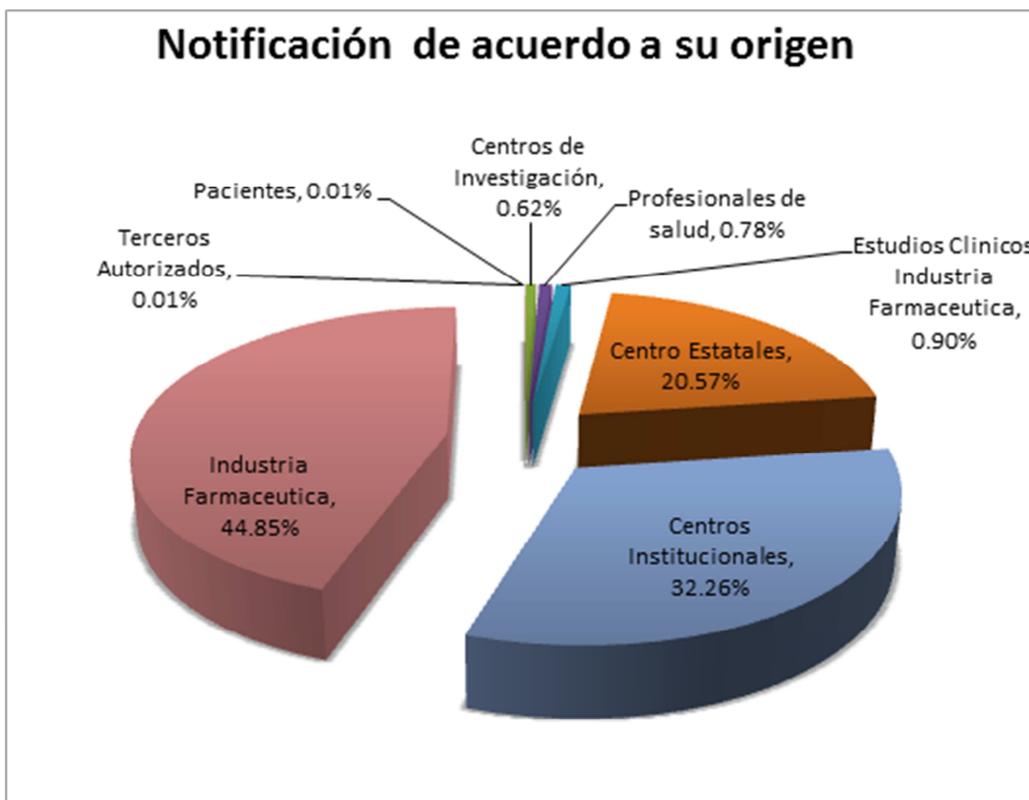
De acuerdo a lo que reporta el Centro Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, México tiene un reporte bajo de RAM, comparado con los reportes que realizan otros países lo cual puede deberse a diversas causas

Causas que entorpecen la notificación de las reacciones adversas a medicamentos

- ϕ Carencia de Información de la instalación y la operación de la Farmacovigilancia
- ϕ Falta de motivación de los médicos y otros profesionales de la salud
- ϕ Temor de los médicos de la pérdida de confidencialidad y a repercusiones legales.
- ϕ Dificultad en el proceso de notificación del médico y/o farmacéutico:
 - a) Desconocimiento de la forma de notificación
 - b) Pobre disponibilidad de la forma de notificación
 - c) Complejo procedimiento de envío de la información
- ϕ Problemas de comunicación con los encargados de la farmacovigilancia
- ϕ Carencia de Responsables de farmacovigilancia en la mayoría de los centros hospitalarios e instituciones de salud.
- ϕ Debilidad de los centros estatales de farmacovigilancia en algunos entidades federativ
- ϕ Limitados programas de farmacovigilancia en las compañías farmacéuticas
- ϕ Retroinformación insuficiente de las autoridades de salud al área médica

De acuerdo a la Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2003-septiembre 2008, se puede apreciar que la mayoría de los reportes provienen de la Industria Farmacéutica (44.85%), Centros Institucionales (32.2%), y del Centro Estatal, (20.57%) y del orden de menos del 1% son reportados por estudios clínicos de la Industria Farmacéutica, Centros de Investigación, Terceros autorizados y por los profesionales de salud.

▪ Fig. 8 Orígenes de las Notificaciones



DISCUSION

El sistema de Farmacovigilancia en México fue puesto en marcha a través de la COFEPRIS desde 2001, cuenta con la infraestructura, normatividad, lineamientos, procedimientos y formatos necesarios para el desarrollo de las actividades sin embargo debido a la introducción de nuevos medicamentos y vacunas así como al uso de las ya existentes o a la combinación de las mismas y a la importancia y alcances que tiene la Farmacovigilancia el Centro Nacional de Farmacovigilancia se ha ido transformando con apoyo de todas las áreas de la COFEPRIS, por lo que desde el año 2011 en la modificación al artículo 4.3 del Reglamento de Insumos para la Salud el que se autoriza la liberación de biológicos por procedimiento simplificado, así como en las autorizaciones a las modificaciones a las condiciones de Registro ha sido requisito indispensable el presentar como evidencia de cumplimiento de la seguridad de los medicamentos evidencia de haber cubierto con los requisitos de Farmacovigilancia y en caso de moléculas nuevas contar con la autorización por parte del Comité de Moléculas Nuevas en donde se requiere presentar el análisis de riesgo y el planes de minimización de riesgos, por lo que el incumplimiento de la farmacovigilancia actualmente es causa de cancelación o no aprobación de registros sanitarios de productos, y la no autorización en liberación de productos, por lo que es indispensable contar con un sistema de FMV que sea ágil y sobre todo eficiente, que no sea visto como fines administrativos sino que permita retroalimentar tanto a la autoridad reguladora, a los tomadores de decisiones, a los laboratorios productores, a la comunidad médica y a la población en general, lo cual actualmente no ocurre..

Uno de los principales problemas que se presenta en la FMV en México es la subnotificación ya que puede retrasar la detección de señales y ocasionar una subestimación de la magnitud de un problema. Sin embargo, no solo es importante la cantidad de notificaciones en la detección de señales, sino también la pertinencia de los casos notificados y la calidad de los datos, lo que hace a la Farmacovigilancia es un elemento importante y crucial en el Sistema Nacional de

Salud, por lo que es indispensable que se vaya desarrollando la cultura de la notificación no obstante existan limitantes que impidan tener notificaciones.

Es muy importante considerar que aunque puedan observarse reacciones adversas a medicamentos después de muchos años, los programas de vigilancia de la fase temprana post-comercialización, presenta grandes ventajas, por lo que la COFEPRIS, lo adopto incluyendo este requisito en la NOM-220-SSA, por lo que solicita informes periódicos de seguridad cada 6 meses en los primeros dos años, cada año hasta los primeros 5 años y cada 3 años posteriormente ya que ofrece ventajas inminentes como lo es la toma de decisiones en una fase temprana.

Ventajas y Desventajas de un programa de farmacovigilancia en la fase temprana post-comercialización efectuado por el titular del Registro Sanitario del medicamento.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
ϕ Refuerza los reportes de efectos adversos por medicamentos post aprobación del registro.	ϕ Los reportes no son verdaderamente espontáneos
ϕ Minimiza los efectos adversos por medicamentos nuevos y permite tomar decisiones rápidas	ϕ La frecuencia de efectos adversos puede sobreestimarse
ϕ Refuerza la seguridad de los medicamentos	ϕ Puede crear alarma innecesaria en prescriptores y consumidores
ϕ Aumenta la confianza de la población de los médicos y en los medicamentos nuevos.	ϕ Requiere entrenamiento de la fuerza de venta de los laboratorios farmaceuticos

Sin embargo a pesar de que uno de los objetivos de la Farmacovigilancia es coadyuvar a contar con medicamentos seguros, lo cual puede lograrse cuando el fabricante tiene la oportunidad de contar con información del comportamiento de sus productos en el mercado, la cual pudo no haberse manifestado en los estudios clínicos debido a la cantidad de participantes, y con la información de la FMV se pueden tomar las acciones preventivas o correctivas pertinentes permitiendo así la disponibilidad del producto. Sin embargo a la fecha no se tiene retroalimentación por parte del Centro Nacional de FMV, a los productores o usuarios, teniendo disponibilidad de la información como ocurre en otros países, toda vez que en caso particular de vacunas como se ha mencionado la información está dispersa

en varios centros, sin embargo de acuerdo al esquema de funcionamiento de la farmacovigilancia en México, el CNFV es quien debe concentrar y realizar los reportes a la OMS.

Indudablemente la calidad de los medicamentos repercute directamente en los resultados que pueda obtenerse en la FMV y estos a su vez pueden coadyuvar o impactar en las características de los mismos.

Los fabricantes tienen la obligación de cumplimiento de la normatividad para asegurar la calidad de las vacunas y con ello prevenir la presencia de efectos adversos originados por calidad del biológico, lo que pueden originar desconfianza en el uso de las vacunas, ocasionando la suspensión de programas de vacunación y con ello el incremento de casos, brotes o epidemias de enfermedades que son prevenibles por vacunación, originándose un problema de salud pública.

Tabla No. 4 CONDICIONES PARA TENER MEDICAMENTOS DE CALIDAD, SEGUROS Y EFICACES.

CUALIDAD	FORMA DE OBTENERLA
★ Pureza, uniformidad y estabilidad de los principios activos farmaceuticos (fármacos)	<ul style="list-style-type: none"> ϕ Instalación de fabrica apropiada ϕ Buenas practicas de fabricación ϕ Analisis de identidad y pureza ϕ Pruebas de estabilidad.
★ Pureza, uniformidad y estabilidad de los medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> ϕ Instalación de fabrica apropiada ϕ Buenas practicas de fabricación de medicamentos ϕ Analisis de identidad y pureza ϕ Pruebas de estabilidad.
★ Seguridad y eficacia de los medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> ϕ Investigación preclinica "in vitro" e "in vivo" ϕ Cumplimiento de Requisitos de Registro de medicamentos ϕ Responsable Sanitario
★ Conservación de las condicionees de calidad, seguridad y eficacia	<ul style="list-style-type: none"> ϕ Condiciones adecuadas de almacenamiento ϕ Distribución y dispensación eficientes ϕ Información apropiada para el paciente ϕ Farmacovigilancia.

No obstante la transformación que ha tenido el CNFV, aún se requiere reforzar el equipo que lo conforma tomando en consideración las recomendaciones de la OMS, que debe ser un grupo multidisciplinario, en el cual deben encontrarse expertos en medicamentos incluyendo vacunas, al igual que ocurre con otros países, lo que podría ayudar a agilizar el flujo de información, la evaluación de los reportes.

La OMS ha indicado que MEXICO, cuenta con subnotificación, y se ha identificado las posibles causas que pueden originadas por todos los responsables de la FMV, por lo que es importante evaluar el funcionamiento del sistema y detectar si existe una subnotificación o subreporte, para lo cual deberán tomarse las acciones de capacitación y sensibilización que permitan desarrollar una cultura de FMV.

La farmacovigilancia puede tener un gran impacto en la confianza para la utilización de los biológicos los cuales implican mayor beneficio comparado con el riesgo que conlleva su administración.

CONCLUSIONES

Después de haber realizado una revisión del marco teórico de la Farmacovigilancia y en particular de la Vacunovigilancia, a pesar de no haber tenido acceso a la información por parte del CNFV, en cuanto a las estadísticas de los ETAVs, se hizo una evaluación cualitativa del Sistema de Farmacovigilancia que se utiliza en México, se detectaron algunas áreas de oportunidad del CNFV y del Sistema de FMV que se emplea en México, tales como:

- ❖ La farmacovigilancia de vacunas en México actualmente no está concentrada en el CNFV quien es el responsable de realizar la notificación a la OMS
- ❖ Actualmente, la información de ETAVs está diseminada entre diferentes instituciones: CNFV y el CENSIA..
- ❖ No existe accesibilidad a los datos ni retroalimentación referente a los ETAVs reportados el CNFV hacia los productores ni hacia los titulares de registro.
- ❖ Para los productores y titulares de registro, no existe verificación del cumplimiento de la NOM-220.
- ❖ No existe retroalimentación de la evaluación de los eventos reportados al CNFV.
- ❖ Se tienen avances para el cumplimiento de la FMV, como un requisito para la renovación de Registros y la liberación de productos.
- ❖ Es importante que se cuente con un sistema que permita accesibilidad a la información sobre ETAVs, tal como ocurre en otros países.
- ❖ Es importante que exista un grupo independiente para la Vacunovigilancia, ya que a pesar de que las vacunas se clasifican dentro de los medicamentos por sus características particulares, como

la administración “masiva”, deben llevar un trato especial o diferente al de los medicamentos.

- ❖ .Se requiere reforzar la sensibilización del personal de salud y la capacitación del mismo para realizar reportes con oportunidad.

El alcance de la FMV, en el sector salud se ha incrementado y es de suma importancia por lo que con la finalidad de cumplir con sus objetivos es primordial contar con un sistema de FMV que sea ágil y sobre todo eficiente que permita retroalimentar tanto a la autoridad regulatoria, a los tomadores de decisiones, a los laboratorios productores, a la comunidad médica y a la población en general. Ya que un correcto seguimiento de la Farmacovigilancia brinda confianza en la utilización de las vacunas lo cual implica un importante beneficio en comparación con el riesgo intrínseco que implica su uso, y que no solamente quede como un requisito administrativo. Es necesario evaluar la efectividad del sistema de Farmacovigilancia empleado en México, para lo cual debe existir accesibilidad a la información.

El alcance de la FMV, se ha incrementado significativamente en los últimos años, debido a diferentes factores, tales como el incremento de vacunas en los programas de inmunización, con la introducción de nuevas tecnologías en la producción de vacunas, así como por la combinación de diferentes inmunógenos, entre otros, un correcto seguimiento de la Farmacovigilancia brinda confianza en la utilización de las vacunas lo cual implica un importante beneficio en comparación con el riesgo intrínseco que implica su uso.

Abreviaturas

- **AFSSAPS.** *Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos de Salud*
- **ANSM.** *- Autoridad Nacional de Seguridad de Medicamentos*
- **ARN.** *Autoridad Regulatoria Nacional*
- **BPC** *Buenas Prácticas Clínicas*
- **BIRMEX.** *Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México*
- **BPF.** *Buenas Practicas de Fabricación+*
- **CDC.** *Centros para el control y prevención de enfermedades*
- **CEMAR.** *- Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos*
- **CeNSIA.** *- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia*
- **CLV .** *Certificado de Libre Venta*
- **CPF.** *Certificado farmacéutico del Producto*
- **CRFM .-** *Centros Regionales de Farmacovigilancia*
- **CNFV** *Centro Nacional de Farmacovigilancia*
- **COFEPRIS.** *Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios*
- **DGE.** *- Dirección General de Epidemiología*
- **EA.** *Evento Adverso*
- **EMA** *Agencia Europea de Medicamentos*
- **EREM** *Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación*
- **ETAV** *Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación*
- **ESAVI.** *Eventos Supuestamente atribuidos a la Vacunación o Inmunización*
- **FDA.** *Federal Drug Administration*
- **FV .** *Farmacovigilancia*
- **ICH** *International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*
- **ISSSTE.** *Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los trabajadores del estado*
- **LGS .-** *Ley General de Salud*
- **NOM.** *- Norma Oficial Mexicana*
- **OMS.** *Organización Mundial de la Salud*
- **PAI.** *- Programa Ampliado de Inmunización*
- **PEMEX.** *- Petróleos Mexicanos*

- **PSUR**.- *Periodic Safety Update Report (Reporte Periodico de Seguridad)*
- **PGR** *Plan de Gestión de Riesgos*
- **PMR** *Plan de Manejo de Riesgos*
- **RAM** *Reacción Adversa de los Medicamentos*
- **SANEVA**.- *Sentinel Adverse New Vaccines*
- **SEDENA**. *Secretaria de la Defensa Nacional*
- **SERMAR**. *Servicios Marítimos*
- **VAERS**. *Vaccine Adverse Events Report System*

Definiciones.

- ❖ **Centro Nacional de Farmacovigilancia**, al organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- ❖ **Confidencialidad**, a la garantía de no divulgar la identidad y los datos clínicos de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.
- ❖ **Evento adverso/experiencia adversa**, a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.
- ❖ **Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV)**, a las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica.
- ❖ **Farmacovigilancia**, a “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002).
- ❖ **Farmacovigilancia Intensiva**, a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.
- ❖ **Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas**, al instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.

- ❖ **Fuente Documental**, a la fuente primaria, secundaria en la que se haga referencia a una determinada reacción adversa.
 - ❖ **Medicamento**, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.
 - ❖ **Notificación**, al informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.
 - ❖ **Notificación Espontánea**, al método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos.
 - ❖ **Profesionales de la Salud**, a los profesionistas con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.
- Reacción Adversa**, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.
- ❖ **Reacción Adversa Inesperada**, a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.
 - ❖ **Reporte de Sospecha de Reacción Adversa**, al formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

- ❖ **Reporte Periódico de Seguridad**, es un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el responsable de la seguridad del medicamento en el laboratorio productor.
- ❖ **Sospecha de Reacción Adversa**, a cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.
- ❖ **Unidad de Farmacovigilancia**, a la entidad dedicada al desarrollo de actividades de farmacovigilancia tales como son: el CNFV, los Centros Estatales e Institucionales y las áreas responsables de la seguridad de los medicamentos de las empresas farmacéuticas.
- ❖ **Valoración de la causalidad**, a la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abarca V K., Vigilancia de Eventos adversos a vacunas. *Vaccinologia Revista Chilena de Infectología* 2007; 24(1)53-56
- (2) Secretaria de Salud. Ley General de Salud
- (3) Secretaria de Salud. Reglamento de insumos para la Salud
- (4) Santos J.I. El programa Nacional de Vacunación: Orgullo de México.
- (5) Richardson Lopez-Collada V., González García A., Coronel Martínez D., Aldama Cruz O., Gómez Altamirano M., Desentis Linares J., et al. Manual de Vacunación 2008-2009 (Consejo Nacional de Vacunación).
- (6) Lineamientos Vacunación Universal 2003
- (7) Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de Vacunas, Toxoides, Sueros, Antitoxinas e Inmunoglobulinas en el humano DOF. 17 de julio 2003
- (8) Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, Para la atención del niño DOF. 22 de septiembre 1999
- (9) OMS. Guías de buenas prácticas de fabricación
- (10) OMS. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra, Octubre de 2004;9:1-5
- (11) Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2004. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. México, DF, 15 de Noviembre del 2004.
- (12) Secretaria de Salud Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006. Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- (13) OMS, Vigilancia de la seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia: Publisher by: The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for Internacional Drug Monitoring. 2001.
- (14) WHO The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products, 2002

- (15) Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmaceutica. Buenas practicas de Farmacovigilancia para las Americas. 2008
- (16) Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Caracteristicas que debe cumplir un medicamento para obtener el Registro Sanitario, 8a. Edición 2004. Vol.1;20-34
- (17) Brockmoller- Tzevtkov M. Pharamacotgenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatmen Eur J. Clin Pharmacol (2008 64:133-157
- (18) FDA Guidance for Industry: Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic Assesment. March 2005.
- (19) Rodríguez Betancourt J. García Vigil J, Giral Barnes C., Hernandez Santillan D, Jasso Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El Inicio Rev. Med IMSS 2004, 42(4):327-329.
- (20) Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guia de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes de seguridad
- (21) Summary of Pharnacovigilance Systems Document: <http://www.mhra.gov.uk>
- (22) Cuevas E, I..Estrategias y resultados de la Farmacovigilancia de vacunas desde el Instituto Finlay VacciMonitor 2010; Vol. 19 No. 2
- (23) Concha-Easterman A, Villavences A., Guías para el diseño, Implementación y Evaluación de Sistemas de Vigilancia Epidemiologica de Violencia y lesiones. Febrero 2001 (Organización Panamericana de la Salud).
- (24) Rodríguez Betancourt J. García Vigil J, Giral Barnes C., Hernandez Santillan D, Jasso Gutiérrez L. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos Rev. Med IMSS 2004, 42(5):419-423.
- (25) Pirmohamed, M. Atuah K.N., Doodoo A.X. Winstanley P. Pharmacovigilance in 11/7/10developing countries. BMJ 2007;355-462
- (26) Rodríguez Betancourt J. García Vigil J, Giral Barnes C., Hernandez Santillan D, Jasso Gutiérrez L. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional Rev. Med IMSS 2005, 43(2):131-140.
- (27) Ramírez E., Carcas A., Borobia A., Lei S., Piñana E., Fudio S., et al. A Pharmacovigilance Program From Laboratory Signals for the Detection and Reporting of Serious Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. Nature publishing group, 2010(87);1:74-86

- (28) WHO. The global Fund. Minimum Requirements for a functional Pharmacovigilance System
- (29) AFSSAPS. Surveillance of adverse events followin immunization
- (30) Weaver, J.; Willy M;Avigan M: Informatic Tools and Approaches in Postmarketing Pharmacovigilance Used by FDA. Journal: 2008; Vol. 10 No. 1
- (31) WHO. Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment.2005
- (32) Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. The Lancet. 1998 april 18; 351: 1200-1201.
- (33) De abajo FJ, Madurga M, Montero D. La farmacovigilancia en una agencia de Regulacion de medicamentos: fines y estrategias. Rev pediatric Aten primaria. 2003 Octubre; 5(20): 683-706.
- (34) 17. Diaz I. Farmacovigilancia vs Reacción adversa a medicamentos. 2005
- (35) Octubre [Http://www.ciencias.com](http://www.ciencias.com).
- (36) [http:// who-umc.org/ DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442](http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442)