



# Farmacovigilancia en Investigación Clínica



**1er. Simposio Nacional en Investigación Clínica & Bioética Aplicada**

Comité de Ética de Investigación Facultad de Medicina y  
Hospital Universitario, U. A. N. L.

- Dr. José Gerardo Garza Leal.
- Dr. Iván Hernández León.
- QCB. Ana María Carlos Martínez.
- Dr. Omar Kawas Valle.

# Definición

- "disciplina 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 nuevas *reacciones adversas* y prevenir los daños en los pacientes" (OMS 2002).

# Reacción Adversa

- "aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica".

# Reacciones Adversas Medicamentosas

- Riesgo intrínseco del medicamento.
- Sensibilidad individual del paciente.
- Estado de salud del paciente.
- Interacciones medicamentosas.

# Justificación

- Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades.
- Cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte.
- En algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.

# Magnitud del problema

- Del 1 al 15% en algunos casos y del 10 al 18% en otros, determinan que los pacientes que ingresan a un hospital, lo hacen como resultado de una reacción adversa o la manifiestan durante su estancia hospitalaria.
- Además, parece ser que la manifestación de una reacción adversa es la causa de una de cada 40 consultas en la práctica general.

# Consecuencias

- En los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación beneficio/riesgo desfavorable no detectada cuando se autorizó la comercialización.

# Responsabilidad

- La farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica y los profesionales de la salud.
- Cuando un nuevo medicamento se comercializa se debe evaluar a través del tiempo la relación beneficio-riesgo haciendo énfasis en el riesgo (seguridad).

# Medidas

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

# Principales instancias que intervienen en el control de la seguridad de los medicamentos

- Administraciones
- Industria
- Hospitales y establecimientos universitarios
- Asociaciones médicas y farmacéuticas
- Centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos
- Profesionales de la salud
- Pacientes
- Consumidores
- Medios de comunicación
- Organización Mundial de la Salud

# El ejemplo de la talidomida

- La talidomida empezó a utilizarse en 1957 y a prescribirse con mucha frecuencia por sus presuntas virtudes como remedio inocuo contra la náusea del embarazo y las náuseas en general.
- Pero no pasó mucho tiempo sin que se relacionara ese medicamento con una anomalía que causaba graves malformaciones congénitas en los hijos de mujeres tratadas con él durante el embarazo.

# Motivo

- El desastre de la Talidomida (focomelia) a comienzos de la década de los sesenta, cambió en forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica.

# Desarrollo clínico de los medicamentos

**ETAPA I**  
20 – 50  
voluntarios sanos  
para  
reunir datos  
preliminares

**ETAPA III**  
250 – 4000 pacientes en grupos más  
heterogéneos, para determinar la  
seguridad y eficacia a corto plazo

**ETAPA II**  
150 – 350 enfermos,  
para definir las  
recomendaciones  
sobre seguridad  
y posología

**ETAPA IV**  
Estudios Posteriores a la  
aprobación  
Sobre cuestiones  
determinadas de  
seguridad

Experimentación en animales  
para el estudio de la toxicidad  
aguda, las lesiones orgánicas, la  
dependencia de la dosis, el  
metabolismo, la cinética, la  
carcinogenicidad y la  
mutagenicidad/teratogenicidad

Experimentación  
Preclínica en  
animales

Etapa I

Etapa II

Etapa III

Etapa IV  
Postaprobación

• Notificación  
• Espontánea

**REGISTRO**

Desarrollo

Postaprobación

# Probabilidad de no observar una reacción adversa muy rara (0.01%) en una población

Número de pacientes a tratar	Probabilidad de no observar
<b>500</b>	<b>95.1%</b>
<b>1000</b>	90.5%
2500	77.9%
5000	60.7%
7500	47.2%
10000	36.8%
15000	22.3%
<b>20000</b>	<b>13.5%</b>
25000	8.2%
30000	5.0%

# Ejemplos clásicos de reacciones adversas graves e inesperadas

## Medicamento

- Aminofenazona (aminopirina)
- Cloranfenicol
- Clioquinol
- Estolato de eritromicina
- Fluotano
- Metildopa
- Anticonceptivos orales
- Practolol
- Reserpina
- Estatinas
- Talidomida

## Reacción adversa

- Agranulocitosis
- Anemia aplástica
- Neuropatía mieloóptica
- Hepatitis colestática
- Hepatitis hepatocelular
- Anemia hemolítica
- Tromboembolia
- Peritonitis esclerosante
- Depresión
- Rabdomiolisis
- Malformaciones congénitas

# Metas de FV

- 1) Evaluar la información recibida mediante las notificaciones.
- 2) Tomar decisiones y/o acciones para evitar mayores riesgos a la salud derivados del uso de los medicamentos.

# Dificultades

- El principal obstáculo suele radicar en la falta de formación, recursos, apoyo político y sobre todo infraestructura científica.



# Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

## Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas

Washington, DC

Diciembre del 2010



# Deficiencias

- Subnotificación.
- Notificación redundante.
- Conflictos de interés.
- Falta de motivación.
- Sistemas de salud inequitativos.

# Deficiencias

- Población sin acceso al sistema de salud.
- Escasa interacción entre pacientes y médicos.
- Medicamentos combinados.
- Indicaciones no aprobadas.

# Farmacovigilancia

- En la Política Farmacéutica Nacional.
- En la Reglamentación Farmacéutica.
- **En la Investigación Clínica.**
- En la Práctica Clínica.
- En los Programas de Salud Pública.



Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos- Oct. 2004

# ¿Cuántos tipos de reportes existen?

- Tres tipos de reportes, según el producto involucrado:
  - 1. Reportes Espontáneos:** relacionados con los medicamentos y vacunas comercializados.
  - 2. Reportes de Investigación Clínica:** relacionados con los medicamentos y vacunas en ensayos clínicos.
  - 3. Reportes de Materiovigilancia:** relacionados con los dispositivos utilizados para la administración de los medicamentos y vacunas.

# Farmacovigilancia en Investigación Clínica

- « La seguridad de los pacientes es la principal preocupación en Investigación Clínica »



# ¿Porqué es importante notificar EA en Investigación Clínica?

- Garantizar la seguridad de los pacientes
- Establecer perfiles de seguridad del producto
- Cumplir con:
  - Buenas Practicas Clínicas (BPC)
  - Regulaciones Nacionales, Internacionales (ICH/CFR/SS/CNB)
  - Políticas de la compañía

# Durante el Desarrollo de Estudios Clínicos

## ¿Quiénes son los responsables?

- Investigadores –Site staff
- Comités de Ética
- Patrocinadores –CRO
- Autoridades
- Pacientes.

# Responsabilidades (Patrocinador)

- Entrenar al equipo de investigación en los requerimientos de acuerdo a la normatividad y procedimientos del patrocinador.
- Notificar a las autoridades sanitarias y corporativos los EAS.
- Evaluar la causalidad.
- Retroalimentar al investigador y Comités de Ética (CIOMS, SUSAR).
- Alimentar el brochure del investigador con la nueva información que se genere.

# Responsabilidades (Investigador)

- Conocer el perfil de seguridad del producto en investigación
- Enviar los EAS al patrocinador y a su Comité de Ética.
- Documentar los EAS en las CRF y documentos fuente
- Evaluar Causalidad

# Responsabilidades(Monitor)

- Revisar detenidamente los documentos fuente y CRF's para determinar la presencia de EA/EAS.
- Garantizar el adecuado entrenamiento del equipo en Buenas Prácticas Clínicas.
- Envío de los CIOMS a los Comités de Ética.

# Información Necesaria

## Sospecha de RAM

- Fecha: de inicio y término
- Detalle en cada uno de los síntomas presentados (tiempos de aparición).
- Especificar si es inicial o seguimiento

## Medicamento Sospechoso

- Fechas: inicio y término
- Terapia concomitante
- Reinicio de la terapia

## Notificador Identificable

- Datos generales y medios de comunicación para localizarlo
- Dirección (más de una dirección).

## Paciente Identificable

- Datos generales
- Dirección (más de una de ser posible)
- Teléfono, fax etc.
- Historia clínica del paciente (antecedentes de terapias previas, cirugías, alergias, APP, APNP, AHF etc.)

# **GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

COFEPRIS/ Marzo 2012

# **GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**1.- Introducción**

**2.- Objetivos**

**3.- Definiciones**

**4.- Lineamientos para la notificación de eventos adversos (PROY-NOM-220-SSA1-2011)**

**5.- Guía para el llenado del formato de reporte de eventos adversos de estudio clínico**

**6.- Observaciones**

**7.- Marco Regulatorio de Farmacovigilancia**

**8.- Anexos.**

**Anexo 1. Lineamientos para la realización de estudios Fase IV de no intervención**

**Anexo 2. Contenido de los protocolos de investigación para los estudios post comercialización**

**Anexo 3. Actividades de las unidades de Farmacovigilancia que realicen estudios clínicos**

**Anexo 4. Ejemplo de llenado del formato**

# Notificación al CNFV

1. Clave del estudio.
2. Nombre del estudio.
3. Fecha y número de aprobación del estudio.
4. Molécula (s) y/o fármaco(s) en estudio.
5. Diseño del estudio (multicéntrico, aleatorio, doble ciego, abierto, comparativo, etc.)
6. Número de pacientes a incluir.
7. Número de centros participantes.
8. Fechas de inicio y de término aproximadas.
9. Fecha de autorización del protocolo en México.
10. Registro SSA (cuando aplique).

# Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:

- Lineamientos destinados a garantizar:
  - La *autenticidad y la calidad* de los datos recogidos para la evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos.
  - La *confidencialidad* de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas.
  - El uso de *criterios uniformes* en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales.

# Lineamientos para la notificación de eventos adversos

- Estudios clínicos fase I y II, no deberán de enviar ningún aviso de sospecha de evento adverso ni reportes de seguridad de estudios clínicos.

# Estudios clínicos fase IV

- **Estudios clínicos fase IV (de intervención):**
  - estudios post comercialización que tienen el objeto principal de buscar nuevas indicaciones, nuevas rutas de administración, nuevos tratamientos, nuevas combinaciones terapéuticas, nuevas dosis, entre otras además de evaluar la seguridad del medicamento.
- **Estudios de fase IV (de no intervención):**
  - estudios observacionales, realizados durante la comercialización de un medicamento para vigilar el perfil de su seguridad con el uso cotidiano, de acuerdo con las condiciones de autorización del mismo.

# Estudios clínicos fase III y fase IV de intervención

- **Eventos Graves que sucedan en el extranjero:**
  - Deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio, sólo en caso de que el estudio tenga un centro de investigación en México.
- **Eventos Graves, que sucedan en pacientes mexicanos dentro del territorio nacional:**
  - Reportar en un periodo de no más de 15 días hábiles posteriores a su identificación en el formato correspondiente para la notificación

# Estudios clínicos fase IV de no intervención

- **Eventos Graves:**
  - en un periodo de no más de 15 días hábiles posteriores a su identificación en el formato correspondiente para la notificación.
- **Eventos Leves, moderados y severos:**
  - esperadas e inesperadas serán reportados en un periodo máximo de 30 días hábiles contados a partir de su identificación.

# Estudios de Bioequivalencia,

- Tendrán la obligación de notificar al CNFV todos los eventos adversos y se deberá notificar tanto los del medicamento en estudio como los comparadores:
- - **Eventos Graves:**
  - en un periodo de no más de 15 días hábiles posteriores a su identificación
- - **Eventos Leves, moderados y severos (no graves):**
  - deben ser reportados al final del estudio en una tabla la cual contenga los datos pertinentes.

# ACTIVIDADES DE LAS UNIDADES DE FARMACOVIGILANCIA QUE REALICEN ESTUDIOS CLINICOS

- Estudios fase III y Fase IV de intervención con Centros de Investigación en México
  - Emitir un reporte de seguridad al final, incluyendo la siguiente información: título del estudio, número de protocolo, objetivos de la Investigación, descripción de la metodología de investigación, resultados del estudio, análisis y conclusiones.
  - Reportar en tablas los eventos adversos no graves y graves del medicamento en estudio una vez abierto el ciego.

# ACTIVIDADES DE LAS UNIDADES DE FARMACOVIGILANCIA QUE REALICEN ESTUDIOS CLINICOS

- **Estudios de bioequivalencia:**
  - Emitir un reporte de seguridad final que deberá contener: título del estudio, número de protocolo, objetivos de la Investigación, resultados del estudio, análisis y conclusiones.
  - Incluir junto con el reporte de seguridad final la tabla “reporte de reacciones adversas”.



Nº. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

Nº. RUPA

**SALUD**

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.  
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

**1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:**

Nº. DE NOTIFICACIÓN [De acuerdo a origen]

Nº. DE NOTIFICACIÓN [Institucional]

Nº. DE NOTIFICACIÓN [Laboratorio]

EC/ABCDE/TRED15/00001/2012

**2 DATOS DEL PACIENTE:**

INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO	ESTATURA [cm]	PESO [kg]
PVMC	1963	4	18	41	MESES	<input checked="" type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	175	55
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS				

**3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:**

FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN						
	8	2	2012			
	DÍA	MES	AÑO			

DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)

Nausea (Leve) Clave del estudio: TRED15  
 Vomito (Leve) Título del estudio: "Estudio fase IV controlado para establecer la seguridad y eficacia de "XXXX" en pacientes con EPOC"  
 Cefalea (Leve)  
 Disfagia (Leve)

Paciente con diagnóstico de faringoamigdalitis al que se le indicó tratamiento con (nombre genérico del producto). Aproximadamente 4 horas después de ingerir el primer comprimido presenta náusea, vómito (en 6 ocasiones) cefalea y dificultad para deglutir. El paciente suspende el tratamiento. Los síntomas desaparecen completamente en las 24 horas posteriores.

¿CON CUÉNTAS OPORTUNIDADES?		¿MUERTE DESDE LA REACCIÓN ADVERSA?		¿NO SE SABE?	
<input checked="" type="checkbox"/>	RECUPERADO SIN CONSECUENCIA	<input type="checkbox"/>	NO SE SABE	<input type="checkbox"/>	NO SE SABE
<input type="checkbox"/>	RECUPERADO CON CONSECUENCIA	<input type="checkbox"/>	MUERTE: EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO	<input type="checkbox"/>	NO SE SABE
<input type="checkbox"/>	NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/>	MUERTE: NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	<input type="checkbox"/>	NO SE SABE

**4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:**

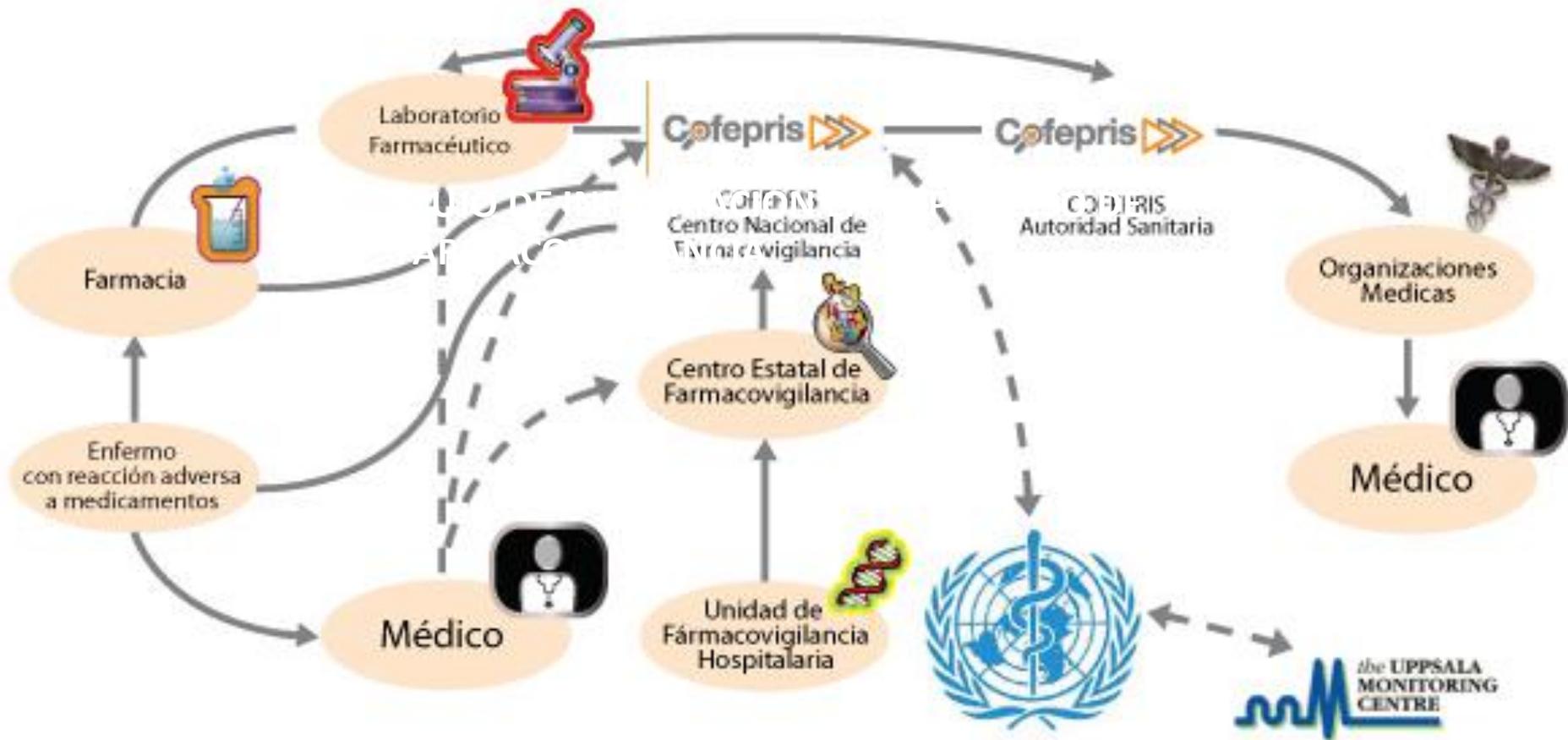
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR																		
MKV45425	MKV45425	L.A. SOLARI																		
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS																		
		180 mg x 24 hrs por 3 días																		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN																		
Oral	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">INICIO</th> <th colspan="3">TÉRMINO</th> </tr> <tr> <th>DÍA</th> <th>MES</th> <th>AÑO</th> <th>DÍA</th> <th>MES</th> <th>AÑO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01</td> <td>02</td> <td>2012</td> <td>08</td> <td>02</td> <td>2012</td> </tr> </tbody> </table>	INICIO			TÉRMINO			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO	01	02	2012	08	02	2012	Faringoamigdalitis
INICIO			TÉRMINO																	
DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO															
01	02	2012	08	02	2012															

¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SE SABE
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SE SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
¿CUÁNTO?			
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
¿CUÁL?			
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> NO SE SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SE SABE

**5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:**

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TÉRMINO	
			DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	
Mefenámico	180 mg	Oral	01/02/2012	08/02/2012	Multiplicación

# FLUJO DE INFORMACIÓN EN EL PROCESO DE FARMACOVIGILANCIA



# Objetivo de la Farmacovigilancia

- Servir a la salud pública y promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando, confianza que puede hacerse extensiva a los servicios de salud en general.
- Lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos.

# Objetivo de la Farmacovigilancia

- Proporcionar a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos.
- Mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y el público en general.
- Formar a los profesionales de la salud para que entiendan la eficacia y los riesgos de los medicamentos que prescriben.

©Cartoonbank.com



**GRACIAS POR SU ATENCIÓN**