



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Análisis retrospectivo de los eventos adversos de productos que contienen como principio activo insulina con registro sanitario en Colombia

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia
2018

Análisis retrospectivo de los eventos adversos de productos que contienen como principio activo insulina con registro sanitario en Colombia

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Tesis como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias-Farmacéuticas

Director:

Prof. Carlos Enrique Maldonado

Línea de Investigación:

Farmacovigilancia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2018

Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo.

Albert Einstein

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), por la información proporcionada para la realizar el presente trabajo.

Al Profesor Carlos Enrique Maldonado Mueete por el conocimiento aportado, y su apoyo durante el proceso del trabajo.

Mil gracias a mis amigas Angélica, Viviana, Ximena, Sandra y Matilde, por las largas charlas cuando estaba a punto de enloquecer, por su ayuda y sus consejos en el momento que más los necesitaba.

A mis compañeros de trabajo Hernán Darío y Ruth Ospina por todo el apoyo brindado.

A mis padres Melba y Marcelino por todo su apoyo, amor y comprensión. A mis hermanitos Maira y Josué porque siempre con sus ocurrencias alegraron mis días durante este tiempo de estudio. A mi sobrinita Victoria que con sus videollamadas hacia divertidas mis noches de estudio. A mi hermana Nataly.

A mi abuelita Zenaida por su amor incondicional y por regañarme porque no tenía tiempo para llamarla, con mi excusa de que estaba ocupada estudiando.

A Joel Velásquez gracias infinitas por aumentar mi amor por la ciencia, por las largas charlas académicas e intelectuales, por todo su amor y motivación.

A mi Kiddo por ser mi compañerita de estudio.

Jorge Drexler gracias por acompañarme en las largas jornadas de estudio con tu música.

Gracias Tú...

Resumen

La insulina es utilizada para mantener los niveles séricos de glucosa, es decir esta es indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Esta enfermedad aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. En Colombia para enero de 2018 se encontraron 32 registros sanitarios vigentes para medicamentos que contienen insulina (24 con registro sanitario vigente y 8 en trámite de renovación). El presente estudio, es el primer trabajo a nivel nacional, donde se analizan los reportes de eventos adversos de las diferentes insulinas notificados al Invima.

Objetivos: Analizar retrospectivamente los eventos adversos reportados de los productos que contienen como principios activos insulinas con registro sanitario en Colombia.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo de los reportes de sospechas de eventos adversos con productos con principio activo insulina entre 2011 y 2016. Los métodos usados para la detección de señales fueron Relación proporcional reportada (PRR),- Chi-cuadrado (CHI2) y bayesiano.

Resultados: Se encontró que en Colombia se han otorgado 69 Registros Sanitarios, de los cuales posiblemente 32 se encuentran en el mercado colombiano (24 con Registro Sanitario vigente y 8 en trámite de renovación) y durante el periodo comprendido entre el año 2011 al 2016 se encontraron 1457 reportes de eventos adversos. Adicionalmente, de los 1457 reportes de eventos adversos a medicamentos el mayor número de estos fueron realizados en Bogotá D.C. y en los departamentos de Bolívar y Antioquia con porcentajes de 36,31%, 28,55% y 16,82% respectivamente. Respeto al género, se encontró que el 60% de los reportes de reacciones adversas correspondía al género femenino y el 39% de los reportes al género masculino y según el grupo etario se encontró que un mayor porcentaje de reportes de reacciones adversas se reportaron en el grupo de personas mayores y personas adultas 69,60 y 24,43% respectivamente. Así mismo, se evidenció que de los 32 registros vigentes y en trámite de renovación solo existen reportes de 28 registros sanitarios y que el mayor número de registros sanitarios corresponden al laboratorio 3, 5 y 6. En cuanto a la detección de señales no se detectaron señales, sin embargo por los tres métodos PRR, CHI2 y bayesiano dieron positivo para infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie.

Conclusiones: Existe un menor número de reportes de reacciones adversas en comparación con los medicamentos que se encuentran comercializados en Colombia, adicionalmente se encontraron inicialmente tres posibles potenciales señales para infarto de miocardio, paro cardiorrespiratorio, insuficiencia renal y úlcera de pie por los métodos cuantitativos, que una vez validados se descartaron como señales.

Palabras clave: Insulina, diabetes, Invima, reacciones adversas, señales.

Abstract

Insulin is used for the treatment of patients with diabetes mellitus. This disease occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body does not efficiently use the insulin it produces. In Colombia, in January 2018, 32 marketing authorization were found for medicines containing insulin (24 with marketing authorization and 8 in the process of renewal).

The present study, is the first work at national level, where the reports of adverse events of the different insulins notified to Invima are analyzed.

Objectives: To retrospectively analyze the reported adverse events of the products containing as active ingredients insulins with sanitary registry in Colombia.

Methodology: Retrospective observational study of the reports of suspected adverse events with products with active insulin between 2011 and 2016. The methods used for the detection of signals were proportional reported ratio (PRR), - Chi-square (CHI2) and Bayesian.

Results: It was found that 69 sanitary registry have been granted in Colombia, of which 32 are possibly in the Colombian market (24 with Sanitary Registration in force and 8 in the process of renewal) and during the period from 2011 to 2016 found 1457 reports of adverse events. Additionally, of the 1457 reports of adverse drug events, the largest number of these were performed in Bogotá D.C. and in the departments of Bolívar and Antioquia with percentages of 36.31%, 28.55% and 16.82% respectively. Respect to the gender, it was found that 60% of the reports of adverse reactions corresponded to the female gender and 39% of the reports to the male gender and according to the age group it was found that a higher percentage of reports of adverse reactions were reported in the group of elderly people and adults 69.60 and 24.43% respectively. Likewise, it was evidenced that of the 32 current registries and in process of renewal there are only reports of 28 sanitary registries and that the greater number of sanitary registrations correspond to the laboratory 3, 5 and 6. As for the detection of signals, no signals were detected, however by the three PRR, CHI2 and Bayesian methods, they were positive for myocardial infarction, renal failure, cardiorespiratory arrest and foot ulcer.

Conclusions: There is a lower number of reports of adverse reactions compared to drugs that are commercialized in Colombia. In addition, three possible potential signals for myocardial infarction, cardiorespiratory arrest, renal failure and foot ulcer were found initially by quantitative methods, which once validated were discarded as signals.

Keywords: Insulin, diabetes, Invima, adverse reactions, signal.

Contenido

	Pág.
Resumen.....	5.
Abstract	6.
Lista de figuras	9
Lista de tablas y ecuaciones.....	10.
Lista de Símbolos y abreviaturas	12.
Introducción	13.
Justificación.....	15.
1. Capítulo 1: Marco Teórico	16.
1.1 Diabetes	16 ¡Error! Marcador no definido.
1.1.1 Definición y Clasificación.....	16
1.1.2 Diabetes en Colombia.....	17
1.2. Insulinas.....	19.
1.2.1. Definición.....	19.
1.2.2. Mecanismo de acción.....	20.
1.2.3. Clasificación.....	21.
1.2.4. Uso clínico de la insulina y sus análogos.....	22.
1.2.5. Producción de insulina.....	23.
1.3. Farmacovigilancia.....	25.
1.3.1. Reacciones adversas.....	25.
1.3.2 Señales y detección de señales.....	28.
1.4. Normatividad Sanitaria relacionada con farmacovigilancia para los productos biológicos en Colombia.....	32.
2. Capítulo 2: Objetivos	34.
2.1 Objetivo general	34.
2.2 Objetivos específicos.....	34 ¡Error! Marcador no definido.
3. Capítulo 3: Consideraciones éticas.....	35.

4.	Capítulo 4: Declaración de conflicto de intereses	36.
5.	Capítulo 5: Metodología.....	37.
	5.1 Identificación y análisis de los eventos adversos	37.
	5.2 Generación de señales.....	38.
6.	Capítulo 6: Resultados y análisis.....	42.
	6.1 Identificación y evaluación de eventos adversos reportados en Colombia.....	42.
	6.2 Generación de señales.....	56.
7.	Conclusiones y recomendaciones.....	63.
	7.1 Conclusiones.....	66.
	7.2 Recomendaciones.....	66.
A.	Anexo A: Metodología, Identificación y evaluación de eventos adversos reportados.....	68.
B.	Anexo B: Generación de potenciales señales para insulinas.....	187.
	Bibliografía.....	211.

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Prevalencia de diabetes en Colombia	18
Figura 1-2: Proinsulina humana y su conversión en insulina. Se muestra la secuencia de aminoácidos de la proinsulina humana. Mediante desdoblamiento proteolítico, se eliminan cuatro aminoácidos básicos (residuos 31, 32, 64, 65) y el péptido conector, lo que convierte a la proinsulina en insulina. Se muestran los sitios de acción de las endopeptidasas PC2 y PC3.	20
Figura 1-3: Modelo del receptor de insulina	21
Figura 1-4: Perfiles aproximados de concentraciones plasmáticas de la insulina y sus análogos.	22
Figura 1-5: Estructura de insulina glargina	25
Figura 6-1: Número de reportes de eventos adversos para insulinas del 2011 al 2016	43
Figura 6-2: Reportes de eventos adversos por Departamentos y en Bogotá D.C	44
Figura 6-3: Porcentaje de eventos adversos por género	45
Figura 6-4: Porcentajes de pacientes por sistemas afectados mayormente según género	46
Figura 6-5: Porcentaje de eventos adversos por grupo etario	47
Figura 6-6: Porcentajes de pacientes adultos y persona mayor por sistemas afectados	47
Figura 6-7: Porcentajes desde la primera infancia hasta la juventud por sistemas afectados	48

Figura 6-8: Número de reportes por tipo de reportante

49

Lista de tablas y ecuaciones

	Pág.
Tabla 1-2: Perfil temporal de la acción de la insulina y sus análogos	23
Tabla 6-1: Número de reportes de reacciones adversas y registros sanitarios por laboratorio	49
Tabla 6-2: Comparación registros sanitarios vigentes contra reporte SISMED	50
Tabla 6-3: Causalidad infarto miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie	53
Tabla 6-4: Número de eventos adversos para las insulinas y para todos los otros medicamentos	56
Tabla 6-5: Tabla de contingencia de 2X2 para detección de señales	56
Tabla 6-6: Resultado de generación de potenciales señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con insulinas en Colombia	58
Tabla 6-7: Reportes de eventos adversos con infarto de miocardio para insulina glargina	60
Tabla 6-8: Reportes de eventos adversos con insuficiencia renal para insulina glargina	60
Tabla 6-9: Reportes de eventos adversos con paro cardiorrespiratorio para insulina glargina	60
Tabla 6-10: Reportes de eventos adversos con úlcera de pie para insulina glargina	61
Tabla A-1: Categorías de causalidad para los eventos adversos	68
Tabla A-2: Registros Sanitarios de productos con principio activo insulina aprobados en Colombia	72
Tabla A-3: Productos con Registro Sanitario vencido, cancelado o con pérdida de fuerza ejecutoria.	77
Tabla A-4: Laboratorios fabricantes de Insulinas en Colombia	80

Introducción	14
Tabla A-5: Número de reporte de reacciones adversas por departamento	81
Tabla A-6: Número de reporte de reacciones adversas por género	83
Tabla A-7: Número de reporte de reacciones adversas por grupo etario	83
Tabla A-8: Unidades comercializadas al año de insulina 2011-2016	84
Tabla A-9: Número de reacciones adversas por severidad y causalidad	84
Tabla A-10: Clasificación por sistema eventos adversos reportados para insulinas	154
Tabla A-11: Eventos adversos reportados para insulinas comparados con la literatura	163
Tabla A-12: Reporte de reacciones adversas en Micromedex® y en fichas técnicas	172
Tabla A-13: Eventos adversos encontrados pero no reportados en la literatura para insulinas	178
Tabla B-1: Generación de posibles señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con insulinas en Colombia	188
Tabla B-2: Generación de posibles señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con insulinas en Colombia riesgo 5	202
Tabla B-3: Descripción de los reportes de eventos adversos con infarto de miocardio para insulina glargina	203
Tabla B-4: Descripción de los reportes de eventos adversos de insuficiencia renal para insulina glargina	206
Tabla B-5: Descripción de los reportes de eventos adversos con infarto de paro cardiorrespiratorio	208
Tabla B-6: Descripción de los reportes de eventos adversos con úlcera de pie	209
Ecuación A-1: PRR (Relación proporcional reportada)	69
Ecuación A-2: Estadística Chi-cuadrado	70
Ecuación A-3: Método Bayesiano o Componente de Información (IC)	71

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Asn	Asparagina
BCPNN	Red de Propagación Neuronal Bayesiana (Bayesian Confidence Propagation Neural Network)
CH2	Estadística Chi-cuadrado
EA	Evento adverso
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
Gly	Glicina
Invima	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRR	Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio)
RAM	Reacción adversa de medicamento

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina o esta es insuficiente suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce (hormona que regula el azúcar en la sangre). Una producción deficiente de insulina, puede requerir la administración diaria de esta hormona. (1)

Los medicamentos biológicos son los que contienen uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica. Algunos de ellos tienen su contraparte en el organismo humano y, como la insulina, la hormona del crecimiento, las eritropoyetinas entre otros. En comparación con las moléculas de síntesis los principios activos de los medicamentos biológicos son más grandes y en su mayoría más complejos. Esta complejidad como el proceso de manufactura, el cual incluye diferentes plataformas tecnológicas puede provocar cierto grado de variabilidad en cualquier medicamento biotecnológico e incluso entre distintos lotes de fabricación, lo cual potencialmente podría impactar en la eficacia y la seguridad. (2)

Adicionalmente en el Decreto 1782 de 2014, “Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario”, también se definen los medicamentos biológicos como: “Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos”. (3)

Por lo anterior, los medicamentos objeto de este trabajo de investigación son medicamentos que al ser obtenidos a partir de seres vivos y con técnicas de ingeniería genética son clasificados como medicamentos biológicos-biotecnológicos.

El objetivo del presente trabajo es analizar retrospectivamente los eventos adversos reportados al Invima durante el periodo comprendido entre el año 2011 al 2016 de los productos que contienen como principios activos insulinas con registro sanitario en

Colombia, con el fin de comparar las reacciones adversas esperadas, generar posibles señales con la información de Colombia e identificar oportunidades de mejora en el reporte de eventos adversos. Este es el primer trabajo a nivel nacional que analiza el reporte de eventos adversos realizados a la institución.

Justificación

El reporte de eventos adversos es un pilar en el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia y en la medida que se fortalece un programa de farmacovigilancia en un país se requieren identificar oportunidades de mejora que permitan disminuir entre otros, el subregistro, la información incompleta del reporte y la falta de motivación e incluso incumplimiento de la normatividad por parte de los actores en farmacovigilancia y especialmente por parte de los titulares de registros y de los profesionales de la salud. Razones por las que consideramos analizar con más detalle estos aspectos en la base de datos local para cada uno de los grupos terapéuticos independientemente del hecho de tener un creciente número de reportes de eventos adversos.

Invima actualmente ha logrado un aumento cada vez mayor de reporte de eventos adversos a tal punto que el año pasado se recibieron 95,658 y hace 4 años se recibían 5,447 reportes aproximadamente.

Por otra parte si bien el aumento en el número de reportes es un avance significativo nos planteamos la necesidad de conocer estos reportes por grupo de medicamentos.

En el marco del programa de farmacovigilancia se reciben reportes voluntarios o espontáneos de eventos adversos asociados a las insulinas autorizadas para prescripción en el país. Estos reportes son enviados al centro internacional Uppsala de farmacovigilancia y vemos necesario analizar los eventos adversos reportados para el grupo farmacológico de las insulinas recombinantes, ya que no existe un análisis local que permita entre otros conocer las características relacionadas con el reporte. Características tales como la calidad del reporte, el tipo de reportante, el número de reportes por titulares de registros sanitarios e identificación de potenciales señales por grupo terapéutico.

1. Capítulo 1: Marco Teórico

1.1 Diabetes

1.1.1 Definición y Clasificación

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.

Existen dos tipos fundamentales de diabetes, en una clasificación que guarda una gran correlación con la terapia de la misma:

Diabetes de tipo 1:

La diabetes de tipo 1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la diabetes de tipo 1 y no se puede prevenir con el conocimiento actual. Es la menos frecuente (aproximadamente uno de cada diez casos)

Diabetes de tipo 2:

La diabetes de tipo 2 (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física.

Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños.

Diabetes gestacional:

La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre) que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una

diabetes. Tanto las mujeres embarazadas como sus hijos corren mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro.

Diagnóstico y tratamiento:

- Los pacientes con diabetes de tipo 1 necesitan insulina y los pacientes con diabetes de tipo 2 pueden tratarse con medicamentos orales, aunque también pueden necesitar insulina;
- el control de la tensión arterial; y
- los cuidados podológicos.

Otras intervenciones:

- las pruebas de detección de retinopatía (causa de ceguera).
- el control de los lípidos de la sangre (regulación de la concentración de colesterol).
- la detección de los signos tempranos de nefropatía relacionada con la diabetes.(1,4)

La diabetes mellitus es un problema de salud pública en constante ascenso en la mayor parte del mundo. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, en 2013 alrededor de 382 millones de personas tenían diabetes, de las cuales el 80% vivían en países de ingresos medios y bajos. Para ese mismo año, la región de América Central y Sur América concentró 24,1 millones de diabéticos y se estima que para 2035 esta cifra ascienda en un 59,8%. La prevalencia nacional de diabetes en América Latina varía notoriamente entre países, siendo Perú el que registra la cifra más baja (4,3%) y Puerto Rico la más alta (15,4%)¹. En el caso de Argentina, Chile, Colombia y México, los porcentajes son del 6,0%, el 10,3%, el 7,2% y el 11,7%, respectivamente. En todo el mundo, Brasil y México se ubican en el cuarto y el sexto lugar con mayor número de personas entre los 20 y 79 años de edad con diabetes. (5)

1.1.2. Diabetes en Colombia

En Colombia entre un 7 y un 9 % de la población adulta (20 años o más) tiene diabetes tipo 2 (DM2), aunque esta prevalencia es cinco veces más baja en la zona rural. Esto significa que existen en el país alrededor de dos millones de personas con DM2 de las cuales casi la mitad desconoce su condición. Además existe un número casi igual de personas con intolerancia a la glucosa (ITG) que es un estado de muy alto riesgo para desarrollar la enfermedad, por lo cual se llama también pre-diabetes.

La diabetes mellitus es una de las 5 primeras causas de muerte y una de las 10 primeras causas de consulta en adultos en Colombia. Con base en datos que se han recopilado en la última edición del Atlas de la Federación Internacional de diabetes (IDF), se calcula que en el país hay aproximadamente 2 millones de personas con diabetes de las cuales la gran mayoría son tipo 2. Por consiguiente esta enfermedad constituye un problema de salud pública que debe ser manejado en todos los niveles de atención y con estrategias

de prevención en todas sus etapas. Además, estudios recientes sugieren que existe una memoria metabólica deletérea causada por la hiperglucemia, que obliga a controlar la diabetes en forma temprana y sostenida. (6,7)

La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Colombia es relativamente baja (de 3-4 por 100.000 niños menores de 15 años) y la prevalencia se estima en un 0,07% (Figura 1-1). (8)

Figura 1-1: Prevalencia de diabetes en Colombia

Diagnóstico	Lugar ^{ref}	Edad (años)	Prevalencia (%) (IC del 95%)		
			Total	Hombres	Mujeres
Diabetes en zonas urbanas					
DM2	Bogotá ¹	≥ 30	7,4 (5,2-9,6)	7,3 (3,8-11)	7,4 (4,5-10)
DM2	Bogotá ²	30-64		7,3 (3,7-10,9)*	8,7 (5,2-12,3)*
DM2	Bogotá ¹²	25-64	8,1 (6,8-9,5)*	7,4 (5,7-9,2)*	8,7 (6,8-10,6)*
DM2	Pasto ⁴	> 20		2,4	3,6
DM2	Bucaramanga ⁵	15-64	4,0		
DM2	Cartagena ¹⁷	≥ 30	8,9		
Diabetes en zonas rurales					
DM2	Choachí ⁷	≥ 30	1,4 (0-2,8)		
Diabetes en todo el país (estimada)					
DM2	Nacional ⁶	20-79	4,8 y 5,2*		
DM1	Nacional ⁶	0-79	0,07%		

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confianza.

* Ajustada por edad.

Por todo lo mencionado anteriormente, se espera que la epidemia de diabetes tenga un impacto mayor en nuestra región, en la medida en que los cambios de nuestro estilo de vida sigan el ejemplo de los norteamericanos. En efecto, se predice que entre los años 2000 y 2030 en Latinoamérica el número de personas con diabetes aumentara en un 148%, mientras que la población general aumentara solo un 40%. El mayor incremento se observara en el grupo de personas de 45-60 años de edad, hecho preocupante porque es una población económicamente activa cuya expectativa de vida permite una mayor exposición a las complicaciones de la diabetes. Por tanto, es necesario desarrollar estrategias preventivas dirigidas al control de los factores de riesgo. (8)

La incidencia y la prevalencia de la diabetes en constante aumento implican el uso de las diferentes alternativas terapéuticas y sin duda es necesario conocer el comportamiento del perfil de seguridad en la práctica clínica diaria.

1.2. Insulinas

1.2.1 Definición

En 1921, un grupo canadiense de investigadores (F. Banting; Ch. Best; JJR Macleod), purificaron la insulina y probaron que la diabetes es una enfermedad por deficiencia de insulina. En 1923, las compañías farmacéuticas obtuvieron la licencia para producir insulina sin pagar derechos de autor, haciéndose accesible en el mundo varios años después. La insulina fue la primera proteína de la que se conoció su secuencia completa de aminoácidos en 1955.

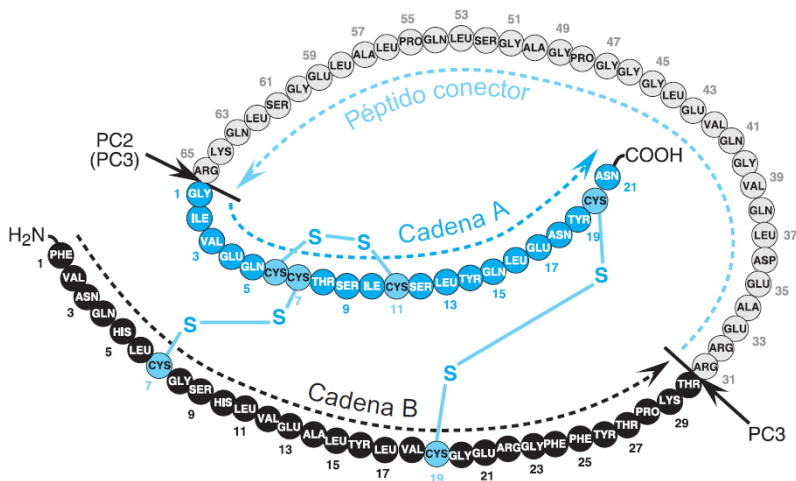
Inicialmente la insulina se extrajo de páncreas de cerdo o vaca. La insulina de estos animales es prácticamente igual a la humana, pero difieren en la composición de uno y tres aminoácidos, respectivamente. Estas insulinas de origen animal producían reacciones cutáneas inmunológicas adversas, además de una variación en potencia de hasta 25%. Por esta razón se ideó un proceso de purificación por métodos bioquímicos, obteniéndose lo que se llamó insulinas monopico (de acuerdo con lo que se observaba en la corrida de electroforesis) o purificadas y, posteriormente, las monocomponente o altamente purificadas, con mínima contaminación de moléculas diferentes de insulina. Posteriormente se transformó a la insulina de cerdo en una molécula igual a la humana, cambiando el aminoácido diferente mediante conversión enzimática, llamada insulina humana semisintética.

A partir de finales de la década de 1970 la insulina se tornó en la primera proteína obtenida por biotecnología, lográndose su síntesis en grandes cantidades e igual a la insulina humana a través de la recombinación del DNA con el uso de bacilos *E. coli* o por introducción del código genético de la pro insulina a este germen. La así llamada insulina recombinante humana o biosintética se usa ampliamente en el mundo entero desde la década de 1980.

La insulina es una hormona peptídica de 51 aminoácidos secretada por las células beta en los islotes de Langerhans y se encuentra formada por dos cadenas peptídicas (A y B), unidas por dos puentes disulfuro (hay un puente disulfuro interno adicional en la cadena A); en la molécula original hay un puente peptídico entre ambas, que es el péptido C (se ha reportado que este péptido podría tener una función biológica de tipo hormonal). (Figura 1-2)

Su función básica es la de mantener los niveles séricos de glucosa, gracias a la captación de la misma, la regulación del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico, e inducción de cambios tróficos. (4, 9,10)

Figura 1-2: Proinsulina humana y su conversión en insulina. Se muestra la secuencia de aminoácidos de la proinsulina humana. Mediante desdoblamiento proteolítico, se eliminan cuatro aminoácidos básicos (residuos 31, 32, 64, 65) y el péptido conector, lo que convierte a la proinsulina en insulina. Se muestran los sitios de acción de las endopeptidasas PC2 y PC3



1.2.2. Mecanismo de acción

La actividad principal de la insulina, incluidos los análogos de insulina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucosa mediante la estimulación de la captación periférica de glucosa, especialmente por parte del músculo esquelético y del tejido adiposo, y la inhibición de la producción hepática de glucosa. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y estimula la síntesis de proteínas.

La acción de la insulina implica una respuesta compleja que afecta a carbohidratos, lípidos y proteínas. Los efectos de la insulina se divide en dos grandes grupos: metabolismo y crecimiento.

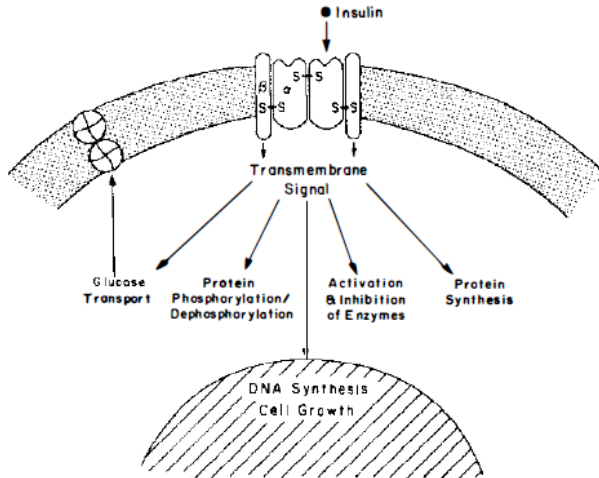
Los efectos metabólicos de la insulina se dan a concentraciones hormonales bajas y se producen rápidamente después de la exposición de las células a la hormona.

Los efectos promotores del crecimiento de insulina, se observan generalmente con altas concentraciones de insulina y requieren horas o días para manifestarse.

Así como ocurre con otras hormonas peptídicas y los neurotransmisores, la insulina se une a receptores específicos de la membrana plasmática de la célula y, de este modo, inicia una cadena de eventos que conduce a sus efectos biológicos característicos. El receptor tiene dos propósitos: 1. reconocer la hormona entre todas las otras sustancias en la sangre uniéndola con alta afinidad y especificidad, 2. Transmitir una señal transmembrana que da como resultado una alteración en las vías metabólicas intracelulares. En los últimos años, se han hecho progresos considerables en la

elucidación de las características estructurales generales del receptor usando una variedad de técnicas. El modelo actual del receptor se muestra en la Figura 1-3.

Figura 1-3. Modelo del receptor de insulina



El receptor de insulina se compone de dos subunidades distintas sub especializadas para realizar las dos funciones principales del receptor. La subunidad-α tiene un peso molecular de 135.000 y parece ser la subunidad de unión a la insulina. La subunidad-β del receptor de insulina tiene un peso molecular de 95.000 y, en contraste con la subunidad-α, parece ser una proteína transmembrana. Además, la subunidad-β del receptor de insulina parece ser una proteína quinasa sensible a la insulina. (11)

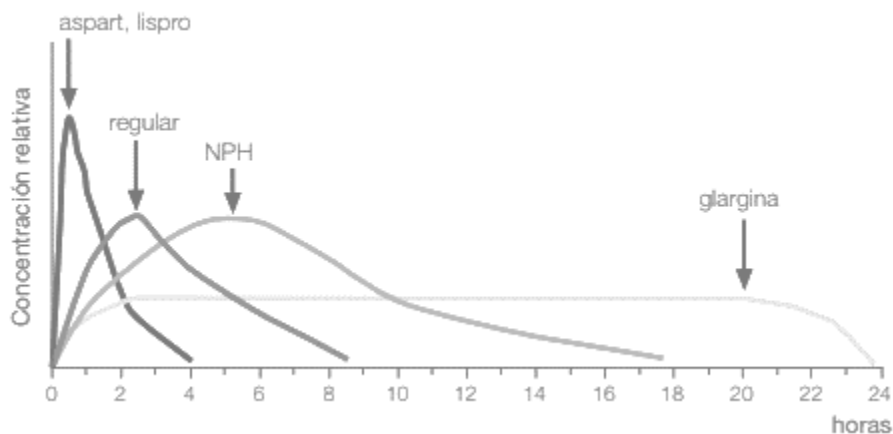
1.2.3. Clasificación

Con la introducción de la insulina desde hace más de 80 años se han desarrollado numerosos tipos de insulinas, de diferente duración de acción. Inicialmente el origen de las insulinas era bovino o porcino. (12)

Desde la década de los noventa han sido diseñados análogos de insulina para el manejo de pacientes diabéticos usando técnicas de ADN recombinante. Las modificaciones de la molécula original de insulina humana les confieren una rápida, ultrarrápida y prolongada acción. Entre las insulinas ultra rápidas están la Aspártica, la Lispro y la Glulisina y entre las de acción prolongada están la Glargina y la Detemir. También se encuentran mezcladas con insulina humana NPH en diferentes proporciones. La introducción de los análogos de insulina hace más factible el empleo de bolos correctores o dosis extra de insulina para reducir las hipoglicemias puntuales en cualquier momento del día y facilitar el manejo de los carbohidratos en la dieta. (9)

Los denominados análogos de la insulina (humana), tienen perfil farmacocinético adaptado a diferentes necesidades Figura 1-4.

Figura 1-4. Perfiles aproximados de concentraciones plasmáticas de la insulina y sus análogos



Los análogos se designan por las modificaciones en la secuencia de aminoácidos en la molécula de insulina.

- En la insulina lispro se ha modificado el orden de los aminoácidos prolina-lisina en las posiciones 28 y 29 de la cadena B (lys-pro).
- En la aspart se ha sustituido la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B.
- En la glulisina se ha sustituido la asparagina por lisina en la posición 3 de la cadena B, y la lisina por glutamato en la posición 29.
- En la glargina se ha sustituido la asparagina por glicina en la posición 21 de la cadena A de la insulina, y se han añadido dos moléculas de arginina en la posición 30 de la cadena B.
- En la detemir se ha eliminado el aminoácido terminal de la posición 30 de la cadena B y se ha añadido un ácido graso en la posición 29. (12)

1.2.4. Uso clínico de la insulina y sus análogos

El uso clínico más evidente es en la diabetes de Tipo I, y en algunos casos puede administrarse conjuntamente con un hipoglicemiante oral como la metformina (sobre todo en pacientes obesos).

Aunque el tratamiento inicial debe ser con hipoglicemiantes orales, en la diabetes de tipo II puede usarse insulina, generalmente en combinación con los agentes citados. En la actualidad se considera que gran parte de los pacientes con diabetes de tipo II terminará

requiriendo de suministro de insulina, aún si ha respondido bien a los hipoglicemiantes orales.

Al ocurrir complicaciones agudas graves de la diabetes (coma cetoacidótico o hiperosmolar osmótico), las mismas deben tratarse con insulina y la hidratación adecuada, independientemente del tipo de diabetes del paciente. (4)

A continuación se encuentra el perfil temporal de acción de la insulina y sus análogos (Tabla 1-2).

Tabla 1-2: Perfil temporal de la acción de la insulina y sus análogos

Tipo	Inicio	Pico	Duración
Acción Inmediata			
Insulina lispro (análogo)	5-15 min	0.5-1.5 h	2-5 h
Insulina aspart (análogo)	15 min	1 - 3 h	3 - 5 h
Acción Rápida			
Regular	30 - 60 min	2 - 4 h	8 - 12 h
Insulina – zinc	60 - 90 min	5 - 10 h	12 - 16 h
Acción Intermedia			
Insulina Isofánica NPH (neutral protamine Hagedorn)	60 - 150 min	4 - 12 h	24 h
Lenta	60 - 150 min	7 - 15 h	24 h
Acción Prolongada			
Ultralenta	240 - 480 min	10 - 30 h	20 - 36 h
Lantus (análogo)	60 min	5	≥ 24 h

Las indicaciones actualmente aprobadas en Colombia para las insulinas son: tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

En el anexo A se encuentran las indicaciones para los productos con Registro Sanitario vigente o en trámite de renovación en Colombia.

1.2.5. Producción de insulina

En los mamíferos, la insulina se produce en las células beta localizadas en los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina regula el metabolismo de los carbohidratos y las grasas para mantener los niveles de glucosa en la sangre mediante la elevación de la absorción de glucosa de la sangre a los músculos y el tejido graso. La insulina humana se compone de dos cadenas polipeptídicas, la A y la B, que están unidas entre sí por

enlaces disulfuro; tiene una masa molecular de 5.808 Daltons, consistente en 51 aminoácidos. La insulina se extrajo originalmente de páncreas bovino y porcino para su uso en pacientes con diabetes.

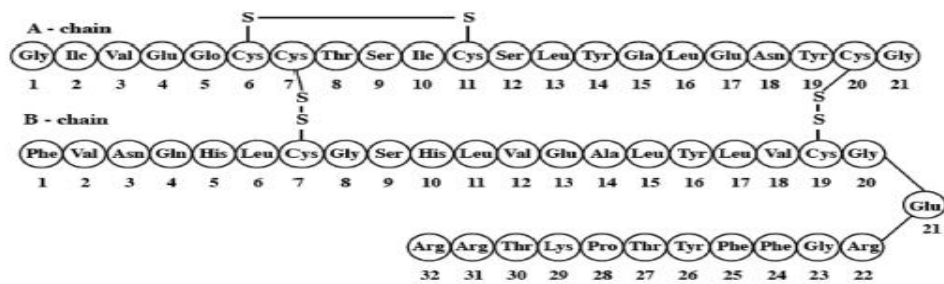
Hoy en día, la insulina humana biosintética se fabrica mediante tecnología de ADN recombinante, lo que ha llevado a la disponibilidad de análogos de insulina tales como insulina glargina.

Todos los análogos de insulina se producen en *Escherichia coli* o levadura y se modifican a partir del gen de insulina humana usando técnicas de ingeniería genética. En la producción comercial, la insulina lispro, glulisina y glargina se expresan en *E. coli*, y la insulina aspart y detemir se expresan en *Saccharomyces cerevisiae*. La sustitución de aminoácidos en análogos de insulina, como la insulina glargina y la insulina detemir, permite una duración más larga y un inicio de acción más lento. La insulina glargina tiene dos residuos adicionales de arginina (dos cargas positivas) y una modificación de aminoácidos de Asn a Gly, en comparación con la insulina.

Estas modificaciones dan como resultado un cambio del punto isoeléctrico desde un pH de 5,4 (insulina humana) a 6,7 (insulina glargina humana). Hacen la proteína menos soluble en el pH fisiológico del tejido subcutáneo y más soluble en condiciones ligeramente ácidas. La insulina glargina es una solución clara a pH 4,0, pero forma un precipitado al pH fisiológico 7,0 después de la inyección subcutánea. La estructura física del hexámero de insulina con ion zinc puede influir en el mecanismo de precipitación y la cinética de su absorción y disolución.

La insulina glargina, es similar a la insulina humana en su estructura, excepto por la adición de dos residuos de arginina (RR) en el extremo C de la cadena B y la sustitución del aminoácido A21 de la asparagina por la glicina en la cadena A (Figura 1-5). (13)

Figura 1-5: Estructura de insulina glargina



Formula: $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$
Mol. mass: 6063 g/mol

1.3. Farmacovigilancia

1.3.1. Reacciones adversas

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

Los objetivos de la farmacovigilancia:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en cuanto al uso de los medicamentos.
- Optimar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de medicamentos
- Detectar las dificultades con el uso de medicamentos y notificar lo encontrado pertinentemente
- Aportar con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, y de esta forma prevenir los daños y aumentar los beneficios
- Promover el uso de medicamentos de forma segura, racional y más eficaz
- Fomentar la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público. (14)

Evento adverso a medicamentos (Adverse Event). Es cualquier situación médica desfavorable, experimentada por un paciente o sujeto en investigación, que ocurre durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Como sinónimos de un “Evento Adverso” se tienen los siguientes términos: sospecha de reacción adversa, experiencia adversa y acontecimiento adverso.

Evento adverso serio (Serious Adverse Event). Con esta definición se clasifican las siguientes condiciones médicas o clínicas específicas, ocurridas durante la temporalidad del tratamiento a cualquier dosis con un producto farmacéutico, aunque no exista necesariamente una relación causal con este tratamiento:

- a. La muerte.
- b. Un evento adverso en donde la vida del paciente esté amenazada.
- c. Hospitalización o prolongación del tiempo de hospitalización.
- d. Incapacidad o discapacidad permanente o significativa.
- e. Anomalías congénitas o defectos en el producto de la gestación.
- f. Eventos de importancia médica que no son amenazantes para la vida, no son fatales ni causarán hospitalización en el momento mismo de presentarse, pero que requerirán una intervención médica o quirúrgica para evitar que se presenten las características descritas anteriormente.

Reacción Adversa a Medicamentos (RAM, o Adverse Drug Reaction, ADR). Es cualquier respuesta a un medicamento, perjudicial e involuntaria, la cual ocurre a las dosis usadas normalmente en humanos para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificación de una función fisiológica. Una reacción adversa, a diferencia de un evento adverso, implica que se ha podido demostrar o determinar la relación causal entre la situación clínica desfavorable y el medicamento mediante un dictamen regulatorio (p. ej., estudio fase III o IV). Así mismo, la definición de reacción adversa excluye las respuestas perjudiciales ocasionadas por sobredosis accidental o deliberada o por usos no recomendados del medicamento. La denominación “Reacción Adversa”, puede usarse como sinónimo de los siguientes términos: efecto adverso, efecto secundario, efecto colateral. (15, 16)

Las reacciones adversas a medicamentos se pueden clasificar según la severidad, incidencia/frecuencia y causalidad

Las reacciones adversas a medicamentos se pueden clasificar según la severidad entre Serio y No Serio de acuerdo a los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud OMS (ICH E2B R2).

Eventos adversos Serios:

- a. Produjo o prolongó la hospitalización
- b. Malformación en recién nacido,
- c. Existió riesgo de muerte a causa de la reacción
- d. Produjo la muerte
- e. Produjo discapacidad o incapacidad permanente
- f. Otra condición médica importante

Si no se cumple con ninguno de estos criterios, se considera que la RAM es No Seria.

(17)

Las reacciones adversas a medicamentos se pueden clasificar según la frecuencia/incidencia con la que se producen dichas reacciones., de acuerdo con el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), entidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención:

- Muy frecuentes: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa $\geq 1/10$
- Frecuentes: Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa ($\geq 1/100$ a $> 1/10$)
- Poco frecuentes: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1.000 pero menor de 1/100. Se expresa ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10.000 pero menor que 1/1.000. Se expresa ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras: Se producen con una frecuencia menor de 1/10.000. Se expresa $< 1/10.000$
- Frecuencia no conocida-Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). (18)

La causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) son las categorías de causalidad descritas por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala (WHO – UMC) son las siguientes Definitiva (Certain), Probable

(Probable, Likely), Posible (Possible), Improbable (Unlikely), Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified). Las categorías de causalidad serán descritas en la metodología. (19)

1.3.2 Señales y detección de señales

La OMS define una señal como una información notificada que muestra una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, siendo la relación anteriormente desconocida o documentada parcialmente. Esta información puede ser completamente nueva o complementaria a información preliminar parcial. Normalmente se necesita más de una sola notificación o reporte para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información. La presencia de una señal implica que se establezca un mecanismo para demostrar la causalidad y constituir una reacción adversa. Una señal no es un hallazgo confirmado, sino que representa una situación generadora de hipótesis que deberá ser validada ("señal que consolida ") o ser refutada. (15)

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en la Guía sobre buenas prácticas de farmacovigilancia define una señal como información que surge de una o varias fuentes, incluidas observacionales y experimentales, que sugiere una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sea adverso o beneficioso, que es juzgado para ser suficiente probable para justificar una acción verificadora. La detección de señales a menudo se basa en el monitoreo periódico de bases de datos de sospechas de reacciones adversas. (20)

Es importante indicar que en la definición de señal existen elementos que pueden encontrarse implícitos, y que en la práctica pueden ayudar en la toma de decisiones en el contexto de farmacovigilancia. Los elementos son los siguientes:

- a) La señal está basada en uno o más reportes de una potencial asociación entre una intervención/es (medicamento) y un evento/s.

b) La señal puede provenir de una o de múltiples fuentes, incluyendo evidencia clínica o experimental.

c) Representa una asociación potencial que es nueva y no ha sido previamente investigada y refutada, o también podría representar un nuevo aspecto de una conocida asociación. Como información de referencia se utiliza la ficha técnica autorizada o la información para prescribir.

d) Conlleva a la acción (verificación y acción correctiva o de mitigación). (21)

El proceso de gestión de señales en farmacovigilancia debe seguir los siguientes pasos:

1. Identificación o detección de señales

En la identificación de señales a través de la revisión de casos de sospechas de reacciones verdaderas a medicamentos, es posible seguir dos métodos:

a. Métodos cualitativos

Para la identificación de señales mediante métodos cualitativos se pueden considerar los procesos siguientes:

-Evaluación clínica de eventos individuales: trata de una evaluación clínica cuidadosa, rutinaria y normalizada de notificaciones individuales con atención a la posibilidad de una señal, ofrece el método más rápido para identificar señales. La información puede proceder de notificaciones espontáneas de sospechas de RAM, de estudios posautorización y de las publicaciones en revistas biomédicas.

-Revisión clínica de grupos de eventos:

- Revisión regular: consiste en una revisión de la base de datos de todos los eventos del medicamento en estudio en una forma regular a través del tiempo.

- Presentación clínica: se deben clasificar los eventos por medio de un programa de computador, hacia una estructura orientada clínicamente para que pueda ser identificado el perfil clínico general de eventos que ocurren con el medicamento.
- Recopilar eventos: los eventos individuales deben tener cada uno asignado un término seleccionado, es decir codificados en tal forma, que los eventos clínicamente relacionados aparecen agrupados cuando se clasifican por código

Por ejemplo, para la investigación de insuficiencia cardíaca como una posible señal, todos los eventos posiblemente relacionados y las condiciones que pueden estar asociadas con insuficiencia cardíaca, se deben considerar juntas. Esto incluiría insuficiencia cardíaca agravada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca izquierda, disnea (evaluada como de origen cardíaco), edema periférico, presión incrementada de la vena yugular, cardiomegalia, cardiomiopatía, y alteraciones de las válvulas cardíacas. Se debe tomar en consideración y estudio todo el grupo de eventos relacionados.

-Enlace de registros: para este método se requiere un identificador único para pacientes en el sistema de salud, este identificador debe estar también registrado con los detalles del paciente en la base de datos de la cohorte, en caso de estudios de cohortes, incluyendo los de tipo de seguimiento de eventos de una cohorte. Este proceso implica que se relacionen los identificadores de pacientes en la cohorte con los identificadores de pacientes en cualquier base de datos o registros disponibles (por ejemplo, registro de muertes o admisiones hospitalarias).

Luego, se revisan los resultados del enlace y se agregan a los registros de eventos para pacientes en la cohorte. Una tasa alta inesperada de un evento en particular (por ejemplo, reacciones distónicas o daño hepático identificado en los diagnósticos de alta hospitalaria), puede representar una señal. (21)

b. Métodos cuantitativos

El objetivo de los métodos cuantitativos es la identificación de posibles señales, en base a detectar la desproporción de un tipo de evento asociado a un medicamento, respecto al

conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia. Las “señales de notificación desproporcionada” se determinan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos, esto es, en forma de pares entre fármaco y RAM. Algunos de los métodos se encuentran a continuación:

- Relación proporcional reportada (Proportional Reporting Ratio, PRR)
- Estadística Chi-cuadrado
- Método Bayesiano o Componente de Información (IC). (21, 22)

2. Validación de señales
3. Análisis y priorización de señales
4. Evaluación de señales
5. Recomendación de acciones
6. Intercambio de información

Se ha demostrado que estos parámetros estadísticos son herramientas útiles para ayudar a la detección de señales en sistemas de notificación espontánea. (21)

Como se mencionó anteriormente es importante mencionar nuevamente que la para identificación de potenciales señales existen métodos cuantitativos y cualitativos. Donde los métodos cualitativos corresponden a un proceso donde se analizan aspectos demográficos, de gravedad, causalidad entre otros aspectos, mientras los métodos cuantitativos son procesos que tienen en cuenta resultados ponderales estadísticos. A diferencia de las señales que se pueden originar a partir de la evaluación clínica de eventos individuales (métodos cualitativos), las señales de notificación desproporcionada se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos. No deben considerarse solo los valores estadísticos de la desproporción en la notificación para definir una señal, ya que se debe investigar más para constatar una asociación causal. Estos métodos cuantitativos (herramientas estadísticas) pueden facilitar la selección de los casos de eventos adversos que deben ser revisados en un primer paso.

Independientemente del método estadístico utilizado, la detección de señales debe implicar siempre un juicio clínico y deben revisarse de manera individual, considerando su relevancia clínica. Es importante indicar que las señales detectadas por los métodos cuantitativos son asociaciones estadísticas entre medicamento y eventos adversos.

Todas las señales identificadas mediante métodos estadísticos requieren una evaluación clínica posterior. Los métodos estadísticos deben ser una herramienta de apoyo en el conjunto del proceso de detección de señales. (21)

1.4. Normatividad Sanitaria relacionada con farmacovigilancia para los productos biológicos en Colombia

La normatividad sanitaria para los productos biológicos en Colombia es el Decreto Número 1782 de 2014 del 18 septiembre 2014 “Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario”, en el mencionado Decreto se establecen los requisitos sanitarios y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos para el trámite del registro sanitario.

En el Artículo 6 del Decreto 1782 de 2014, se encuentran los requisitos que son comunes para los medicamentos biológicos, los requisitos son:

- Descripción detallada del proceso y lugar de producción
- Sistema de expresión
- Pruebas de identidad biológica
- Evaluación de la potencia
- Propiedades fisicoquímicas
- Evaluación de la actividad biológica
- Evaluación de la pureza
- Pruebas de inmunogenicidad
- Plan de gestión de riesgo

Dentro de los anteriores requisitos se encuentra el Plan de gestión de riesgo con el cual se pretende hacer un seguimiento poscomercialización a los medicamentos para

identificar y/o caracterizar los riesgos permitiendo la minimización o mitigación de los mismos.

En el Decreto 1782 de 2014, el Título IV es específico para farmacovigilancia y vigilancia sanitaria, donde el Artículo 24 establece: “El titular del registro sanitario de un medicamento biológico deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa. El titular del registro sanitario presentará al INVIMA informes periódicos de seguridad y de seguimiento al uso de éstos medicamentos, incorporando información de diferentes fuentes de notificación, según lo establecido en la normatividad vigente y cumplir las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia adoptadas por el Ministerio de Salud y Protección Social. Dicha periodicidad será establecida por el INVIMA. El titular del registro de un medicamento biológico deberá incorporar la tecnología de señalización que permita su identificación en cualquier parte de la cadena de distribución, de acuerdo con lo que establezca el Ministerio de Salud y Protección Social, en coordinación con el INVIMA.” (3)

2. Capítulo 2: Objetivos

2.1. Objetivo General

Analizar retrospectivamente los eventos adversos reportados de los productos que contienen como principios activos insulinas con registro sanitario en Colombia.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Recolectar y evaluar los eventos adversos durante el periodo comprendido entre el año 2011 al 2016 de los productos que contienen como principio activo insulina.

2.2.2. Comparar la información encontrada con las reacciones adversas reportadas en la literatura o esperadas para los productos que contienen como principio activo insulina

2.2.3. Generar potenciales señales con la información propia del país para productos con principio activo insulina

2.2.4. Identificar oportunidades de mejora en el reporte de eventos adversos relacionados con los productos con principio activo insulina

3. Capítulo 3: Consideraciones éticas

El estudio llevado a cabo con la presente tesis corresponde a un estudio observacional, y según lo establecido en el literal a del Artículo 11 de la Resolución N° 008430 del 4 de Octubre de 1993 de Ministerio de Salud “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.”, se considera una investigación sin riesgo. Literal a del Artículo 11 de la Resolución anterior mencionada: *“Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.* (23)

4. Capítulo 4: Declaración de conflicto de intereses

Manifiesto que no tengo intereses con compañías de los productos objeto de vigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos – Invima que puedan afectar mi imparcialidad, de acuerdo con los requisitos de la legislación

5. Capítulo 5: Metodología

5.1. Identificación y análisis de los eventos adversos

Inicialmente se identifican todos los registros sanitarios disponibles en Colombia de medicamentos que contienen como principio activo insulina.

Se seleccionan los registros vigentes y en renovación de los cuales se obtiene información sobre titular del registro y/o, indicaciones y contraindicaciones.

En la base de datos del Sistema de Vigilancia Sanitaria – SIVICOS del Grupo de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos – INVIMA se identifican los eventos adversos reportados para insulina durante el periodo 2011 al 2016.

Los eventos adversos identificados se clasifican teniendo en cuenta el departamento del país donde se originan, género del paciente, grupo etario y reportante. Teniendo en cuenta criterios considerados en el análisis de la carga de enfermedad por diabetes mellitus del Ministerio de Salud y Protección Social.

Posteriormente, se clasificaron los eventos adversos teniendo en cuenta su severidad y causalidad de acuerdo a los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud OMS (ICH E2B R2). (17, 19, 24, 25) (Anexo A Tabla A-1).

Finalmente, se realizó una comparación de los eventos adversos encontrados con la información disponible en la literatura, principalmente Micromedex® y la información de insertos y fichas técnicas de estos medicamentos, lo anterior para identificar si existen diferencias entre los eventos adversos encontrados y los esperados.

Una vez clasificados los eventos adversos según seriedad se calculó el porcentaje de los serios y no serios y se identificaron a cuales eventos adversos correspondían. En cuanto a la causalidad estos eventos adversos se clasificaron para posteriormente utilizar la clasificación en el proceso de generación de señales.

5.2. Generación de señales

Se procede a identificar si hay o no señales según métodos cuantitativos o detección automatizada de señales según la metodología de la OMS incluyendo la validación y si es necesaria una priorización preliminar de las potenciales señales teniendo en cuenta la severidad y la fuerza de asociación. (21)

La evaluación cuantitativa incluirá los métodos Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR), Ch2 y Red de Propagación Neuronal Bayesiana (Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN). (21, 22, 26, 27)

Identificada la asociación en uno o en cualquiera de los métodos estadísticos utilizados se procede a calificar la asociación como fuerte si se obtiene por los tres métodos, asociación débil si aparece en uno de los métodos o medianas si aparece en dos de los métodos según guía del Invima.

Las potenciales señales se validaron haciendo un barrido en la base de datos de VigiLyze®, fichas técnicas y Micromedex®, búsqueda en agencias de referencias por alertas relacionadas con la potencial señal (EMA, FDA, Health Canada), se estableció la fuerza de la evidencia de la relación causal y severidad.

Se realiza una priorización de la señal teniendo en cuenta la fuerza y las consistencias que apoyan una asociación como la plausibilidad biológica, la desproporcionalidad en la notificación (resultado de análisis cuantitativo) y temporalidad. Otros elementos para priorizar son la severidad, el impacto de la interrupción del tratamiento, la novedad de la sospecha y el impacto en salud pública.

Las asociaciones fuertes se buscan en la información reportada en las fichas técnicas y en Micromedex® y si no se encuentran descritas se catalogan como una potencial señal (que requiere evaluación clínica). En caso de estar descritas

se clasificaran como una asociación conocida (Asociación fuerte estadísticamente pero no corresponde a una señal). (22, 26,27)

Por tanto el objetivo es que con estos métodos cuantitativos si es posible se identifiquen posibles señales, en base a detectar la desproporción de un tipo de evento asociado a un medicamento, respecto al conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia usada. (28)

Descripción de los Métodos Cuantitativos:

Método PRR:

Los siguientes criterios se aplican en PRR para definir señales de notificación desproporcionada- posible señal (para una combinación dada de evento y medicamento):

Un $PRR \geq 2$ con su intervalo de confianza del 95% con un límite inferior del intervalo de confianza del 95% mayor o igual a uno y un número de casos individuales mayores o iguales a 3 (Anexo A Ecuación A-1). (21, 27, 29, 30)

Estadística Chi-cuadrado:

El Chi-cuadrado tabulado al 95% con $\nu = (2 - 1)(2 - 1) = 1$ grados de libertad será de 3.841, por lo tanto si $\chi_{Calc}^2 > 3.841$ se rechaza la hipótesis de independencia, en este caso se dice que el medicamento puede presentar una relación de dependencia con la reacción adversa en estudio.

Los siguientes criterios se aplican a χ_{Calc}^2 (denominado CHI^2) para definir que se consideran que una asociación es una señal (para una combinación dada de evento y medicamento):

$CHI^2 > 3.841$ y el número de notificaciones con la asociación es > 3 (Anexo A Ecuación A-2). (29, 30,21).

Agencias reguladoras de referencia establecen para la detección de señales la combinación de parámetros estadísticos, como el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido que utiliza como estimador de desproporcionalidad la relación entre las proporciones de notificación (proportional reporting ratio (PRR)), y consideran que una asociación es una señal cuando el PRR es > 2 , la $CHI^2 > 4$ y el número de notificaciones con la asociación es > 3 . (28, 31)

Método Bayesiano o Componente de Información (IC):

Este método genera valores de Componente de Información (CI; en inglés IC) para combinaciones de fármacos-eventos. Una señal positiva tendrá valores de CI superiores a la unidad. El componente de información (CI), es el logaritmo de la relación entre la frecuencia de notificación observada de una asociación fármaco reacción adversa y la frecuencia esperada en base al número de notificaciones de ese fármaco y de esa reacción, bajo la hipótesis nula de no asociación entre fármaco y reacción, en cuyo caso el CI es 0. (21, 28)

El criterio de decisión tomado consideró una señal como fuerte a aquellos medicamentos con una reacción adversa que tengan valores de componentes de Información (IC) por fuera del intervalo de confianza (Anexo A Ecuación A-3). (22, 27,32)

Adicionalmente, es importante tener en cuenta que para considerar una asociación como una potencial señal, el número de casos individuales del evento en particular debió ser mayor o igual a 3. Es decir, como mínimo el medicamento debe presentar tras su administración un número mínimo de tres casos del evento en particular para ser considerado a futuro como una potencial señal. (22, 29, 33)

Para realizar una priorización de las asociaciones encontradas se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones, según lo descrito en instructivo gestión de señales en farmacovigilancia-Invima (22):

- Si cumple con los tres criterios estadísticos establecidos se considera como una asociación fuerte (Riesgo 5)
- Si se cumple dos de los criterios estadísticos establecidos, se considera como una asociación media (Riesgo 4)
- Si se cumple con uno de los criterios estadísticos establecidos, se consideró la asociación como débil (Riesgo 3)

Para el presente trabajo se tomaron aquellas asociaciones fuertes, y se analizaron cada una con la información reportada en Micromedex® y las fichas técnicas de cada producto.

En caso de identificar que el evento adverso en estudio no se encuentra listada, se cataloga el evento como una potencial señal, en caso contrario corresponderá a una asociación ya conocida (Asociación fuerte estadísticamente pero no corresponde a una señal).

6. Capítulo 6: Resultados y análisis

6.1 Identificación y evaluación de eventos adversos reportados en Colombia

Se revisó la información a Enero de 2018 disponible en la página web del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima, y se encontró que en Colombia se han otorgado 69 Registros Sanitarios, de los cuales se encuentran 32 vigentes de los cuales 8 están en trámite de renovación (Anexo A Tabla A-2). De los 32 registros comercializados en Colombia todos son productos obtenidos por tecnología de ADN recombinante.

El resto de registros sanitarios cuentan con 24 productos que se encuentran con registro sanitario vencidos, 5 con registro sanitario cancelado y 8 productos con registro sanitario con perdida fuerza ejecutoria (Anexo A Tabla A-3).

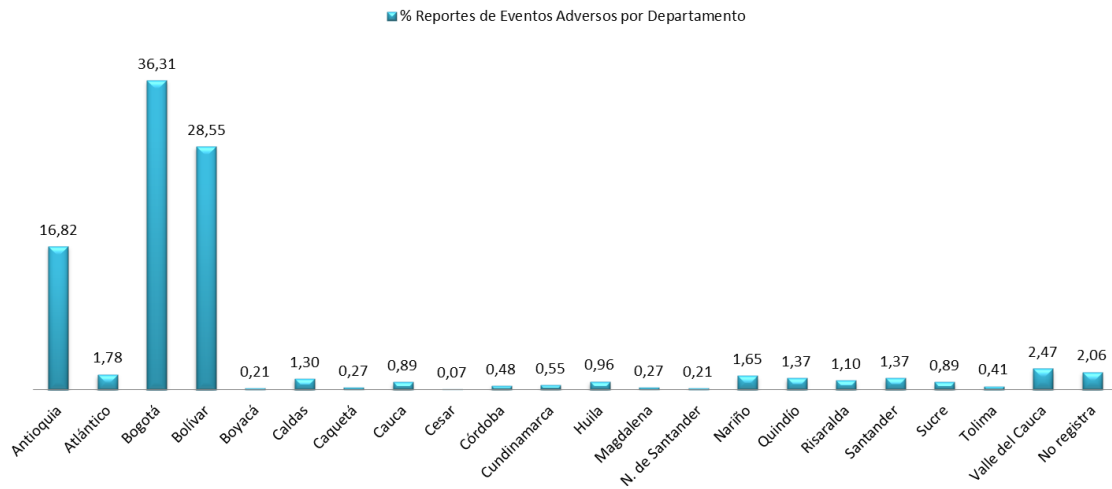
Los 32 registros sanitarios disponibles en Colombia corresponden a distintos fabricantes, donde ninguno es del País. Cabe anotar que la mayoría de fabricantes son de países de referencia (Anexo A Tabla A-4).

Una vez identificados los registros sanitarios de productos con principio activo insulina en Colombia, se revisó la base de datos de reportes de eventos adversos reportados al Invima desde enero del año 2011 hasta diciembre de 2016, encontrándose 1457 reportes, de los cuales 1373 fueron notificados en año 2016 (Figura 6-1). Lo cual posiblemente se asocia a la implementación del reporte en línea, tendencia que también se observó en otros grupos terapéuticos. Por ejemplo el total de reportes recibidos por la autoridad sanitaria local para medicamentos durante 2013 fue 5447, 2014 fue 7755, en 2015 fue 71564 reportes y en 2017 fue de 95658 reportes de eventos adversos (Fuente: Invima).

Figura 6-1: Número de reportes de eventos adversos para insulinas del 2011 al 2016

Adicionalmente y con el fin de identificar por departamentos el número de reportes y contemplar recomendaciones a la autoridad sanitaria local para evaluar si hay subregistro y promover medidas específicas orientadas a motivar el reporte y/o a implementar medidas estructurales en el programa de farmacovigilancia en las correspondientes secretarías de salud, de los 1457 reportes de eventos adversos a medicamentos el mayor número de estas fueron realizados en Bogotá D.C. y en los departamentos de Bolívar y Antioquia con porcentajes de 36,31%, 28,55% y 16,82% respectivamente. Para el resto de departamentos el número de reportes estuvo en un intervalo del 0,07% al 2,47%, donde el menor porcentaje de reportes estuvo en Cesar, Norte de Santander y Boyacá (Figura 6-2). Los datos discriminados por departamentos, ciudades y número de eventos adversos se encuentran en el anexo A Tabla A-5.

Figura 6-2: Reportes de eventos adversos por Departamentos y en Bogotá D.C



Como se puede observar en la anterior figura la mayoría de reportes se realizaron en departamentos principales y en las regiones menos centralizadas el reporte de reacciones adversas fue mucho menor, por lo anterior las autoridades sanitarias deben motivar la cultura del reporte voluntario, y así sensibilizar a los diferentes actores del sector salud sobre la necesidad de apoyar la implementación y el desarrollo de un sistema nacional de farmacovigilancia.

Igualmente hay que considerar otros factores relacionados con la cantidad de reportes de eventos adversos como por ejemplo, tener en cuenta que en Colombia entre un 7 y un 9 % de la población adulta (20 años o más) tiene diabetes tipo 2 (DM2), aunque esta prevalencia es cinco veces más baja en la zona rural, por lo cual se podría decir que quizás esté bajo número de notificaciones sea más baja en las en las regiones menos centralizadas, ya que los factores asociados a la urbanización es uno de los principales determinantes de la epidemia de diabetes que se observa en la región. (7,8) Lo anterior puede ser respaldado según lo descrito por Aschner, P., en donde se concluye que la diabetes es mayor en ciudades principales que en ciudades menos centralizadas y según su estudio se ve una prevalencia mayor de esta enfermedad en ciudades como Bogotá, Cartagena, etc. que coinciden con las regiones que más tuvieron reportes este estudio (Bogotá y Bolívar). (8)

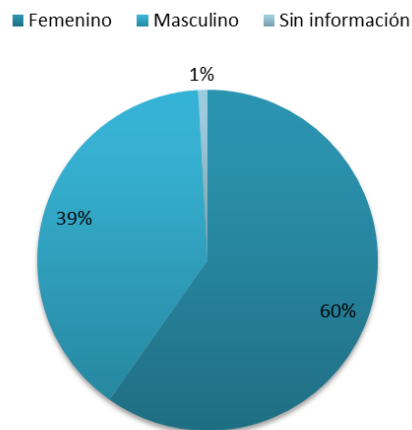
Según un informe de la Carga de enfermedad por Diabetes Mellitus en Colombia 2010-2014 se encontró que la prevalencia fue mayor en los departamentos de Antioquia, Bogotá, D.C. y Valle del Cauca, reafirmando lo mencionado anteriormente para Antioquia y Bogotá, D.C., sin embargo en este trabajo se encontró que Valle del Cauca tiene un bajo reporte de reacciones adversas-2,47% a pesar de que se encontró que la prevalencia en alta en este departamento. (34)

Lo que demuestra que no es solamente la mayor incidencia de la enfermedad lo que determina el mayor número de reportes sino las intervenciones necesarias para motivar el reporte y las estrategias y acciones en las secretarías de salud que permitan lograr este objetivo.

Reportes por género:

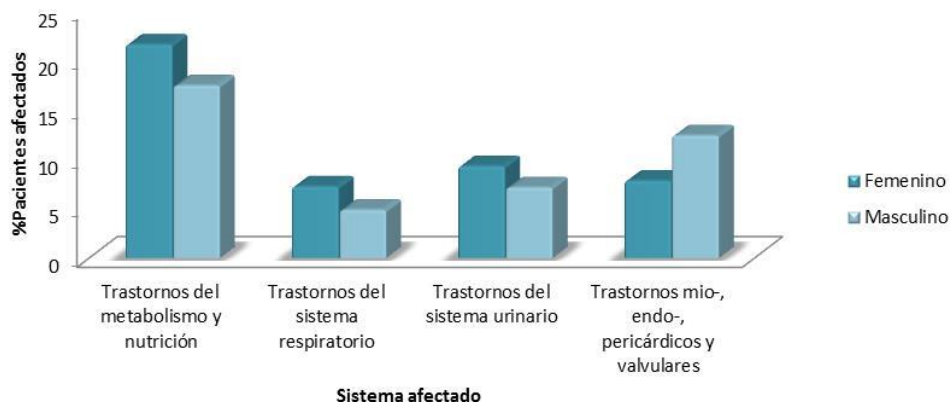
Se consideró el género con el fin de conocer el número de reportes de eventos en mujeres y hombres, de los 1457 reportes de eventos adversos de insulinas se encontró que el 60% correspondía a reportes del género femenino y el 39% a reportes del género masculino (Figura 6-3) (Anexo A Tabla A-6):

Figura 6-3: Porcentaje de eventos adversos por género



Evaluando el tipo de reportes y los sistemas afectados se encontró que los sistemas con mayor número de reporte correspondían a trastornos del metabolismo y nutrición, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del sistema urinario, trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares y que en relación con la gravedad la mayoría fueron serios para ambos géneros (Figura 6-4).

Figura 6-4: Porcentajes de pacientes por sistemas afectados mayormente según género



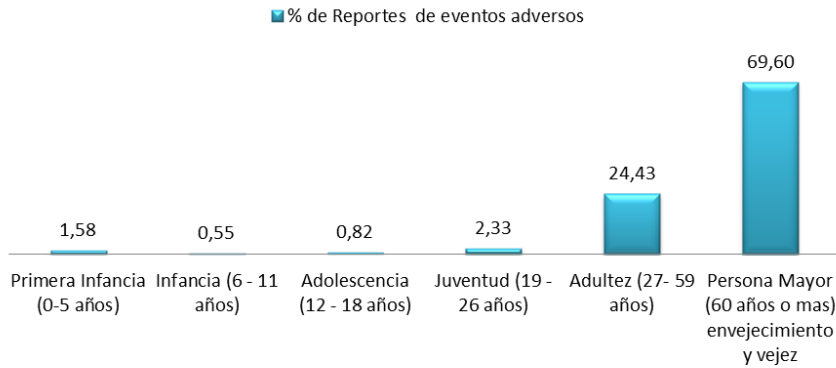
La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en Colombia viene a ser aproximadamente del 7,4% en hombres y del 8,7% en mujeres mayores de 30 años. (8) Adicionalmente, en el informe técnico de la carga de enfermedades 2010-2014 se encontró que de manera general las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar DM, tendencia que se mantuvo para el periodo de observación a nivel nacional. (34)

Teniendo en cuenta la prevalencia en Colombia el porcentaje de reportes de eventos adversos por género se correlacionan al ser mayor en mujeres (60 %) que en hombres (40 %)

Clasificación por grupo etario:

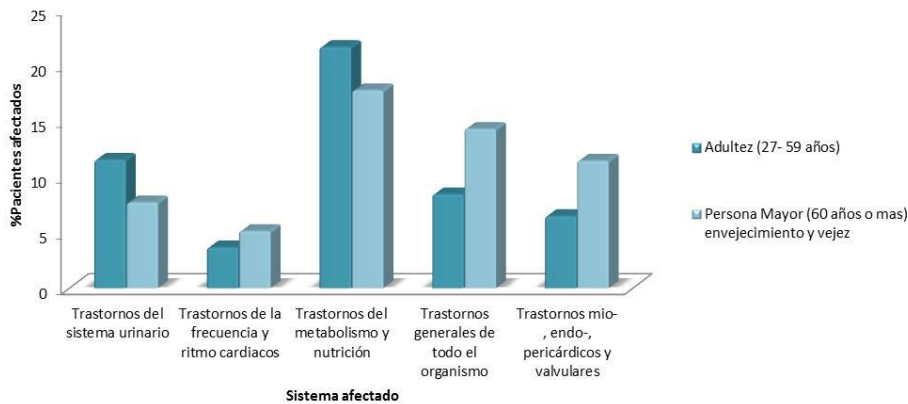
Se clasificaron los reportes de eventos adversos a medicamentos que contienen insulina según el grupo etario, encontrándose un mayor porcentaje en el grupo de personas mayores y personas adultas 69,60 y 24,43% respectivamente en Colombia (Figura 6-5). (Anexo A Tabla A-7)

Figura 6-5: Porcentaje de eventos adversos por grupo etario



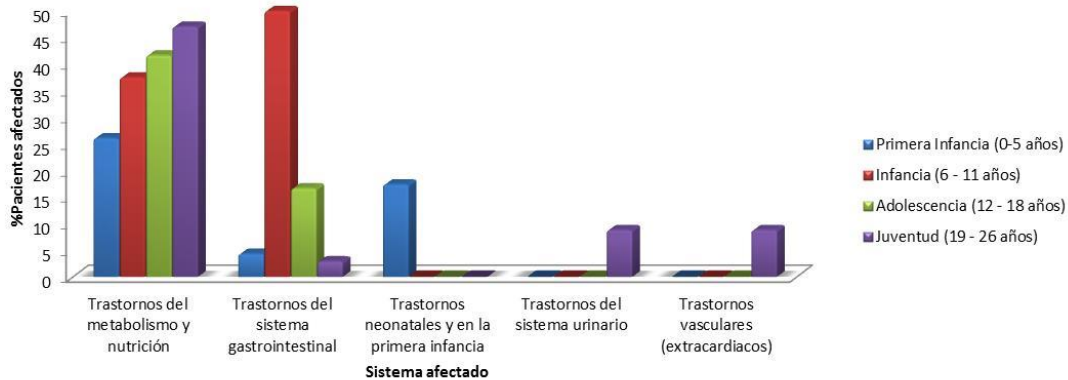
Evaluando el tipo de reportes y los sistemas afectados se encontró que los sistemas con mayor número de reportes para el grupo etario de personas mayores y personas adultas correspondían a trastornos del sistema urinario, trastornos de la frecuencia y ritmo cardiacos, trastornos del metabolismo y nutrición, trastornos generales de todo el organismo y trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares y que en relación con la gravedad la mayoría fueron serios para ambos grupos (Figura 6-6).

Figura 6-6: Porcentajes de pacientes adultos y persona mayor por sistemas afectados



Para los grupos etarios donde se encontró un menor número de reportes se encontró que los sistemas afectados mayormente correspondían a trastornos del metabolismo y nutrición, trastornos del sistema gastrointestinal, trastornos neonatales y en la primera infancia, trastornos del sistema urinario, trastornos vasculares (extracardíacos) (Figura 6-7).

Figura 6-7: Porcentajes desde la primera infancia hasta la juventud por sistemas afectados

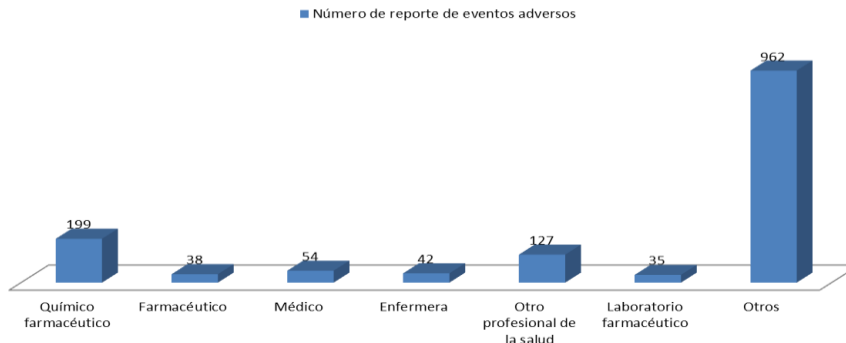


El mayor número de reportes de eventos adversos en los dos grupos etarios mencionados anteriormente (adultos y personas mayores) es lo esperado, ya que según lo reportado en el Análisis de Situación de Salud. Colombia, 2016 es en estos grupos de personas es donde hay más casos diagnosticados de diabetes. (35). Así mismo, en el informe técnico de la carga de enfermedades 2010-2014 se evidenció después de un análisis por grupos de edad, se encontró que el riesgo de desarrollar, padecer y morir por DM aumentó a partir de los 45 años. (34) Confirmando la correlación en el mayor número de reportes de eventos en este grupo de edad.

Clasificación por reportante:

Adicionalmente, se realizó clasificación por tipo de reportante encontrándose que los químicos farmacéuticos son los que reportan con más frecuencia, seguidos de otros profesionales de la salud, médicos, enfermeras, farmacéuticos y laboratorios farmacéuticos (Figura 6-8).

Figura 6-8: Número de reportes por tipo de reportante



Reacciones adversas por laboratorio:

Se identificaron y relacionaron los eventos adversos a insulinas con los diferentes laboratorios que comercializan los medicamentos con este principio activo en Colombia, encontrándose que de los 32 registros vigentes y en trámite de renovación solo existen reportes de 28 registros sanitarios. El mayor número de registros sanitarios corresponden al laboratorio 3 (146 reportes), 5 (111 reportes) y 6 (943 reportes), esperándose que los tres laboratorios tuvieran un número de reportes similar, sin embargo se evidencia que el laboratorio 6 tiene el mayor número de reportes (Tabla 6-1). El escaso número de reportes de algunos de los laboratorios debe evaluarse a la luz de las auditorias de la autoridad local ya que la asimetría en el número de reportes entre los diferentes laboratorios si bien puede estar afectada por el número total de registros, el tiempo en el mercado, entre otras variables no se explica cómo en un periodo de 6 años exista solo un reporte para un titular con dos registros vigentes. Mientras que otra titular con cuatro registros solo tenga seis reportes de eventos adversos en comparación con otros titulares que teniendo ocho y siete registros sanitarios tengan 943 y 146 reportes respectivamente.

Tabla 6-1: Número de reportes de reacciones adversas y registros sanitarios por laboratorio

Laboratorios	No. Reportes de reacciones adversas	No. Registros Sanitarios
1	3	2 registros sanitarios no se encuentran comercializados pérdida de fuerza ejecutoria
2	6	4
3	146	7

Laboratorios	No. Reportes de reacciones adversas	No. Registros Sanitarios
4	1	2
5	111	7
6	943	8
sin información	247	0
Total	1457	

Sin embargo, al revisar la fecha de expedición de los registros sanitarios vigentes o en trámite de renovación se encontró que solo 7 se encuentran con registro sanitario entre el 2013-2015 y 25 restantes se encuentran con registro sanitario entre 2001-2012, es decir el 75% de los registros tiene más de cinco años en el mercado por lo cual se debía esperar un mayor número de reportes. Adicionalmente, se procedió a revisar la base de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos –SISMED del Ministerio de Salud y Protección Social (periodo 2011-2016), encontrándose que el laboratorio 3 con siete registros sanitarios tiene comercializados seis registros sanitarios, el laboratorio 5 de sus siete registros sanitarios tiene comercializado un registro sanitario y el laboratorio 6 de sus ocho registros sanitarios tiene comercializados cuatro registros sanitarios. Según lo mencionado anteriormente a pesar que se encuentra un número de registros sanitarios aprobados el número de registros sanitarios comercializados es diferente, es decir que se encuentran registros sin comercializar (Tabla 6-2).

Tabla 6-2: Comparación registros sanitarios vigentes contra reporte SISMED

Laboratorio	No. de Registros Sanitarios	Registros reportados - SISMED
3	7	6
5	7	1
6	8	4

Adicionalmente, se procedió a analizar las unidades comercializadas entre el periodo 2011 al 2016, encontrándose que el número de unidades comercializadas (14,669,432;

4,976,680 y 1,353,172 aprox. respectivamente) era mayor para el laboratorio 6 que para los laboratorios 3 y 5.

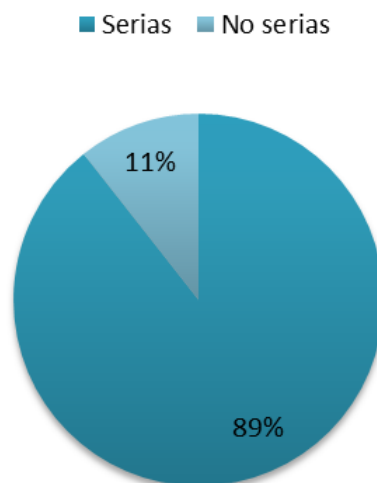
Dicho lo anterior era de esperarse un mayor de reporte de reacciones adversas para el laboratorio 6, ya que a pesar que tiene un número de registros sanitarios parecido al de los laboratorios 3 y 5, el laboratorio 6 tiene un número mayor de unidades de insulinas comercializadas (Anexo A Tabla A-8).

Así mismo, es importante indicar que para los laboratorios 1, 2 y 4 no se reportaron unidades comercializadas de insulinas en el periodo 2011-2016, por razones no son del alcance de esta investigación.

Clasificación de reportes por severidad:

El 89 % de los reportes de reacciones adversas se relacionan con problemas que ponen en riesgo la vida del paciente, prolongan la hospitalización o incapaciten permanentemente, el 11 % restante presentan reacciones adversas no serias Figura 6-9 (Anexo A Tabla A-9).

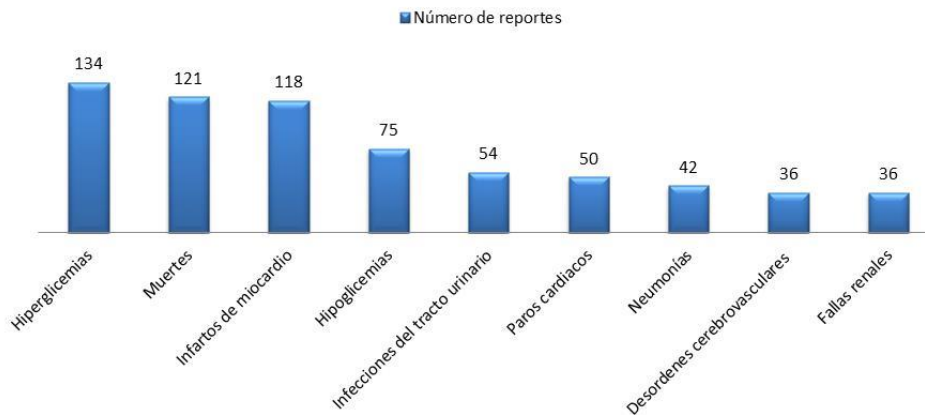
Figura 6-9: Clasificación de reportes por severidad



En la siguiente gráfica se pueden apreciar los eventos adversos serios reportados con más frecuencia:

Encontrándose que las reacciones serias en su mayoría corresponden a eventos relacionados con 134 hiperglicemias, 121 muertes, 118 infartos de miocardio, 75 hipoglicemias, 54 infecciones del tracto urinario, 50 paros cardiacos, 42 neumonías, 36 desordenes cerebrovasculares y 36 fallas renales (Figura 6-10).

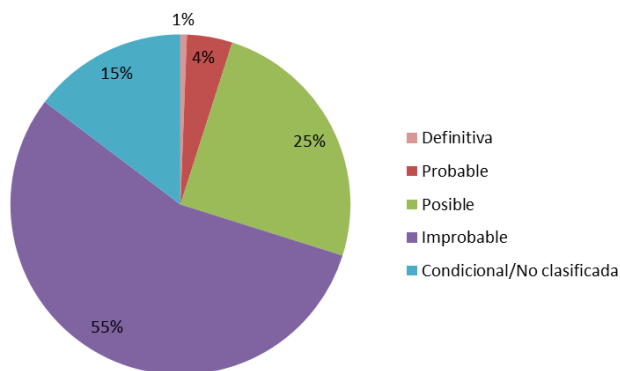
Figura 6-10: Número de eventos serios que más se presentaron



Clasificación de reportes por Causalidad:

En los eventos adversos clasificadas por causalidad se encontró que el 1% son definitivos, el 4% probables, el 25% posibles, el 55% improbables y el 15% no clasificadas Figura 6-11 (Anexo A Tabla A-9).

Figura 6-11: Clasificación de Reportes por Causalidad



Desde el punto de vista cualitativo la causalidad establecida por Invima para los eventos adversos identificados como potenciales señales: infarto miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie, se tiene que (Tabla 6-3):

Tabla 6-3: Causalidad infarto miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie

Evento Adverso	Causalidad				
	Definitiva	Probable	Posible	Improbable	Condicionales/no clasificadas
Infarto miocardio	0	0	2	35	4
Falla renal	0	0	0	11	1
Paro cardiorrespiratorio	0	0	0	14	0
Úlcera de pie	0	0	0	12	0

Es decir que para ninguno de los cuatro eventos adversos se encontraron según la causalidad eventos adversos definitivos o probables.

Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo al sistema afectado:

Así, mismo se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo al sistema afectado (Anexo A Tabla A-10), encontrándose que el mayor número de los reportes de reacciones adversas se encuentra en trastornos del metabolismo y nutrición con 291 reportes de reacciones adversas a insulinas (hiperglicemia e hipoglicemia mayor número de reportes), seguido de trastornos generales de todo el organismo con 184 (muerte, síncope, edema, astenia y reacción alérgica), trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares 138 (infarto miocardial y angina) y trastornos del sistema urinario con 123 reportes de eventos adversos a insulinas (mayor reporte de reacciones adversas: infección del tracto urinario, falla renal-insuficiencia renal).

Es importante mencionar que la mayoría de reportes se realizaron para análogos de insulinas en comparación con insulinas humanas. 82 reportes para insulinas humanas, 1371 reportes para análogos de insulinas y 4 para insulina bovina. Quizás este mayor número de reporte para análogos corresponde con el mayor número de registros sanitarios.

Al comparar las reacciones adversas de acuerdo al tipo de sistema por tipo de insulina (insulina humana y análogos de insulina) se encontraron un mayor número de reporte en trastornos generales de todo el organismo en las insulinas humanas en comparación con los análogos de insulinas (19,51% versus 12,24% respectivamente), en el sistema trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares los análogos de insulinas presentaron un mayor número de reportes en comparación con las insulinas humanas (9,92% versus 2,44% respectivamente) en los otros sistemas donde se presentaron un mayor número de reacciones adversas no se encontraron diferencias significativas.

Comparando con los reportes de la literatura si bien se encuentra varios de estos eventos en la base de datos local otros no aparecen como por ejemplo lipodistrofia y neuropatía diabética. (Anexo A Tabla A-11, Tabla A-12).

Dentro de los eventos adversos no reportados en la literatura pero si encontrados en la base de datos se tiene que los sistemas afectados corresponden a:

Trastornos auditivos y vestibulares, encontrándose 3 reportes, todos serios y según la causalidad 2 improbables y 1 posible.

Trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación, 22 reportes, todos serios y de acuerdo a la causalidad 2 probables, 4 posibles, 12 improbables y 4 condicional/no clasificado

Trastornos de los eritrocitos, 3 reportes, todos serios y que acorde a la causalidad se encontraron 2 posibles, 1 improbable.

Trastornos de los leucocitos, 1 reporte el cual es serio y según causalidad es posible.

Trastornos del sistema hepático y biliar, 15 reportes y se encontraron 14 serios y 1 no serio y de acuerdo a la causalidad 2 posibles, 9 improbables, 4 condicionales/no clasificados.

Trastornos endocrinos, 4 reportes, todos serios y según la causalidad todos improbables.

Igualmente se reportaron eventos en la base de datos pero no fueron encontrados en Micromedex® y las fichas técnicas tales como:

14 amputaciones, todos serios y que según la causalidad se encontraron 4 posibles, 9 improbables y 1 no condicional /no clasificado

Prueba de tuberculina positiva, 2 reportes todos serios y posibles según la causalidad.

Trasplante renal, 2 reportes todos serios y de acuerdo a la causalidad todos improbables (Anexo A-Tabla A-13).

Así mismo, cabe mencionar que de las 121 muertes reportadas, en proporción 10,97% corresponden insulinas humanas y 8,17% a análogos de insulinas ((9 reportes corresponden a insulina humana y 112 corresponden a análogos de insulinas (66 reportes insulina glargina, 18 insulina glulisina, 10 insulina detemir, 8 insulina degludec, 7 insulina aspart, 3 insulina lispro)). Adicionalmente, respecto a la causalidad la mayoría eran improbables y condicionales/no clasificadas (69 y 51) y 10 posibles y 1 probable, no se encontró ninguna definitiva. Es decir que es poco probable que las muertes sean debidas a las insulinas.

En cuanto a neoplasias benignas, malignas y no específicas se encontraron 23 reportes, que en proporción 1,22% corresponde a insulinas humanas (1 reporte-metástasis de pulmón) y 1,60% a análogos de insulinas (22 reportes: 3 reportes para cáncer de mama, 4 reportes para carcinoma de colon y 16 reportes para otras neoplasias). En cuanto a la causalidad, se encontró que la mayoría son improbables y condicionales/no clasificadas (17 y 5) y 1 posible.

Es importante, mencionar que para insulina humana y análogos de insulinas en Micromedex®, se encontró mencionado el cáncer como un evento adverso:

Para cáncer de colon: insulina humana, insulina humana NPH, insulina glulisina, insulina glargina, insulina detemir, insulinas degludec/aspart, insulina degludec y aspart.

Para cáncer de seno: insulina glargina, insulina detemir.

Para cáncer: insulina glargina. (37-44)

6.2 Generación de señales

Según lo descrito anteriormente en la metodología para el proceso de generación de señales se siguieron los siguientes pasos:

1. Identificación o detección de señales

Para la generación de señales se tomaron los reportes de reacciones adversas para insulinas y para el resto de medicamentos (Todos los medicamentos) correspondientes al periodo desde el año 2011 hasta el 2016 como se muestra en la Tabla 6-4:

Tabla 6-4: Número de eventos adversos para las insulinas y para todos los otros medicamentos

Medicamentos	Principio Activo	No. de Eventos Adversos
Insulinas	Insulina	79
	Insulina detemir	105
	Insulina (bovina)	4
	Insulina aspartato	73
	Insulina degludec	70
	Insulina degludec e insulina asparta	2
	Insulina detemir	1
	Insulina glargina	782
	Insulina glulisina	275
	Insulina lispro	63
	Insulina NPH	3
	Total Insulinas	
Todos los otros Medicamentos		85298
Total		86755

Una vez obtenidos los datos anteriores se procedió a construir una tabla de contingencia de 2x2 como se mencionó anteriormente en la metodología Tabla 6-5:

Tabla 6-5: Tabla de contingencia de 2X2 para detección de señales

	Evento Adverso	Todos los otros eventos adversos	Total
Medicamento	A	B	A+B

Todos los otros medicamentos	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N=A+B+C+D

El valor de **A** indica el número de casos individuales del evento adverso con el medicamento que contiene insulina

El valor de **B** indica otros eventos adversos en relación con el medicamento que contiene insulina

El valor de **C** indica el número de casos individuales con el evento adverso en relación con todos los medicamentos.

El valor de **D** indica otros eventos adversos de todos los medicamentos. (21, 27, 29)

Una vez obtenidos los datos se elaboró un documento en Excel, donde se aplicaron los métodos descritos en la metodología y con base en los resultados que se obtuvieron por los tres métodos descritos (Anexo B Tabla B-1: Generación de posibles señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con insulinas en Colombia), se procedió al análisis de las asociaciones, teniendo en cuenta los siguientes criterios de decisión manejados por la Agencia Europea de medicamentos (EMA) y por el Invima:

El PRR se definió como mayor o igual a 2 (límite inferior del PRR mayor o igual a 1)

El valor de la estadística Chi cuadrado, se definió como mayor a 3.841.

El valor del componente de Información (IC) debe encontrarse por fuera del intervalo de confianza del mismo

Una vez evaluados los criterios de decisión del punto anterior, se procedió a realizar una priorización de las asociaciones encontradas de la siguiente manera:

-Si cumple con los tres criterios estadísticos establecidos se considera como una asociación fuerte (Riesgo 5)

-Si se cumple dos de los criterios estadísticos establecidos, se considera como una asociación media (Riesgo 4)

-Si se cumple con uno de los criterios estadísticos establecidos, se consideró la asociación como débil (Riesgo 3)

Se analizaron las asociaciones fuertes (Anexo Tabla B-2), cada una de las reacciones adversas consideradas como potenciales señales se comparó con la información reportada en la literatura científica, tomando como fuentes principales Micromedex® y las fichas técnicas de cada producto (Tabla 6-6).

Tabla 6-6: Resultado de generación de potenciales señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con insulinas en Colombia

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo	Literatura
Insulina glargina	Hiperglicemia	1	1	1	5	Se encuentra reportado en la literatura
Insulina glargina	Infarto de Miocardio	1	1	1	5	No se encuentra reportada en la literatura
Insulina glargina	Insuficiencia renal	1	1	1	5	No se encuentra reportada en la literatura
Insulina glargina	Paro Cardiorrespiratorio	1	1	1	5	No se encuentra reportada en la literatura
Insulina glargina	Úlcera del pie	1	1	1	5	No se encuentra reportada en la literatura

0 = negativo una posible señal
 1 = positivo para una posible señal

Para cinco reacciones adversas (hiperglicemia, infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio, úlcera del pie), por los tres métodos PRR, CHI2 y bayesiano se detectaron posibles señales (asociaciones fuertes) para insulina glargina. Una vez comparadas las reacciones adversas reportadas con las de la literatura (Micromedex® y fichas técnicas) se encontró que las reacciones adversas que no se encontraron listadas en la literatura como infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera del pie, se catalogaron como potenciales señales, mientras como una asociación ya conocida a hiperglicemia.

2. Validación de la señal

Adicional a lo anterior se realizó la validación de la información para las señales revisaron la causalidad y la severidad de estas reacciones adversas y el número de casos individuales del evento en particular según lo descrito en la metodología.

Lo anterior teniendo en cuenta lo descrito por la OMS en cuanto a que “las señales más fuertes consisten en varias notificaciones con una relación “definitiva” o “probable” y que para identificar una señal a partir de la evaluación de causalidad, serían necesarias por lo menos tres notificaciones “probables” o al menos una notificación “definitiva” de buena calidad. Los casos con una relación “posible” pueden sólo proporcionar evidencia de respaldo. Los casos codificados como “no clasificados” o “no evaluables” no deben ser considerados en la investigación de una señal.” Un grupo de notificaciones “improbables” pueden ocasionalmente originar una señal de una reacción inesperada, que no fue identificada en el momento de la evaluación clínica. Sin embargo, no deben ser incluidas en la evaluación de una señal, para la que hay notificaciones con relaciones “establecidas”, “probables” o “posibles”, ya que son diferentes y pudieran enmascarar las características de la señal investigada. (21)

Se presentaron 41 infartos de miocardio reportadas y que de acuerdo a la causalidad de estos reportes se encontró que no hay definitivas o probables, sin embargo si se identificaron 2 posibles, 35 improbables y 4 condicionales/no clasificadas. Todos los casos fueron serios. Adicionalmente, de los 41 casos de infartos de miocardios presentadas no se cuenta con información del estado final para 1 producto, 27 casos fueron fatales, 6 no recuperados/ no resueltos, 2 casos fueron resueltos, 3 se encontraban en recuperación y adicionalmente 2 casos fueron resueltos pero se recuperaron con secuela. 36 casos fueron en la población mayores de 60 años (población especial) y los 5 casos restantes en adultos de 18-59 años de edad y en cuanto al género se encontró que 19 casos eran mujeres y 22 hombres (Tabla 6-7). (Anexo B Tabla B-3)

Tabla 6-7: Reportes de eventos adversos con infarto de miocardio para insulina glargina

41 Infartos de miocardio				
Causalidad	Severidad	Estado final	Población	Género
0 definitivas	Serios	1 no	36 mayores de 60 años (población especial) 5 adultos de 18-59 años	19 mujeres 22 hombres
0 probables		información		
2 posibles		27 fatales		
35 improbables		6 no		
4 condicionales/no clasificadas		recuperados/ no resueltos 2 resueltos 3 en recuperación 2 recuperación con secuela		

Se hallaron 12 insuficiencias renales reportadas y que de acuerdo a la causalidad de estos reportes se encontró que no hay definitivas o probables ni posibles, sin embargo si se identificaron 11 improbables y 1 condicional/no clasificada. Todos los casos fueron serios. Así mismo, de los 12 casos de insuficiencias renales presentadas, 5 casos fueron fatales, 3 no recuperados/ no resueltos y 4 casos se encontraban en recuperación. 11 casos fueron en mayores de 60 años y 1 casos en adultos de 18-59 años de edad y 4 casos se presentaron en mujeres y 8 en hombres (Tabla 6-8). (Anexo B Tabla B-4)

Tabla 6-8: Reportes de eventos adversos con insuficiencia renal para insulina glargina

12 Insuficiencias renales				
Causalidad	Severidad	Estado final	Población	Género
0 definitivas	Serios	5 fatales	11 mayores de 60 años 1 adultos de 18-59 años	4 mujeres 8 hombres
0 probables		3 no		
0 posibles		recuperados/ no		
11 improbables		resueltos		
1 condicional/no clasificada		4 en recuperación		

Se encontraron 14 paros cardiorrespiratorios reportados y que de acuerdo a la causalidad de estos reportes se encontró que todas son improbables y fatales. Todos los casos fueron serios y se presentaron 13 en mayores de 60 años de edad y un caso en adultos de 18-59 años. 6 casos se presentaron en mujeres y 8 en hombres (Tabla 6-9). (Anexo B Tabla B-5)

Tabla 6-9: Reportes de eventos adversos con paro cardiorrespiratorio para insulina glargina

14 Paros cardiorrespiratorio				
Causalidad	Severidad	Estado final	Población	Género
0 definitivas		14 fatales	13 mayores de 60 años	6 mujeres 8 hombres
0 probables				

0 posibles	Serios		1 adultos de 18-59 años	
14 improbables				
0 condicional/no clasificada				

Para úlcera de pie se encontraron 12 reportes y que de acuerdo a la causalidad todos son improbables y todos fueron casos serios. Para estos casos según el estado de salida 3 casos fueron fatales, 1 fue No recuperado / No resuelto, 1 caso recuperado con secuela y 7 casos se encontraban en recuperación. 9 casos se presentaron en mayores de 60 años de edad y 3 casos en adultos de 18-59 años de edad. 6 casos se presentaron en mujeres y 6 en hombres (Tabla 6-10). (Anexo B Tabla B-6)

Tabla 6-10: Reportes de eventos adversos con úlcera de pie para insulina glargina

12 Úlceras de pie				
Causalidad	Severidad	Estado final	Población	Género
0 definitivas	Serios	3 fatales	9 mayores de 60 años 3 adultos de 18-59 años	6 mujeres 6 hombres
0 probables		1 no recuperado / No resuelto		
0 posibles		1 recuperado con secuela		
12 improbables		7 en recuperación		
0 condicional/no clasificada				

Según lo anterior y teniendo en cuenta lo descrito por la Red PARF (21), como se mencionó el infarto de miocardio, insuficiencia renal y paro cardiorrespiratorio no se pueden catalogar como potenciales señales ya que de acuerdo a la causalidad ninguna notificación tuvo una relación definitiva o probable, ya que una señal debe ser identificada posiblemente desde una notificación definitiva. El anterior análisis eliminaría el infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie como posibles señales.

Así mismo, cabe mencionar que el infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie aunque no se encuentran descritos en la literatura para los productos que contienen como principio activo insulina glargina son de relevancia clínica. (36-44)

3. Análisis y priorización de las señales

En este momento priorizar señales identificadas estadísticamente y que en el proceso de validación fueron descartadas no se justifica. De todas formas se procedió a hacer una evaluación de las señales identificadas estadísticamente con el fin de explorar que estaba pasando en otras agencias o en otras bases de datos.

4. Evaluación de señales

Se consultaron agencias de referencia y no se encontraron a la fecha alertas o alguna acción regulatoria relacionada con los eventos adversos infarto de miocardio, insuficiencia renal y paro cardiorrespiratorio para los medicamentos que contienen como principio activo insulina.

Adicionalmente, se consultó en la página de Uppsala Monitoring Centre: UMC-VigiLyze, se consultó a experto de Uppsala y no se encontraron señales para los eventos adversos infarto de miocardio, insuficiencia renal y paro cardiorrespiratorio para los medicamentos que contienen como principio activo insulina ni específicamente para insulina glargina.

5. Recomendación de acciones

Teniendo en cuenta los lineamientos de la OMS no haremos recomendaciones específicas como lo recomienda la RedParf.

6. Intercambio de información

Este paso procedería si hubiéramos encontrado señales. El intercambio de información se haría entre las diferentes agencias de referencia y entre los titulares de los registros sanitarios.

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1. Conclusiones

Para el periodo comprendido entre el 2011-2016 se encontraron 1457 reportes de reacciones adversas para insulinas, de un total de 32 de registros sanitarios. Los reportes cambiaron abruptamente de 7 reportes en 2011 a 1373 reportes en 2016, probablemente debido a que el reporte en línea comenzó a implementarse desde agosto de 2015.

La mayoría de reportes de eventos adversos posiblemente relacionados con el uso de los medicamentos corresponden a análogos de insulinas, seguidos de insulinas humanas y por último insulina bovina 94,10%, 5,63% y un 0,27% respectivamente. Este mayor número de reporte de eventos adversos para análogos de insulinas no se ve reflejado en el reporte para insulinas humanas ya que ambos grupos de insulinas tienen un número similar de registros sanitarios (17 registros para análogos de insulinas y 15 registros para insulinas humanas).

Al comparar el número de reportes por laboratorio se encontró que el laboratorio 6 tiene el mayor número de reportes con 943 reportes, seguido del laboratorio 3 y 5 con 146 y 111. Adicionalmente, también se pudo evidenciar solo se encontró un reporte para un titular con dos registros vigentes y para otra titular con cuatro registros solo se tienen seis reportes de eventos adversos en comparación con otros titulares. El escaso número de reportes puede estar afectado por el número total de registros, el tiempo en el mercado, etc. Sin embargo, estos datos encontrados deben tenerse en cuenta al momento de las auditorias y/o renovaciones de los registros sanitarios.

Se encontró que el número de reportes realizados por los químicos farmacéuticos es de 199, seguido con 127 de otros profesionales de la salud, 54 realizados por médicos, 42 por enfermeras, 38 reportes de farmacéuticos, 35 de laboratorios farmacéuticos y el resto de reportes 962 reportado por otros.

Al comparar el reporte de reacciones adversas para insulinas con lo descrito en Micromedex® y en las fichas técnicas, se encontró que según en lo reportado para los sistemas afectados por las insulinas corresponden a efectos cardiovasculares (edema,

falla cardíaca), efectos dermatológicos (Reacción en el sitio de inyección (enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, hinchazón, inflamación)), efectos metabólicos-endocrinos (cetoacidosis diabética, hiperglicemia, hipoglicemia, hipocalcemia, lipodistrofia, ganancia de peso), efectos gastrointestinales (cáncer de colon, dolor abdominal), efectos inmunológicos (anafilaxia, reacciones alérgicas, reacción de hipersensibilidad, desarrollo de anticuerpos), efectos oftálmicos (retinopatía diabética proliferativa, desorden retinal, retinopatía diabética), efectos respiratorios (tos, faringitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, sinusitis, broncoespasmo agudo, dolor en la garganta, estudios de función pulmonar anormales), efectos musculoesqueléticos (artralgia, dolor de espalda), efectos neurológicos (neuropatía diabética, dolor de cabeza, convulsiones hipoglucemiantes) y otros (retención de fluidos corporales, cáncer, enfermedad infecciosa, cáncer de mama, fiebre, enfermedad similar a la influenza). Estos eventos adversos en su mayoría corresponden a los encontrados en el presente trabajo.

Dentro de los eventos adversos no reportados en Micromedex® ni en la ficha técnica, pero si en la base de datos se encontró por sistema afectado: trastornos auditivos y vestibulares, trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación, trastornos de los eritrocitos, trastornos de los leucocitos, trastornos del sistema hepático y biliar, trastornos endocrinos. Igualmente se reportaron solo en la base de datos eventos tales como amputación, prueba de tuberculina positiva, trasplante renal. Estos eventos por el método estadístico no resultaron parte de una señal y en el análisis cualitativo la causalidad de los mismos fue en su mayoría improbables, seguidos de posibles y condicionales/no clasificados y no se encontró ningún definitivo.

Encontrar eventos adversos tales como cáncer de mama y cáncer de colon reportados en bases de datos como Micromedex® no constituye una reacción adversa si no información que debe ser tenida en cuenta por los profesionales de la salud para reportar eventuales eventos adversos similares y así facilitar la posterior evaluación e identificación de señales.

Así mismo, es importante mencionar que de las 121 muertes reportadas es poco probable sean debidas al uso de insulinas, ya que al realizar el análisis respecto a la causalidad la mayoría eran improbables y condicionales/no clasificadas (69 y 51),

seguidas de 10 posibles y 1 probable y no se encontró ninguna definitiva. Esta causalidad fue establecida por el reportante primario.

Aplicando los tres métodos cuantitativos PRR, CHI2 y Bayesiano se encontraron cinco potenciales señales para insulina glargina (hiperglicemia, infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera del pie). Al validar los eventos adversos reportados en la literatura aparece descrito la hiperglicemia y cuatro no reportados (infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie).

Una vez se realizó el proceso de la validación completa de las potenciales señales, según la guía de la OMS: infarto de miocardio, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio y úlcera de pie se descartan como potenciales señales.

Dado que la identificación de las potenciales señales se realizó mediante métodos estadísticos los cuales son considerados una herramienta de apoyo en el proceso de detección de señales este trabajo demostró la importancia de complementar la validación de señales y de realizar un análisis cualitativo.

Independientemente de no haber encontrado señales en este grupo de eventos adversos se debe seguir estimulando el reporte de eventos adversos en este grupo de medicamentos, ya que al descartar potenciales que aparecieron por el método cuantitativo no significa que en posteriores evaluaciones específicas para este grupo se pudieran identificar señales. Es importante aclarar que los reportes de reacciones adversas no necesariamente están relacionados con el uso de los medicamentos que contienen insulina.

7.2. Recomendaciones

Se deben establecer medidas para aumentar el reporte por las instituciones asistenciales, por los profesionales de la salud, por los pacientes, por los titulares de los registros sanitarios con el fin de robustecer la información de manera equilibrada con respecto a los reportes. Lo anterior ya que el reporte de los eventos adversos sigue siendo el pilar para la detección de reacciones adversas las cuales constituyen un problema de salud pública.

Adicionalmente, es importante que el Invima siga fortaleciendo el procedimiento de generación de señales con el apoyo de autoridades de referencia como parte del proceso de validación de estas y así contribuir a mejorar la información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos.

Es importante que la autoridad sanitaria local defina la periodicidad en la que evaluaría los reportes de eventos adversos específicos o relacionados a un grupo farmacológico con el fin de detectar potenciales señales.

La autoridad regulatoria local responsable de la identificación de potenciales señales necesitaría contar con un equipo dedicado a esta actividad y conjuntamente con los diferentes autores definir los pasos siguientes para validar las hipótesis surgidas durante este proceso, lo cual incluye la necesidad de realizar un programa de farmacovigilancia intensiva, un estudio clínico o un estudio farmacoepidemiológico u otras medidas que permitan validar la información cuando se genere una señal.

Es importante que se tengan fuentes de información actualizadas para poder validar la información generada con la data local como por ejemplo contar con la plataforma de Micromedex® y acceso a bases de datos como Vigibase® y VigiLyze.

Las diferencias en el número de reporte entre un departamento y otro puedan deberse a la incidencia y prevalencia de una enfermedad es recomendable evaluar con las secretarías de salud el funcionamiento del programa de farmacovigilancia ya que podría estar reflejando un subregistro por situaciones que se podrían implementar o mejorar.

Adicional a la fuente que se utilizó en el presente trabajo para la identificación de potenciales señales (sistema de notificación espontánea), se debe realizar una evaluación de la señal con la información de los informes periódicos de seguridad (IPS/PSUR), de las actualizaciones de los planes de gestión de riesgo (PGR), con información de estudios observacionales, estudios clínicos y de artículos de publicaciones científicas.

Se recomienda evaluar por los métodos estadísticos para la identificación de potenciales señales por grupos terapéuticos o grupo farmacológicos, lo cual permite focalizarse en la identificación de potenciales señales para cada grupo farmacológico y a su vez identificar oportunidades para mejorar el número de reportes de eventos adversos, identificar el perfil de reportes de los diferentes titulares del registro entre otras oportunidades de mejora.

Es necesario implementar estrategias de seguimientos a eventos adversos serios cuyo desenlace es importante conocerlo. Esta recomendación obedece a que al consultar la base de datos no aparece información completa que especifique el seguimiento a estos eventos adversos serios.

Según la información generada a partir de este trabajo, se identifica la necesidad de fortalecer el sistema de farmacovigilancia en Colombia. Ya que al analizar un grupo terapéutico aparecen vacíos como una oportunidad de mejora. Entre estos vacíos identificamos la falta de reporte o la ausencia de reportes por algunos titulares, por lo que recomendamos realizar auditorías para que se cumplan los programas de farmacovigilancia por parte de los diferentes actores.

A. Anexo A: Metodología, Identificación y Evaluación de eventos adversos reportados

Tabla A-1: Categorías de causalidad para los eventos adversos

Causalidad	Criterios de evaluación
Definitiva (Certain)	Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, con una re-exposición (rechallenge) concluyente
Probable (Probable, Likely)	Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
Posible (Possible):	Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
Improbable (Unlikely)	Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified)	Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable)	Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Ecuación A-1: PRR (Relación proporcional reportada)

El método PRR es una medida de desproporcionalidad que supone que un evento adverso se informa relativamente más frecuente en asociación con un medicamento que con otros medicamentos. Teniendo en cuenta la tabla de contingencia de 2x2, se aplica la siguiente ecuación para determinar el PRR:

$$PRR = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

Con un intervalo de confianza del 95% dado por la siguiente ecuación:

$$\frac{PRR}{\exp(1.96 * SE)} \leq PRR \leq PRR * \exp(1.96 * SE)$$

Donde,

$$SE = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{C} - \frac{1}{A + B} - \frac{1}{C + D}}$$

El PRR mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-evento, y compara esta proporción con la de las notificaciones con el mismo evento pero con el resto de fármacos, en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de fármaco-evento particular (RAM) es significativamente alta y no es una reacción conocida, puede representar una señal.

Los siguientes criterios se aplican en PRR para definir señales de notificación desproporcionada- posible señal (para una combinación dada de evento y medicamento):

Un $PRR \geq 2$ con su intervalo de confianza del 95% con un límite inferior del intervalo de confianza del 95% mayor o igual a uno y un número de casos individuales mayores o iguales a 3. (21, 27, 29, 30)

Ecuación A-2: Estadística Chi-cuadrado

El método de estadística chi-cuadrado sirve para proporcionar la probabilidad de que la frecuencia observada para una asociación fármaco-evento adverso difiera de la frecuencia esperada. Esta situación difiere de las otras pruebas como el PRR donde se hace la suposición anterior de que las combinaciones que estamos buscando ocurren con más frecuencia que la frecuencia esperada.

Para los criterios de decisión, se definió la estadística Chi-cuadrado para la tabla de contingencia definida para el caso del cálculo PRR (Relación proporcional reportada), en donde A, B, C, D fueron las frecuencias observadas (f_{oi}) y se definieron las frecuencias esperadas como:

- $f_{e1} = \frac{(A+C)(A+B)}{A+B+C+D}$
- $f_{e2} = \frac{(B+D)(A+B)}{A+B+C+D}$
- $f_{e3} = \frac{(A+C)(C+D)}{A+B+C+D}$
- $f_{e4} = \frac{(B+D)(C+D)}{A+B+C+D}$

Luego el estadístico de prueba es:

$$\chi^2_{calc} = \sum_{i=1}^4 \frac{(f_{oi} - f_{ei})^2}{f_{ei}}$$

Y el Chi-cuadrado tabulado al 95% con $\nu = (2 - 1)(2 - 1) = 1$ grados de libertad será de 3.841, por lo tanto si $\chi^2_{calc} > 3.841$ se rechaza la hipótesis de independencia, en este caso se dice que el medicamento puede presentar una relación de dependencia con la reacción adversa en estudio.

Los siguientes criterios se aplican a χ^2_{calc} (denominado CHI^2) para definir que se consideran que una asociación es una señal (para una combinación dada de evento y medicamento):

CHI^2 > 3.841 y el número de notificaciones con la asociación es > 3. (29, 30,21).

Agencias reguladoras de referencia establecen para la detección de señales la combinación de parámetros estadísticos, como el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido que utiliza como estimador de desproporcionalidad la relación entre las proporciones de notificación (proportional reporting ratio (PRR)), y consideran que una

asociación es una señal cuando el PRR es > 2 , la $CHI^2 > 4$ y el número de notificaciones con la asociación es > 3 . (28, 31)

Ecuación A-3: Método Bayesiano o Componente de Información (IC)

Este método genera valores de Componente de Información (CI; en inglés IC) para combinaciones de fármacos-eventos. Una señal positiva tendrá valores de CI superiores a la unidad. El componente de información (CI), es el logaritmo de la relación entre la frecuencia de notificación observada de una asociación fármaco reacción adversa y la frecuencia esperada en base al número de notificaciones de ese fármaco y de esa reacción, bajo la hipótesis nula de no asociación entre fármaco y reacción, en cuyo caso el CI es 0. (21, 28)

Para este último método se definieron las siguientes probabilidades:

- P(X): probabilidad de que el medicamento X haya sido reportada.
- P(Y): probabilidad de que la reacción adversa Y haya sido reportada.
- P(X,Y): probabilidad de que el medicamento X y la reacción adversa Y hayan sido reportadas.

En este método se tiene en cuenta el componente de información, el cual está dado por:

$$IC = \log_2 \frac{P(X|Y)}{P(Y)} = \log_2 \frac{A}{A+B} \frac{1}{\frac{A+C}{A+B+C+D}} = \log_2 \frac{AN}{(A+B)(A+C)}$$

Además este componente asume distribución normal. En donde, su esperanza y varianza están dados por:

$$E(IC) = \log_2 \frac{(A+1)(N+2)^2}{(N+\gamma)((A+B)+1)((A+C)+1)} = \log_2 \frac{(A+B)\gamma}{N+\gamma}$$

$$V(IC) = \frac{1}{(\ln)^2} \left[\frac{N-A-\gamma-1}{(A+1)(1+N+\gamma)} + \frac{N-(A+B)+1}{((A+1)+1)(1+N+2)} + \frac{N-(A+C)+3}{((A+C)+1)(1+N+2)} \right]$$

Donde

$$\gamma = \frac{(N+2)^2}{((A+B)+1)((A+C)+1)}$$

Por lo tanto, su intervalo de confianza estará dado por

$$E(IC) \pm 2\sqrt{V(IC)}$$

El criterio de decisión tomado consideró una señal como fuerte a aquellos medicamentos con una reacción adversa que tengan valores de componentes de Información (IC) por fuera del intervalo de confianza. (22, 27,32)

Tabla A-2: Registros Sanitarios de productos con principio activo insulina aprobados en Colombia

Producto	Estado	Titular	Composición	Indicaciones
HUMULIN N SUSPENSION INYECTABLE	Vigente	Eli lilly and company	Insulina zinc isofana humana (origen adn recombinante)	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.
HUMULIN® R SOLUCION INYECTABLE	Vigente	Eli lilly and company	Insulina humana (origen adn recombinante)	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.
HUMULIN 70/30	Vigente	Eli lilly and company	Insulina isofana humana (origen adn recombinante)	Humulin está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.
HUMALOG 100 U. I. / ML	Vigente	Eli lilly and company	Insulina lispro 100 unidades (origen dna recombinante producido por e. Coli)	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. También está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está indicada para su administración antes de las comidas.

Producto	Estado	Titular	Composición	Indicaciones
NOVORAPID® 100 U/ML	Vigente	Novo - Nordisk A/S	Insulina asparta 100 ui	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más
LANTUS® 100 U / ML	Vigente	Sanofi- aventis de colombia s.a.	Insulina glargina (hoe 901) 36,378 mg equivalente a 1000 u.i. De insulina.	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.
LANTUS® 100 IU/ML	Vigente	Sanofi- aventis de colombia s.a.	Insulina glargina 3.6378 mg equivalente a	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.
APIDRA®	Vigente	Sanofi aventis de colombia s.a	Insulina glulisina 3,49 mg equivalente a insulina	Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.
APIDRA®	Vigente	Sanofi aventis de colombia s.a	Insulina glulisina 3,49 mg equivalente a insulina	Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.
HUMALOG® MIX 25 100U/ML SUSPENSION INYECTABLE EN CARTUCHOS	Vigente	Eli lilly and company	Insulina lispro (insulina lispro 25% e insulina lispro protamina 75%) 100u	Está indicado para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener una homeostasis de glucosa normal.
BIOSULIN®	Vigente	Mj biopharm pvt ltd	Mezcla de insulina para inyección soluble (30%) y insulina humana isofana para inyección (70%) equivalente a:	Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Producto	Estado	Titular	Composición	Indicaciones
GLUMASIN® -N	Vigente	Mj biopharm pvt ltd	Insulina humana	Diabetes cuando se requiera tratamiento con insulina.
GLUMASIN- R® INSULINA HUMANA REGULAR	Vigente	Mj biopharm pvt ltd	Insulina regular humana	Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.
HUMALOG® MIX 50	Vigente	Eli lilly and company	Insulina lispro (50 u de insulina lispro + 50 u de insulina lispro protamina)	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Este medicamento debe ser usado por indicación médica.
BIOSULIN® L	Vigente	Mj biopharm pvt ltd	Insulina humana (biosintetica derivada de dna recombinante)	Diabetes mellitus insulina dependiente.
PODEVTA® 100 UI/ML SOLUCION INYECTABLE (EN CARTUCHO)	Vigente	Winthrop pharmaceutics de colombia s.a.	Insulina glargine (hoe 901) 10,9134 mg equivalente a	Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina.
BASALOG®	Vigente	Biocon limited	Insulina glargina (rdna)	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina
TRESIBA® 100 UNIDADES / ML	Vigente	Novo nordisk a/s	Insulina degludec	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.
INSUMAN® N	Vigente	Sanofi-aventis de colombia s.a.	Insulina humana	Diabetes mellitus cuando es necesario tratamiento con insulina.

Producto	Estado	Titular	Composición	Indicaciones
INSUMAN® R	Vigente	Sanofi-aventis de colombia s.a.	Insulina humana	Diabetes mellitus, cuando es necesario tratamiento con insulina. Insuman® r también está indicado para el tratamiento del coma hiperglucémico y la cetoacidosis, así como para el logro de la estabilización pre, intra y postoperatoria en pacientes con diabetes mellitus.
TRESIBA®200 UNIDADES / ML	Vigente	Novo nordisk a/s	Insulina degludec	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.
BASAGLAR ®	Vigente	Eli lilly and company	Insulina glargina	Basaglar® está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.
TOUJEO®	Vigente	Sanofi-aventis de colombia s.a.	Insulina glargina	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos
XULTOPHY® SOLUCION PARA INYECCIÓN	Vigente	Novo nordisk a/s	Insulina degludec liraglutide	Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.
NOVOLIN® R INSULINA	En trámite renovación	Novo - nordisk a/s	Insulina humana monocomponente (insulina humana biosintetica ADN recombinante) 3.5 mg	Novolin® r está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.
NOVOLIN ® N INSULINA DE 100 UI/ML	En trámite renovación	Novo nordisk a/s	Insulina humana DNA recombinante	Hipoglicemiante útil en el control clínico de la diabetes mellitus.

Producto	Estado	Titular	Composición	Indicaciones
LEVEMIR SOLUC INYECT	En trámite renovación	Novo nordisk a/s	Insulina detemir 100 u. 2400 nmol	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños con edad mayor a 2 años.
INSULEX R 100 UI/ML (INSULINA HUMANA)	En trámite renovación	Laboratorios pisa s.a. De c.v.	Insulina humana dna r	La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino - dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulino dependientes; la insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como el control de la glucosa durante el embarazo. Este tipo de insulina puede ser utilizado de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular.
INSULEX® N	En trámite renovación	Laboratorios pisa s.a. De c.v.	Insulina humana isofana (adn recombinante)	Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.
INSUGEN N (ISOFANO)	En trámite renovación	Biocon limited	Insulina humana (origen adn recombinante)	Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina
INSUGEN® R (REGULAR)	En trámite renovación	Biocon limited	Insulina humana de origen recombinante	Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Producto	Estado	Titular	Composición	Indicaciones
INSUGEN 30/70 (BIFASICA ISOFANO)	En trámite renovación	Biocon limited	(Insulina, humana de origen adn recombinante).30% como inyección de insulina soluble y 70% como inyección de insulina isofano)	Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.

Tabla A-3: Productos con Registro Sanitario vencido, cancelado o con pérdida de fuerza ejecutoria.

Producto	Registro Sanitario	Estado	Vigencia	Titular	Composición
INSULINA CORRIENTE NEUTRA LILLY 80 U.I.	INVIMA M- 007900-R1	Vencid o	10/08/2005	ELI LILLY AND COMPANY	CRISTALES DE INSULINA DE ZINC
INSULINA NPH LILLY 80 VI	INVIMA M- 007870-R1	Vencid o	23/01/2006	ELI LILLY AND COMPANY	CRISTALES DE INSULINA EQUIVALENTE A 80 U.I.
IOLIN INSULINA SIMPLE U-80	M-008383	Vencid o	16/02/2006	BIOBRA BIOQUIMICAS DEL BRASIL S.A.	CRISTALES DE INSULINA BOVINA
INSULINA NPH U-80	M-008302-R1	Vencid o	27/06/2005	BIOBRA BIOQUIMICAS DEL BRASIL S.A.	CRISTALES DE INSULINA BOVINA
HUMULIN L (INSULINA HUMANA LENTA) SOLUCION INYECTABLE	INVIMA M- 009899	Vencid o	22/10/2006	ELI LILLY AND COMPANY	INSULINA ZINC NEUTRA TIPO HUMANO (ORIGEN RECOMBINANTE DE ADN)
INSULIN NORDISK RATARD AMPOLLAS	M-002269	Vencid o	16/09/2009	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. PHARMACEUT ICAL OPERATIONS SCHEWEIZ	INSULINA PROTAMINA
INSULINA NORDISK RETARD NPH 100 VI/MI	M-012470	Vencid o	22/05/2001	NOVO NORDISK A/S	INSULINA PROTAMINA ZINC (INSULINA ISOFANO ORIGEN 100% PORCINO)
INSULINA NORDISK NEUTRAL 100 V.I/MI INYECTABLE	M-012456	Vencid o	20/05/2001	NOVO NORDISK A/S	INSULINA ZINC CRISTALINA (EXTRAIDA DE PANCREAS PORCINO)

Producto	Registro Sanitario	Estado	Vigencia	Titular	Composición
NOVOLIN® PENFILL®	INVIMA M-012371	Vencido	27/07/2011	NOVO - NORDISK A/S	INSULINA HUMANA BIOSINTETICA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE)
NOVOLIN N PENFILL	INVIMA 2001M-012762	Vencido	07/12/2011	NOVO - NORDISK A/S	INSULINA HUMANA MONOCOMPONENTE BIOSINTETICA, EQUIVALENTE A 3,5G DE INSULINA TOTAL
HUMULINA 40:60 100 UI	INVIMA M- 012340	Vencido	11/03/2009	ELI LILLY INTERAMERIC A INC	INSULINA ISOFANA
HUMULINA 10:90 100V.I	INVIMA M- 004050	Vencido	08/02/2006	ELI LILLY INTERAMERIC A INC	ZINC- CRISTALES DE INSULINA HUMANA
HUMULIN 20/80 100V.I	INVIMA M- 003517	Vencido	29/11/2005	ELI LILLY INTERAMERIC A INC	INSULINA ISOFANA
NOVOLIN 70/30 PEN/FILL	M-000168	Vencido	16/04/2005	NOVO NORDISK A/S	INSULINA HUMANA MONOCOMPONENTE (7 PARTES DE INSULINA ISOFANA Y 3 PARTES DISUELTA)
NOVOLIN® 70/30 INSULINA	INVIMA 2016M- 001197-R2	Perdida fuerza ejecuto ria	18/01/2022	NOVO NORDISK A/S	INSULINA HUMANA (ADN RECOMBINANTE) (DE LA FRACCION SOLUBLE)
MIXTARD 50 HM PENFILL	M-005894	Vencido	08/11/2006	NOVO - NORDISK A/S	INSULINA HUMANA MONOCOMPONENTE - 150 U.I. (5 PARTES COMO INSULINA ISOFANA Y 5 PARTES DISUELTA)
BAYSULIN® R INSULINA HUMANA REGULAR 100 U.I.	INVIMA M- 013302	Perdida fuerza ejecuto ria	17/07/2009	BAYER S.A.	INSULINA HUMANA EP
BAYSULIN® N INSULINA HUMANA NPH 100 U.I.	INVIMA M- 013278	Perdida fuerza ejecuto ria	17/07/2009	BAYER S.A.	INSULINA HUMANA
INSUMAN N	INVIMA 2011 M-014509-R1	Vencido	25/02/2016	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HUMANA RECOMBINANTE (HR1799)

Producto	Registro Sanitario	Estado	Vigencia	Titular	Composición
INSUMAN N (INSULINA HUMANA)	INVIMA M-014505	Vencido	26/07/2010	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HUMANA (100% DE INSULINA CRISTALINA CON PROTAMINA)
INSUMAN COMB 75N/25R	INVIMA 2001M-0000157	Vencido	30/05/2011	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HUMANA GT (HR 1799) 100 U.I.
INSUMAN® COMB 75N/2,5R	INVIMA 2001M-0000426	Vencido	10/08/2011	HOECHST MARION ROUSSEL DUTSCHLAND GMBH	INSULINA HR 1799 U.I. 3,571 MG
INSUMAN® R.	INVIMA 2011M-014506-R1	Vencido	18/04/2016	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HR 1799 (100 U.I.)
INSUMAN R	INVIMA M-014507	Vencido	26/07/2010	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HR 1799
INSUMAN INFUSAT (INSULINA HUMANA)	INVIMA 2001M-0000474	Vencido	29/08/2011	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HUMANA GT HR 1799
INSUMAN INFUSAT (INSULINA HUMANA)	INVIMA 2001M-0000446	Vencido	29/08/2011	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HR 1799
NOVORAPID 100 U/ML 10 ML VIAL	INVIMA 2003M-0002952	Cancelado	29/01/2014	NOVO NORDISK A/S	INSULINA ASPART 600 NMOL APROXIMAD. 3,8 MG
HUMALOG® MIX 25	INVIMA 2001M-0000458	Cancelado	28/08/2011	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	INSULINA LISPRO
LANTUS 100 U.I / ML	INVIMA 2001M-0000745	Vencido	21/12/2011	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA HOE 901(100UI)
NOVOMIX 30	INVIMA 2015M-0004120-R1	Perdida fuerza ejecutoria	04/11/2020	NOVO NORDISK A/S	INSULINA ASPARTA
NOVOLIN 70/30 VIAL	INVIMA 2005M-0004875	Perdida fuerza ejecutoria	19/12/2015	NOVO NORDISK A/S	INSULINA HUMANA (RDNA) (CRISTALES ISÓFANOS DE INSULINA)
HUMALOG® MIX 25 100UI/ML	INVIMA 2006M-0005690	Perdida fuerza ejecutoria	17/05/2016	ELI LILLY AND COMPANY	INSULINA LISPRO (EQUIVALE A INSULINA LISPRO 25 % E INSULINA LISPRO POTAMINA 75

Producto	Registro Sanitario	Estado	Vigencia	Titular	Composición
					%) 100 U
GANSULIN 30R	INVIMA 2006M-0006513	Cancelado	08/11/2016	TONGHUA DONGBAO PHARMACEUTICAL CO. LTD	INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
GANSULIN R	INVIMA 2006M-0006514	Cancelado	08/11/2016	TONGHUA DONGBAO PHARMACEUTICAL CO. LTD	INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
GANSULIN N	INVIMA 2006M-0006708	Cancelado	22/12/2016	TONGHUA DONGBAO PHARMACEUTICAL CO. LTD	INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
PODEVTA® 100UI/ ML SOLUCION INYECTABLE VIAL	INVIMA 2015M-0011501-R1	Perdida fuerza ejecutoria	12/02/2021	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA GLARGINA
RYZODEG 100 UNIDADES/ML	INVIMA 2014M-0015404	Perdida fuerza ejecutoria	04/12/2019	NOVO NORDISK A/S,	INSULINA ASPARTA INSULINA DEGLUDEC

Tabla A-4: Laboratorios fabricantes de Insulinas en Colombia

Fabricantes	País origen	No. de Registros Sanitarios
ELI LILLY AND COMPANY	Estados Unidos	3
ELI LILLY ITALIA S.P.A	Italia	2
LILLY FRANCE S.A.S.	Francia	2
BIOCON LIMITED (SITE II B1)	India	4
MJ BIOPHARM PVT LTD	India	4
NOVO NORDISK PRODUÇÃO FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	Brasil	1
NOVO NORDISK A/S	Dinamarca	5
NOVO NORDISK PRODUCTION SAS	Francia	1
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	Alemania	8
LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.,	México	2
Total		32

Tabla A-5: Número de reporte de reacciones adversas por departamento

Departamento	Municipio	No. de reporte de reacciones adversas
Antioquia	Argelia	1
	Armenia	6
	Bello	4
	Caldas	1
	Envigado	1
	Guarne	1
	Itagüí	4
	La estrella	1
	Marinilla	2
	Medellín	213
	Rionegro	5
	Sabaneta	2
	San Jerónimo	1
	Venecia	2
Yarumal	1	
Atlántico	Barranquilla	22
	Puerto Colombia	2
	Soledad	2
Bogotá	Bogotá	529
Bolívar	Cartagena	415
	María la baja	1
Boyacá	Sogamoso	2
	Tunja	1
Caldas	Manizales	17
	Chinchiná	2
Caquetá	Florencia	4
Cauca	Popayán	11
	Santander de Quilichao	2
Cesar	Valledupar	1
Córdoba	Ayapel	1
	Cereté	2
	Montelíbano	2
	Montería	1

Departamento	Municipio	No. de reporte de reacciones adversas
	Planeta Rica	1
Cundinamarca	Agua de Dios	1
	Albán	1
	Bojacá	1
	Chía	2
	Fusagasugá	2
	Madrid	1
Huila	Garzón	1
	La plata	1
	Neiva	12
Magdalena	Santa Marta	4
N. de Santander	Cúcuta	3
Nariño	La cruz	1
	Pasto	23
Quindío	Armenia	10
	Calarcá	4
	Montenegro	3
	Quimbaya	3
Risaralda	Dosquebradas	2
	Pereira	14
Santander	Bucaramanga	4
	Cúcuta	5
	Floridablanca	4
	Los Santos	2
	Piedecuesta	1
	San gil	4
Sucre	Sincé	2
	Sincelejo	11
Tolima	Ibagué	6
Valle del Cauca	Cali	26
	Cartago	3
	El Cerrito	4
	Guacarí	2
	Guadalajara de Buga	1
No registra	No registra	30

Departamento	Municipio	No. de reporte de reacciones adversas
Total		1457

Tabla A-6: Número de reporte de reacciones adversas por género

Género	No. Reporte de Reacciones Adversas	%Reporte de Reacciones Adversas
Femenino	871	59,78
Masculino	573	39,33
Sin información	13	0,89
Total	1457	100,00

Tabla A-7: Número de reporte de reacciones adversas por grupo etario

Grupo etario	No. de Reportes reacciones adversas	% de Reportes de reacciones adversas
Primera Infancia (0-5 años)	23	1,58
Infancia (6 - 11 años)	8	0,55
Adolescencia (12 - 18 años)	12	0,82
Juventud (19 - 26 años)	34	2,33
Adultez (27- 59 años)	356	24,43
Persona Mayor (60 años o más) envejecimiento y vejez	1014	69,60
Sin información	10	0,69
Total	1457	100,00

Tabla A-8: Unidades comercializadas al año de insulina 2011-2016

Suma de UMD_TOTALL	Laboratorio	Expediente	Año					
			2011	2012	2013	2014	2015	2016
insulina (humana)	3	27190	1105421	930767	464556	196676	167759	114035
		27191	276818	213793	113919	63717	53426	26860
		46571	13076	12961	5532	6094	6397	4306
insulina aspartato	5	19910693	4527		110920	253965	409445	574315
insulina glargina		19914262		345491	500911	599400	644508	594316
		19914312		324034	702952	1424516	2314129	3112280
insulina glulisina	6	19950478	67	91646	131519	179499	209936	203382
		19950479		106637	278293	576838	975856	1353222
insulina lispro	3	224030	67707,7	116812	141287	203591	259662	301684
		19962384	11835	15470	12555	13410	15068	12798
		19989587	5380	6050	4345	4322	4728	3863

Tabla A-9: número de reacciones adversas por severidad y causalidad

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2011	insulina glargina	prurito	no serio	posible
2011	insulina glargina	hipoglicemia	no serio	condicional/n o clasificada
2011	insulina (humana)	hipoglicemia	serio	condicional/n o clasificada
2011	insulina (humana)	reacción alérgica	serio	condicional/n o clasificada
2011	insulina (bovina)	mareo	no serio	posible
2011	insulina (bovina)	cefalea	no serio	posible
2011	insulina (bovina)	mareo	no serio	posible
2012	insulina (bovina)	hipoglicemia	no serio	probable
2012	insulina lispro	rash eritematoso	serio	probable
2012	insulina lispro	rash eritematoso	serio	posible
2012	insulina (humana)	desorden neurológico nos	serio	probable
2012	insulina glargina	hipoglicemia	serio	posible
2012	insulina glargina	miopatía	no serio	posible
2012	insulina lispro	hiperglicemia	serio	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2012	insulina lispro	infección del tracto urinario	serio	posible
2012	insulina lispro	desorden del corazón	serio	posible
2012	insulina lispro	leucemia	serio	posible
2012	insulina lispro	infarto miocárdial	serio	probable
2012	insulina glulisina	hipoglicemia	serio	improbable
2012	insulina lispro	infarto miocárdial	serio	probable
2012	insulina lispro	muerte	serio	posible
2012	insulina lispro	infarto miocárdial	serio	posible
2012	insulina (humana)	hipoglicemia	serio	probable
2012	insulina lispro	cefalea	serio	posible
2012	insulina glargina	hipoglicemia	serio	posible
2012	insulina lispro	rash eritematoso	serio	posible
2012	insulina glargina	hipoglicemia	serio	posible
2012	insulina glargina	hipoglicemia	serio	posible
2012	insulina lispro	hematuria	serio	posible
2012	insulina (humana)	infección	serio	posible
2012	insulina glargina	cetosis	serio	posible
2012	insulina glargina	cetosis	serio	posible
2012	insulina lispro	hiperglicemia	serio	probable
2012	insulina glargina	hipoglicemia	serio	probable
2012	insulina glargina	hipoglicemia	serio	probable
2012	insulina glargina	muerte	serio	posible
2013	insulin detemir	reacción alérgica	serio	probable
2013	insulina glargina	pensamiento anormales	serio	posible
2013	insulina glargina	osteomielitis	no serio	posible
2013	insulina glargina	osteomielitis	serio	posible
2013	insulina glargina	osteomielitis	serio	posible
2013	insulina glargina	infección bacterial	serio	condicional/n o clasificada
2013	insulina glargina	muerte	serio	condicional/n o clasificada
2013	insulina lispro	hipoglicemia	serio	probable
2013	insulina lispro	muerte	serio	posible
2013	insulina lispro	muerte	serio	posible
2013	insulina glargina	hipoglicemia	serio	probable
2013	insulina glargina	estrabismo	serio	probable
2013	insulina glargina	incremento de saliva	serio	probable
2013	insulina glargina	inconsciencia	serio	probable
2013	insulina lispro	malformación del corazón	serio	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2015	insulina lispro	convulsiones	serio	posible
2015	insulina lispro	disminución de la sudoración	serio	posible
2015	insulina lispro	convulsiones	serio	posible
2015	insulina lispro	disminución de la sudoración	serio	posible
2015	insulina lispro	neumonía	serio	posible
2015	insulina glulisina	hipoglicemia	serio	probable
2015	insulina (humana)	hipoglicemia	serio	condicional/n o clasificada
2015	insulina glargina	colinesterasa, deficiencia	serio	probable
2015	insulina (humana)	dolor abdominal	serio	posible
2015	insulina (humana)	rash psoriaforme	serio	posible
2015	insulina (humana)	cefalea tipo migraña	no serio	posible
2015	insulina (humana)	muerte	serio	improbable
2015	insulina glargina	hipotensión	no serio	probable
2015	insulina (humana)	hipotensión	no serio	probable
2015	insulina (humana)	prurito	no serio	probable
2015	insulina (humana)	muerte	serio	improbable
2015	insulina (humana)	convulsiones	serio	posible
2015	insulina (humana)	convulsiones	serio	posible
2015	insulina glargina basalog	inflamación articular	serio	posible
2015	insulina glargina basalog	hiperglicemia	serio	posible
2015	insulina glulisina	ardor epigástrico	serio	posible
2015	insulina glargina	dolor esquelético	serio	posible
2015	insulina nph 100 unidades/ml solución inyectable vial x 10 ml	hipoglicemia	no serio	probable
2015	insulina nph 100 unidades/ml solución inyectable vial x 10 ml	hipoglicemia	no serio	probable
2015	insulina nph	convulsiones	serio	probable
2015	insulina aspartato (origen adn recombinante)	muerte	serio	condicional/n o clasificada
2015	insulina aspartato (origen adn recombinante)	muerte	serio	condicional/n o clasificada
2015	insulina detemir	muerte	serio	condicional/n o clasificada
2015	insulina	muerte	serio	condicional/n o clasificada
2015	insulina	metástasis en pulmón	serio	condicional/n o clasificada
2015	insulina	muerte	serio	condicional/n o clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2015	insulina	muerte	serio	condicional/n o clasificada
2015	insulina	muerte	serio	condicional/n o clasificada
2016	insulina (humana)	dolor de cabeza	no seria	posible
2016	insulina glargina	dolor de cabeza	no seria	posible
2016	insulina glargina	edema	seria	probable
2016	insulina glargina	incremento de peso	no seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	urticaria	no seria	posible
2016	insulina glulisina	cefalea	no seria	probable
2016	insulina detemir	reacción alérgica	seria	posible
2016	insulina glargina	incremento de peso	no seria	posible
2016	insulina glargina	reacción alérgica	no seria	posible
2016	insulina glulisina	reacción alérgica	no seria	posible
2016	insulina (humana)	urticaria	no seria	probable
2016	insulina glargina	hematoma	seria	posible
2016	insulina lispro	rash	seria	posible
2016	insulina (humana)	infarto miocárdial	seria	posible
2016	insulina (humana)	parestesia	no seria	posible
2016	insulina lispro	hiperglicemia	no seria	no clasificada
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	reacción alérgica	no seria	posible
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	probable
2016	insulina glargina	incremento de peso	no seria	posible
2016	insulina lispro	hemorragia uterina	seria	posible
2016	insulina (humana)	dolor de cabeza	no seria	probable
2016	insulina glargina	diabetes mellitus	no seria	posible
2016	insulina glargina	diabetes mellitus	no seria	posible
2016	insulina glargina	diabetes mellitus	no seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	dolor abdominal	seria	posible
2016	insulina lispro	vomito	seria	posible
2016	insulina glargina	prueba de tuberculina positiva	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	prueba de tuberculina positiva	seria	posible
2016	insulina aspartato	dolor	seria	posible
2016	insulina aspartato	debilidad de músculos	seria	posible
2016	insulina aspartato	parestesia	seria	posible
2016	insulina aspartato	disquinesia	seria	posible
2016	insulina aspartato	amnesia	seria	posible
2016	insulina aspartato	concentración, deteriorada	seria	posible
2016	insulina aspartato	cefalea	seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	infección del tracto respiratorio superior	no seria	posible
2016	insulina glargina	rash pustular	no seria	posible
2016	insulina (humana)	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glulisina	edema	no seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	edema	no seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina (humana)	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	prurito	no seria	probable
2016	insulina glargina	prurito	no seria	probable
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	probable
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	probable
2016	insulina glargina	prurito	no seria	probable
2016	insulina glargina	prurito	no seria	probable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	desorden del corazón	seria	posible
2016	insulina lispro	vomito	seria	no clasificada
2016	insulina lispro	dolor abdominal	seria	no clasificada
2016	insulina (humana)	hipoglicemia	no seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	no seria	posible
2016	insulina (humana)	disnea	no seria	posible
2016	insulina (humana)	edema	no seria	posible
2016	insulina lispro	hipoglicemia	no seria	probable
2016	insulina lispro	paro cardiaco	no seria	improbable
2016	insulina glargina	espondilitis anquilosante	no seria	posible
2016	insulina glulisina	espondilitis anquilosante	no seria	posible
2016	insulina (humana)	infección bacteriana	no seria	no

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
				clasificada
2016	insulina detemir	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina aspartato	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina aspartato	muerte	seria	improbable
2016	insulina detemir	paro cardiaco	seria	no clasificada
2016	insulina (humana)	muerte	seria	posible
2016	insulina detemir	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	paro cardiaco	seria	posible
2016	insulina detemir	paro cardiaco	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina detemir	falla cardio-respiratoria	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	hiperglicemia	no seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	no seria	no clasificada
2016	insulina glargina	diarrea	no seria	no clasificada
2016	insulina lispro	hemorragia en embarazo	seria	no clasificada
2016	insulina (humana)	trombocitopenia	seria	posible
2016	insulina (humana)	purpura	seria	posible
2016	insulina degludec	muerte	seria	improbable
2016	insulina (humana)	poliuria	no seria	posible
2016	insulina (humana)	poliuria	no seria	posible
2016	insulina lispro	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	muerte	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina lispro	hipoglicemia	no seria	posible
2016	insulina detemir	paro cardiaco	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina degludec	infarto miocardial	seria	posible
2016	insulina degludec	hipoglicemia	no seria	posible
2016	insulina aspartato	paro cardiaco	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	infarto miocardial	seria	posible
2016	insulina degludec	neumonía	seria	posible
2016	insulina aspartato	infarto miocardial	seria	posible
2016	insulina aspartato	neumonía	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina degludec	desorden cerebrovascular	seria	posible
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	definitiva
2016	insulina detemir	diverticulitis	seria	improbable
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	alergia	seria	posible
2016	insulina (humana)	mastitis	no seria	posible
2016	insulina degludec	infección	seria	improbable
2016	insulina degludec	colecistitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	bipolar, trastorno	no seria	posible
2016	insulina glargina	nausea	no seria	posible
2016	insulina glargina	visión anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	mareo	no seria	posible
2016	insulina glargina	nausea	no seria	posible
2016	insulina glargina	visión anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	mareo	no seria	posible
2016	insulina glargina	visión anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	mareo	no seria	posible
2016	insulina glargina	nausea	no seria	posible
2016	insulina glargina	nausea	no seria	posible
2016	insulina glargina	visión anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	mareo	no seria	posible
2016	insulina glargina	nausea	no seria	posible
2016	insulina glargina	visión anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	mareo	no seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	nausea	no seria	posible
2016	insulina glargina	visión anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	mareo	no seria	posible
2016	insulina glargina	hiperglicemia	no seria	posible
2016	insulina glargina	cefalea	no seria	posible
2016	insulina glargina	nausea	no seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	visión anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	parestesia	no seria	posible
2016	insulina glargina	mareo	no seria	posible
2016	insulina glargina	reacción alérgica	seria	posible
2016	insulina lispro	hiperglicemia	no seria	posible
2016	insulina (humana)	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina detemir	disnea	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina degludec	cardiomiopatía	seria	improbable
2016	insulina degludec	cirugía	seria	improbable
2016	insulina detemir	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	muerte	seria	improbable
2016	insulina detemir	ulcera gástrica	seria	improbable
2016	insulina detemir	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina detemir	falla renal	seria	improbable
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina detemir	mareo	seria	improbable
2016	insulina detemir	convulsiones	seria	improbable
2016	insulina detemir	supuración purulenta	seria	improbable
2016	insulina detemir	visión anormal	seria	improbable
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	desorden cerebrovascular	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina (humana)	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina (humana)	reacción alérgica	seria	improbable
2016	insulina degludec	somnolencia	seria	posible
2016	insulina degludec	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	hipertensión arterial	seria	posible
2016	insulina degludec	ataxia	seria	posible
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	fatiga	seria	improbable
2016	insulina detemir	neumonía	seria	posible
2016	insulina aspartato	infección del tracto urinario	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina aspartato	amputación	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina aspartato	ulceración de la piel	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina aspartato	edema	seria	posible
2016	insulina detemir	infarto miocárdial	seria	posible
2016	insulina lispro	ictericia neonatal	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina lispro	hipoglicemia neonatal	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina detemir	función renal anormal	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	desorden de piel	seria	posible
2016	insulina degludec	dolor abdominal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	astenia	no seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	mareo	no seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	incremento de peso	no seria	posible
2016	insulina glulisina	incremento de peso	no seria	posible
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	probable
2016	insulina degludec	sincope	seria	probable
2016	insulina degludec	debilidad de músculos	seria	probable
2016	insulina detemir	hipotensión	no seria	posible
2016	insulina aspartato	hipotensión	no seria	posible
2016	insulina glargina	taquicardia	no seria	posible
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	definitiva
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina detemir	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina aspartato	fiebre	seria	improbable
2016	insulina aspartato	amputación	seria	improbable
2016	insulina degludec	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina degludec	dolor abdominal	seria	no clasificada
2016	insulina degludec	sincope	seria	no clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	dolor abdominal	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	sincope	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	convulsiones	seria	probable
2016	insulina lispro	distonia	seria	posible
2016	insulina lispro	fiebre	seria	posible
2016	insulina glargina	ansiedad	seria	improbable
2016	insulina glargina	coma	seria	definitiva
2016	insulina (humana)	hernia	seria	no clasificada
2016	insulina lispro	malestar	no seria	no clasificada
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina detemir	cefalea	seria	posible
2016	insulina aspartato	cefalea	seria	posible
2016	insulina lispro	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	infarto miocárdial	seria	no clasificada
2016	insulina (humana)	hiperglicemia	no seria	posible
2016	insulina lispro	parto, complicaciones	no seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	no seria	posible
2016	insulina glargina	hiperglicemia	no seria	posible
2016	insulina detemir	tromboembolismo	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina (humana)	desorden del apetito nos	no seria	posible
2016	insulina (humana)	artritis	no seria	posible
2016	insulina glargina	desorden del apetito nos	no seria	posible
2016	insulina glargina	artritis	no seria	posible
2016	insulina degludec	diabetes mellitus	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	mareo	seria	condicional/n o clasificado

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina aspartato	diabetes mellitus	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina aspartato	mareo	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina (humana)	epistaxis	seria	probable
2016	insulina degludec	infarto miocárdial	seria	posible
2016	insulina lispro	hiperglicemia	no seria	posible
2016	insulina (humana)	amputación	seria	posible
2016	insulina detemir	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina aspartato	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina (humana)	falla cardio-respiratoria	seria	posible
2016	insulina glargina	astenia	no seria	posible
2016	insulina glargina	decremento de peso	no seria	posible
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	quemadura	seria	improbable
2016	insulina glulisina	quemadura	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto respiratorio superior	no seria	posible
2016	insulina degludec	sincope	seria	probable
2016	insulina detemir	muerte	seria	posible
2016	insulina aspartato	muerte	seria	posible
2016	insulina detemir	desorden cerebrovascular	seria	posible
2016	insulina aspartato	desorden cerebrovascular	seria	posible
2016	insulina degludec	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina degludec	complicación de implante	seria	improbable
2016	insulina detemir	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina aspartato	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina aspartato	cirugía	seria	improbable
2016	insulina detemir	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina (humana)	amputación	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina aspartato	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina (humana)	hipertensión arterial	no seria	posible
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glulisina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina detemir	hipertensión arterial	seria	posible
2016	insulina aspartato	hipertensión arterial	seria	posible
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	cáncer de mama	seria	improbable
2016	insulina glulisina	cáncer de mama	seria	improbable
2016	insulina (humana)	muerte	seria	posible
2016	insulina (humana)	hemorragia gastrointestinal	seria	posible
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	coma diabético	seria	improbable
2016	insulina glargina	coma diabético	seria	improbable
2016	insulina detemir	hiperkalemia	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	artralgia	no seria	posible
2016	insulina aspartato	artralgia	no seria	posible
2016	insulina detemir	amputación	seria	posible
2016	insulina aspartato	amputación	seria	posible
2016	insulina degludec	paro cardiaco	seria	posible
2016	insulina degludec	hiperglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	diabetes mellitus agravada	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	colecistitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	intolerancia a los alimentos	no seria	posible
2016	insulina detemir	muerte	seria	posible
2016	insulina aspartato	muerte	seria	posible
2016	insulina detemir	estupor	seria	posible
2016	insulina aspartato	estupor	seria	posible
2016	insulina aspartato	disnea	seria	posible
2016	insulina detemir	disnea	seria	posible
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	carcinoma de colon	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperplasia prostática	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glargina	cetosis	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	cetosis	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	desórdenes cardiovasculares	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desórdenes cardiovasculares	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden prostático	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina (humana)	convulsiones	seria	posible
2016	insulina glargina	cerebral, isquemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glargina	vomito	seria	improbable
2016	insulina glulisina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glulisina	vomito	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neoplasia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina detemir	neoplasia	seria	improbable
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	linfoma maligno	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	linfoma maligno	seria	improbable
2016	insulina (humana)	mareo	seria	probable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	celulitis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	celulitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	cetosis	seria	no clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	cetosis	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	celulitis	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	cetosis	seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glulisina	cetosis	seria	posible
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	decremento de la capacidad auditiva	seria	improbable
2016	insulina glulisina	decremento de la capacidad auditiva	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	colecistitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hipertensión arterial intracraneal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipertensión arterial	seria	improbable
2016	insulina (humana)	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	carcinoma gástrico	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	carcinoma gástrico	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	sincope	seria	improbable
2016	insulina glargina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sincope	seria	improbable
2016	insulina glulisina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glargina	colecistitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	peritonitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infección	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	infección	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	bronquitis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	bronquitis	seria	improbable
2016	insulina detemir	insuficiencia respiratoria	seria	improbable
2016	insulina detemir	hemorragia	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	rash eritematoso	no seria	posible
2016	insulina aspartato	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	agitación	no seria	posible
2016	insulina glargina	neoplasma genital maligno masculino	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina lispro	pancitopenia	seria	posible
2016	insulina glargina	pancitopenia	seria	posible
2016	insulina glargina	falla renal aguda	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	abdominal, malestar	seria	improbable
2016	insulina glargina	celulitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	amputación	seria	improbable
2016	insulina glulisina	amputación	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina (humana)	hemorragia	seria	probable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	sincope	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sincope	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	bronquitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	cáncer de mama	seria	improbable
2016	insulina glargina	mialgia	seria	improbable
2016	insulina glargina	cefalea	seria	improbable
2016	insulina glargina	parestesia	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	diabetes mellitus	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	probable
2016	insulina glargina	hipotermia	seria	probable
2016	insulina glargina	disminución de la sudoración	seria	probable
2016	insulina glargina	desorden de piel	seria	probable
2016	insulina glargina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina (humana)	enfermedad fetal	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina (humana)	intolerancia a la lactosa	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	aneurisma	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	desorden retinal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	celulitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	artropatía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	artropatía	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	amputación	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	reacción en zona de aplicación	seria	posible
2016	insulina (humana)	cirugía	seria	improbable
2016	insulina glargina	coma diabético	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	coma	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	embolismo pulmonar	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	cáncer gastroesofágico	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina (humana)	infección del tracto urinario	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	probable
2016	insulina detemir	sincope	seria	definitiva
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	definitiva
2016	insulina detemir	efusión pleural	seria	posible
2016	insulina detemir	cerebral, isquemia	seria	posible
2016	insulina detemir	hemorragia de recto	seria	improbable
2016	insulina detemir	hemorroides	seria	improbable
2016	insulina detemir	cirugía	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	probable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	hipertonía	seria	posible
2016	insulina degludec	mareo	seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina lispro	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	infarto miocárdial	seria	posible
2016	insulina aspartato	colecistitis	seria	posible
2016	insulina glargina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	colecistitis	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	colecistitis	seria	no clasificada
2016	insulina degludec	ulceración de la piel	seria	posible
2016	insulina aspartato	ulceración de la piel	seria	posible
2016	insulina degludec	desorden de piel	seria	posible
2016	insulina detemir	infección del tracto urinario	seria	posible
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	amputación	seria	improbable
2016	insulina degludec	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardíaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	efusión pleural	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla cardíaca	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	efusión pleural	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina degludec	paro cardiaco	seria	posible
2016	insulina degludec	infección del tracto urinario	seria	posible
2016	insulina detemir	edema	seria	posible
2016	insulina detemir	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	infarto miocardial	seria	posible
2016	insulina degludec	osteomielitis	seria	posible
2016	insulina degludec	sepsis	seria	posible
2016	insulina degludec	cardiomegalia	seria	posible
2016	insulina detemir	neumonía	seria	posible
2016	insulina aspartato	neumonía	seria	posible
2016	insulina detemir	caída	seria	improbable
2016	insulina aspartato	caída	seria	improbable
2016	insulina detemir	infección del tracto urinario	seria	posible
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina (humana)	taquicardia	no seria	posible
2016	insulina detemir	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina detemir	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	desorden de piel	seria	posible
2016	insulina degludec e insulina aspartato	bronquitis	seria	posible
2016	insulina aspartato	peritonitis	seria	improbable
2016	insulina detemir	muerte	seria	improbable
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	neoplasma cerebral maligno	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neoplasma cerebral maligno	seria	improbable
2016	insulina glargina	accidente nos	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glulisina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina aspartato	disminución de la	no seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
		sudoración		
2016	insulina degludec	disminución de la sudoración	no seria	posible
2016	insulina glargina	falla cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina aspartato	disminución de la sudoración	no seria	posible
2016	insulina degludec	disminución de la sudoración	no seria	posible
2016	insulina glargina	meningitis	seria	improbable
2016	insulina (humana)	hipoglicemia	no seria	posible
2016	insulina glargina	pericarditis	seria	improbable
2016	insulina glargina	urticaria	no seria	posible
2016	insulina glulisina	urticaria	no seria	posible
2016	insulina lispro	hiperglicemia	no seria	posible
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina (humana)	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina lispro	deshidratación	seria	no clasificada
2016	insulina lispro	recién nacido de bajo peso para la edad gestacional	seria	no clasificada
2016	insulina aspartato	coma diabético	seria	improbable
2016	insulina aspartato	drenaje de herida aumentado	seria	improbable
2016	insulina glargina	dolor abdominal	seria	posible
2016	insulina detemir	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	rabdomiolisis	seria	posible
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	posible
2016	insulina glargina	edema	seria	posible
2016	insulina glargina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	colecistitis	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	visión anormal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	colecistitis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	visión anormal	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	celulitis	seria	improbable
2016	insulina degludec	desorden del disco intervertebral	seria	posible
2016	insulina glargina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	urticaria	no seria	posible
2016	insulina glulisina	urticaria	no seria	posible
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	angina	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	angina	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina degludec	neumonía	seria	posible
2016	insulina degludec	hipoglicemia	no seria	posible
2016	insulina detemir	pancreatitis	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina detemir	infarto miocárdial	seria	posible
2016	insulina aspartato	muerte	seria	probable
2016	insulina degludec	infección genital	seria	posible
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardíaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	hemorragia ocular	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal aguda	seria	improbable
2016	insulina glargina	disnea	seria	improbable
2016	insulina glulisina	disnea	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	coma	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	coma	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina aspartato	ganglios linfáticos, agrandamiento	seria	posible
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	encefalopatía	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	muerte	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	paro cardíaco	seria	posible
2016	insulina degludec	fractura	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina aspartato	cardiomiopatía	seria	posible
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	enfisema	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glulisina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	posible
2016	insulina (humana)	cálculos renales	seria	definitiva
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glulisina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glulisina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina lispro	ictercia neonatal	seria	no clasificada
2016	insulina lispro	hematuria	seria	posible
2016	insulina lispro	infarto miocardial	seria	posible
2016	insulina glargina	hematuria	seria	posible
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	posible
2016	insulina glargina	desorden de piel	seria	posible
2016	insulina glulisina	desorden de piel	seria	posible
2016	insulina glargina	aumento de fosfatasa alcalina en suero	no seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina (humana)	infarto miocárdico	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocárdico	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glulisina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glargina	encefalopatía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	encefalopatía	seria	improbable
2016	insulina glargina	carcinoma de colon	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	hemorragia gastrointestinal	seria	definitiva
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdico	seria	improbable
2016	insulina glargina	enfisema	seria	improbable
2016	insulina glargina	función hepática anormal	no seria	posible
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glulisina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardio-respiratoria	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	efusión pleural	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	coma diabético	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	efusión pleural	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	coma diabético	seria	no clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	angina	seria	no clasificada
2016	insulina lispro	parto, retrasado	seria	posible
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	perforación intestinal	seria	improbable
2016	insulina glargina	encefalopatía	seria	improbable
2016	insulina glargina	pancreatitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperplasia prostática	seria	improbable
2016	insulina glargina	sincope	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	celulitis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	celulitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	trombosis	seria	improbable
2016	insulina glargina	hematoma	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	coma diabético	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	coma diabético	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glulisina	función renal anormal	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla cardio-respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	posible
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	insuficiencia cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	cefalea	seria	improbable
2016	insulina glargina	ojos, dolor	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	trasplante renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	trasplante renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glulisina	parada respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina detemir	retinopatía diabética	seria	posible
2016	insulina glulisina	convulsiones hipoglicemicas	no seria	posible
2016	insulina degludec	neumonía	seria	posible
2016	insulina (humana)	coma	seria	definitiva
2016	insulina glargina	cetoacidosis diabética	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glulisina	cetoacidosis diabética	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	insuficiencia cardiaca	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	no clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética en el pie	seria	improbable
2016	insulina glargina	embolismo pulmonar	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	posible
2016	insulina glulisina	edema	seria	posible
2016	insulina glargina	parada respiratoria	seria	posible
2016	insulina glargina	ulcera diabética en el pie	seria	posible
2016	insulina glargina	manía	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	trombosis arterial cerebral	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	angina	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	amputación	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	trombosis vasos mesentéricos	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	erisipela	seria	improbable
2016	insulina glargina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	disnea	seria	posible
2016	insulina glargina	prurito	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	ulcera diabética	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	reacción alérgica	seria	posible
2016	insulina glargina	disnea	seria	posible
2016	insulina glargina	disfagia	seria	posible
2016	insulina glargina	tos seca	seria	posible
2016	insulina glargina	rinorrea	seria	posible
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina aspartato	reacción alérgica	seria	posible
2016	insulina aspartato	disnea	seria	posible
2016	insulina aspartato	disfagia	seria	posible
2016	insulina aspartato	tos seca	seria	posible
2016	insulina aspartato	rinorrea	seria	posible
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	glucosa anormal en sangre	seria	improbable
2016	insulina detemir	hematoma	seria	improbable
2016	insulina detemir	glucosa anormal en sangre	seria	improbable
2016	insulina detemir	glucosa anormal en sangre	seria	improbable
2016	insulina glargina	musculo, trastorno	seria	posible
2016	insulina glargina	depresión del sistema nervioso central	seria	probable
2016	insulina glulisina	depresión del sistema nervioso central	seria	probable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	epoc	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina (humana)	desorden de piel	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia cardíaca	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia cardíaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	función renal anormal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	función renal anormal	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	angina	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	shock hemorrágico	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	infarto miocárdico	seria	improbable
2016	insulina glargina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glulisina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glargina	angina	seria	improbable
2016	insulina glulisina	angina	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina (humana)	erupción maculopapular	no seria	probable
2016	insulina (humana)	razón normalizada internacional (inr), aumentada	seria	probable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración intestinal	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal crónica	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	trombosis venosa profunda	seria	improbable
2016	insulina glargina	aneurisma	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	gástrica, perforación	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glulisina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	angina	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	angina	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocardial	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	amputación	seria	improbable
2016	insulina glulisina	amputación	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	coma	seria	improbable
2016	insulina glulisina	coma	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada respiratoria	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glulisina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera diabética en el pie	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	no seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina lispro	glucosa anormal en sangre	no seria	posible
2016	insulina glargina	cáncer de próstata	seria	improbable
2016	insulina glargina	anemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	melanoma maligno	seria	improbable
2016	insulina glargina	coma hiperglucemico	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	gastritis	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	colecistitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glulisina	colecistitis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia cardiaca	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	carcinoma páncreas	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	hernia se	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hernia se	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	gastroenteritis	seria	improbable
2016	insulina glargina	carcinoma rectal	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hernia inguinal	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	próstata, trastorno	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glulisina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	prurito	no seria	posible
2016	insulina glargina	vaginitis	no seria	posible
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	definitiva

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	arritmia	seria	improbable
2016	insulina detemir	paro cardiaco	seria	no clasificada
2016	insulina degludec	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina aspartato	sincope	seria	posible
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina (humana)	sincope	seria	posible
2016	insulina (humana)	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	desorden retinal	seria	posible
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	angina	seria	improbable
2016	insulina glulisina	angina	seria	improbable
2016	insulina glargina	fimosis	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	hematoma intracraneal	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hernia inguinal	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glulisina	fractura	seria	improbable
2016	insulina glargina	reacción en zona de aplicación	no seria	posible
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	derrame pleural	seria	improbable
2016	insulina glargina	sincope	seria	improbable
2016	insulina glargina	suicidio, intento	seria	improbable
2016	insulina glulisina	suicidio, intento	seria	improbable
2016	insulina (humana)	disnea	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	parada cardiorrespiratorio	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	colon espástico	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	cáncer de ovario recurrente	seria	improbable
2016	insulina glargina	urticaria	no seria	probable
2016	insulina glargina	prurito	no seria	probable
2016	insulina glulisina	mareo	seria	posible
2016	insulina degludec	mareo	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina degludec	hipoglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	edema	seria	posible
2016	insulina detemir	edema	seria	posible
2016	insulina detemir	angina	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	abscesos	seria	improbable
2016	insulina glargina	accidente de trafico	seria	improbable
2016	insulina glargina	carcinoma	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	accidente de trafico	seria	improbable
2016	insulina glulisina	accidente de trafico	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	aneurisma	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	aneurisma	seria	improbable
2016	insulina glargina	gastroenteritis	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipertensión arterial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia renal	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	septicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	septicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	septicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	pie, ulcera	seria	improbable
2016	insulina glargina	trombosis venosa profunda	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	parada respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	nettle rash	no seria	probable
2016	insulina glargina	erupción maculopapular	no seria	probable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	urticaria	seria	posible
2016	insulina glulisina	prurito	seria	posible
2016	insulina glulisina	vasculitis	seria	posible
2016	insulina (humana)	convulsiones hipoglicemicas	seria	probable
2016	insulina degludec	infección del tracto urinario	seria	posible
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	depresión del sistema nervioso central	seria	posible
2016	insulina glulisina	depresión del sistema nervioso central	seria	posible
2016	insulina detemir	hipoglicemia	no seria	posible
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	peritonitis	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	peritonitis	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	dolor de espalda	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina (humana)	amputación	seria	posible
2016	insulina (humana)	hipertensión arterial	seria	posible
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	dolor de espalda	seria	improbable
2016	insulina glulisina	dolor de espalda	seria	improbable
2016	insulina glargina	hematoma	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla circulatoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	hipoglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	taquicardia	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hipertensión arterial	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hidronefrosis	seria	improbable
2016	insulina glargina	accidente nos	seria	improbable
2016	insulina glargina	embolismo pulmonar	seria	improbable
2016	insulina glulisina	embolismo pulmonar	seria	improbable
2016	insulina lispro	ataxia	no seria	condicional/n o clasificado

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	angina	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	angina	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	cirrosis hepática	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	cáncer gastroesofágico	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	cáncer gastroesofágico	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	obesidad	seria	improbable
2016	insulina glargina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	obesidad	seria	improbable
2016	insulina glulisina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina detemir	desorden de vesícula biliar	seria	no clasificada
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina glargina	infección bacterial	seria	no clasificada
2016	insulina lispro	hiperglicemia	no seria	no clasificada
2016	insulina degludec	medicina inefectiva	seria	condicional/n o clasificado
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	cáncer gastroesofágico	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glulisina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	bocio	seria	improbable
2016	insulina glulisina	bocio	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hipertensión arterial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hipertensión arterial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	no clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	neoplasma maligno de páncreas	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neoplasma maligno de páncreas	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardíaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	arritmia	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	carcinoma de glándulas suprarrenales	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	carcinoma de glándulas suprarrenales	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina (humana)	vomito	no seria	posible
2016	insulina (humana)	nausea	no seria	posible
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glulisina	artralgia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	sepsis	seria	improbable
2016	insulina glargina	aneurisma	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	aneurisma	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla cardiaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glargina	paro cardiaco	seria	improbable
2016	insulina glargina	accidente nos	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	marcapasos errante	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	marcapasos errante	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	ulceración de la piel	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	muerte	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina glargina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glulisina	neumonía	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	ulcera esofágica	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	hemorragia de cerebro	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hemorragia de cerebro	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hemorragia de cerebro	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina glargina	vaginitis	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	vaginitis	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	neoplasia de útero	seria	improbable
2016	insulina degludec e insulina asparta	hiperglicemia	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina detemir	dolor de pecho	seria	posible
2016	insulina glargina	pre-eclampsia	seria	improbable
2016	insulina glargina	muerte fetal	seria	improbable
2016	insulina glulisina	pre-eclampsia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	muerte fetal	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glargina	angina	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	insuficiencia respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glulisina	angina	seria	improbable

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	infarto miocárdial	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla cardíaca	seria	improbable
2016	insulina glargina	edema	seria	improbable
2016	insulina glulisina	falla cardíaca	seria	improbable
2016	insulina glulisina	edema	seria	improbable
2016	insulina glargina	insuficiencia respiratoria	seria	improbable
2016	insulina glulisina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	infección del tracto urinario	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina (humana)	arritmia	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	hipoglicemia	seria	probable
2016	insulina aspartato	hipoglicemia	seria	probable
2016	insulina degludec	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina degludec	infección del tracto urinario	seria	posible
2016	insulina aspartato	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	carcinoma de colon	seria	no clasificada
2016	insulina glulisina	carcinoma de colon	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	no clasificada

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glargina	hematoma	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glargina	diarrea	seria	improbable
2016	insulina glargina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina glulisina	hiperglicemia	seria	improbable
2016	insulina detemir	infarto miocardial	seria	improbable
2016	insulina (humana)	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	hiperglicemia	seria	posible
2016	insulina detemir	decremento de la capacidad auditiva	seria	posible
2016	insulina detemir	vértigo	seria	posible
2016	insulina glargina	falla renal	seria	posible

Año	Composición	Evento adverso	Severidad	Causalidad
2016	insulina glulisina	falla renal	seria	posible
2016	insulina glargina	coma	seria	posible
2016	insulina glargina	desorden cerebrovascular	seria	improbable
2016	insulina glargina	falla renal	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	infarto miocardial	seria	no clasificada
2016	insulina glargina	falla renal	seria	improbable
2016	insulina (humana)	reacción anafiláctica	seria	probable
2016	insulina glargina	mareo	seria	posible
2016	insulina lispro	rash	no seria	probable

Tabla A-10: Clasificación por sistema eventos adversos reportados para insulinas.

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
Neoplasias benignas malignas y no especificadas	Leucemia	1	23
	Cáncer de mama	3	
	Cáncer gastroesofágico	2	
	Carcinoma	1	
	Carcinoma de colon	4	
	Carcinoma gástrico	2	
	Linfoma maligno	2	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Metástasis en pulmón	1	
	Neoplasia	1	
	Neoplasia de útero	1	
	Neoplasma cerebral maligno	2	
	Neoplasma genital maligno masculino	1	
	Neoplasma maligno de páncreas	2	
Trastornos auditivos y vestibulares	Decremento de la capacidad auditiva	3	3
Trastornos cardiovasculares, generales	Aneurisma	3	50
	Cardiomegalia	1	
	Desorden del corazón	2	
	Edema	2	
	Falla cardiaca	9	
	Falla circulatoria	1	
	Hipertensión arterial	9	
	Hipotensión	3	
	Insuficiencia cardiaca	10	
	Paro cardiaco	9	
	Shock hemorrágico	1	
	Arritmia	3	
Marcapasos errante	2		
Parada cardiorrespiratorio	14		
Paro cardiaco	41		
Taquicardia	3		
Trastornos de la piel y apéndices	Desorden de piel	7	79
	Disminución de la sudoración	7	
	Erupción maculopapular	2	
	Melanoma maligno	1	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Nettle rash	1	
	Úlcera del Pie	13	
	Prurito	10	
	Rash	2	
	Rash eritematoso	4	
	Rash psoriaforme	1	
	Rash pustular	1	
	Úlcera diabética	5	
	Úlceración de la piel	17	
	Urticaria	8	
Trastornos de la reproducción, mujeres-	Hemorragia en embarazo	1	9
	Hemorragia uterina	1	
	Mastitis	1	
	Parto, retrasado	1	
	Pre-eclampsia	2	
	Vaginitis	3	
Trastornos de la reproducción, varones	Cáncer de próstata	1	9
	Desorden prostático	1	
	Fimosis	1	
	Hernia inguinal	2	
	Hiperplasia prostática	2	
	Infección genital	1	
	Próstata, trastorno	1	
Trastornos de la visión	Desorden retinal	2	16
	Estrabismo	1	
	Miopatía	1	
	Dolor en ojos	1	
	Retinopatía diabética	1	
	Visión anormal	10	
Trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación	Embolismo pulmonar	4	21
	Hematoma	5	
	Hematoma intracraneal	1	
	Hemorragia	2	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Hemorragia gastrointestinal	1	
	Hemorragia ocular	1	
	Purpura	1	
	Razón normalizada internacional (INR), aumentada	1	
	Trombocitopenia	1	
	Tromboembolismo	1	
	Trombosis arterial cerebral	1	
	Trombosis vasos mesentéricos	1	
	Trombosis venosa profunda	1	
Trastornos de los eritrocitos	Anemia	1	3
	Pancitopenia	2	
Trastornos de los leucocitos	Ganglios linfáticos, agrandamiento	1	1
Trastornos del mecanismo de resistencia	Abscesos	1	45
	Infección	4	
	Infección bacterial	2	
	Neumonía	13	
	Sepsis	22	
	Septicemia	3	
Trastornos del metabolismo y nutrición	Aumento de fosfatasa alcalina en suero	1	291
	Cetoacidosis diabética	2	
	Cetosis	8	
	Deficiencia de colinesterasa	1	
	Coma diabético	8	
	Coma hiperglucémico	1	
	Decremento de peso	1	
	Deshidratación	1	
	Diabetes mellitus	6	
	Diabetes mellitus agravada	1	
	Glucosa anormal en sangre	4	
	Hiperglicemia	146	
	Hipercalcemia	1	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Hipoglicemia	87	
	Incremento de peso	5	
	Intolerancia a la lactosa	1	
	Intolerancia a los alimentos	1	
	Obesidad	2	
	Úlcera diabética	11	
	Úlcera diabética en el pie	3	
Trastornos del sistema gastrointestinal	Abdominal, malestar	1	57
	Ardor epigástrico	1	
	Cáncer gastroesofágico	2	
	Carcinoma páncreas	1	
	Carcinoma rectal	1	
	Colon espástico	1	
	Diarrea	9	
	Disfagia	2	
	Diverticulitis	1	
	Dolor abdominal	7	
	Gástrica, perforación	1	
	Gastritis	1	
	Gastroenteritis	2	
	Hemorragia de recto	1	
	Hemorragia gastrointestinal	1	
	Hemorroides	1	
	Incremento de saliva	1	
	Nausea	8	
	Pancreatitis	2	
	Perforación intestinal	1	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Peritonitis	4	
	Úlcera esofágica	1	
	Úlcera gástrica	1	
	Úlceración intestinal	1	
	Vómitos	5	
Trastornos del sistema hepático y biliar	Cirrosis hepático	1	14
	Colelitiasis	11	
	Desorden de vesícula biliar	1	
	Función hepática anormal	1	
Trastornos del sistema musculoesquelético	Artralgia	3	33
	Artritis	2	
	Artropatía	2	
	Debilidad de músculos	2	
	Distonía	1	
	Dolor esquelético	1	
	Espondilitis anquilosante	2	
	Fractura	11	
	Inflamación articular	1	
	Mialgia	1	
	Neoplasia	1	
	Trastorno del músculo	1	
	Osteomielitis	4	
	Rabdomiolisis	1	
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Ataxia	2	84
	Cefalea	9	
	Cefalea tipo migraña	1	
	Coma	8	
	Convulsiones	8	
	Convulsiones hipoglicémicas	2	
	Depresión del sistema nervioso central	4	
	Desorden neurológico nos	1	
	Disquinesia	1	
	Dolor de cabeza	2	
	Encefalopatía	4	
	Estupor	2	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Hipertensión intracraneal	1	
	Hipertonía	1	
	Inconsciencia	1	
	Mareos	18	
	Meningitis	1	
	Parada respiratoria	2	
	Parestesia	13	
	Pensamiento anormales	1	
	Reacción alérgica	1	
	Vértigo	1	
	Trastornos del sistema nervioso vegetativo	Diarrea	
Hipertensión arterial		1	
Trastornos del sistema respiratorio	Bronquitis	4	90
	Derrame pleural	1	
	Disnea	10	
	Edema	13	
	Enfisema	2	
	Efusión pleural	5	
	Epistaxis	1	
	Epoc	1	
	Falla cardio-respiratoria	11	
	Insuficiencia respiratoria	4	
	Neumonía	29	
	Parada respiratoria	5	
	Rinorrea	2	
	Tos seca	2	
Trastornos del sistema urinario	Cálculos renales	1	123
	Edema	1	
	Falla renal	36	
	Función renal anormal	4	
	Falla renal aguda	2	
	Hematuria	3	
	Hidronefrosis	1	
	Infección del tracto urinario	54	
	Insuficiencia renal	17	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Insuficiencia renal crónica	1	
	Poliuria	2	
Trastornos en el punto de aplicación	Celulitis	8	11
	Complicación de implante	1	
	Reacción en zona de aplicación	2	
Trastornos endocrinos	Bocio	2	4
	Carcinoma de glándulas suprarrenales	2	
Trastornos fetales	Enfermedad fetal	1	5
	Hernia	1	
	Malformación del corazón	1	
	Muerte fetal	2	
Trastornos generales de todo el organismo	Alergia	1	184
	Astenia	9	
	Cardiomiopatía	1	
	Dolor	1	
	Dolor de cabeza	1	
	Dolor de espalda	3	
	Dolor de pecho	1	
	Drenaje de herida aumentado	1	
	Edema	10	
	Fatiga	1	
	Fiebre	2	
	Hernia se	2	
	Hipotensión	1	
	Hipotermia	1	
	Infección del tracto respiratorio superior	2	
	Malestar	1	
	Medicina inefectiva	1	
	Muerte	121	
	Reacción alérgica	9	
	Reacción anafiláctica	1	
	Sincope	13	
	Supuración purulenta	1	
	Trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares	Aneurisma	
Angina		16	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Cardiomiopatía	1	
	Infarto miocárdial	118	
	Pericarditis	1	
	Paro cardíaco	1	
Trastornos neonatales y en la primera infancia	Hipoglucemia neonatal	1	5
	Ictericia neonatal	2	
	Complicaciones del parto	1	
	Recién nacido de bajo peso para la edad gestacional	1	
Trastornos psiquiátricos	Agitación	1	10
	Amnesia	1	
	Trastorno bipolar	1	
	Concentración deteriorada	1	
	Desorden del apetito nos	2	
	Manía	1	
	Somnolencia	1	
	Intento de suicidio	2	
Trastornos vasculares (extracardíacos)	Aneurisma	1	47
	Isquemia cerebral	2	
	Desorden cerebrovascular	36	
	Desordenes cardiovasculares	2	
	Hemorragia de cerebro	3	
	Trombosis	1	
	Trombosis venosa profunda	1	
	Vasculitis	1	
Vocablos secundarios: eventos	Accidente de tráfico	3	37
	Accidente nos	3	
	Amputación	14	
	Ansiedad	1	
	Caída	2	
	Cáncer de ovario recurrente	1	
	Cirugía	4	
	Desorden del disco intervertebral	1	
	Erisipela	1	
	Infección bacterial	1	

Sistema	Eventos adversos	No. EA	Total
	Prueba de tuberculina positiva	2	
	Quemadura	2	
	Trasplante renal	2	
Total		1457	1457

Tabla A-11: Eventos adversos reportados para insulinas comparados con la literatura.

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
Neoplasias benignas malignas y no especificadas	Leucemia, Cáncer de mama Cáncer gastroesofágico Carcinoma Carcinoma de colon Carcinoma gástrico Linfoma maligno Metástasis en pulmón Neoplasia Neoplasia de útero Neoplasma cerebral maligno Neoplasma genital maligno masculino Neoplasma maligno de páncreas	Se ha reportado cáncer de colón, cáncer de mama y cáncer
Trastornos auditivos y vestibulares	Decremento de la capacidad auditiva	No reportada
Trastornos cardiovasculares, generales	Aneurisma, Cardiomegalia Desorden del corazón Edema Falla cardíaca Falla circulatoria Hipertensión arterial Hipotensión Insuficiencia cardíaca Paro cardíaco Shock hemorrágico	Se han reportado efectos cardiovasculares como (insuficiencia cardíaca congestiva, edema, falla cardíaca)
Trastornos de la frecuencia y ritmo cardiacos	Arritmia, Marcapasos errante Parada cardiorrespiratorio Paro cardíaco Taquicardia	Se han reportado efectos cardiovasculares como (insuficiencia cardíaca congestiva, edema, falla cardíaca)
Trastornos de la piel y apéndices	Desorden de piel, Disminución de la sudoración Erupción maculopapular Melanoma maligno Nettle rash Úlcera del Pie Prurito Rash Rash eritematoso	Se han reportado efectos dermatológicos como eritema, edema prurito enrojecimiento, hinchazón, picazón, sarpullido, inflamación, moretones Quema del sitio

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
	Rash psoriaforme Rash pustular Úlcera diabética Úlceración de la piel Urticaria	Rash Hipersensibilidad cutánea Dolor en el lugar de inyección urticaria, Lipodistrofia eritema, hemorragia, dolor, hematoma y masa en el sitio de inyección sudoración
Trastornos de la reproducción, mujeres-	Hemorragia en embarazo, Hemorragia uterina Mastitis Parto, retrasado Pre-eclampsia Vaginitis	No se producen efectos adversos en el embarazo ni malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no revelan efectos perjudiciales relativos a la fertilidad.
Trastornos de la reproducción, varones	Cáncer de próstata, Desorden prostático Fimosis Hernia inguinal Hiperplasia prostática Infección genital Próstata, trastorno	Se ha reportado cáncer e infecciones. Los estudios en animales no revelan efectos perjudiciales relativos a la fertilidad.
Trastornos de la visión	Desorden retinal, Estrabismo Miopatía Dolor en ojos Retinopatía diabética Visión anormal	Se han reportado Efectos oftálmicos: Retinopatía diabética proliferativa, desorden retinal, Retinopatía diabética Trastorno visual

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
Trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación	Embolismo pulmonar, Hematoma Hematoma intracraneal Hemorragia Hemorragia gastrointestinal Hemorragia ocular Purpura Razón normalizada internacional (INR), aumentada Trombocitopenia Tromboembolismo Trombosis arterial cerebral Trombosis vasos mesentéricos Trombosis venosa profunda	No se reporta
Trastornos de los eritrocitos	Anemia Pancitopenia	No se reporta
Trastornos de los leucocitos	Ganglios linfáticos, agrandamiento	No se reporta
Trastornos del mecanismo de resistencia	Abscesos, Infección Infección bacteriana Neumonía Sepsis Septicemia	Enfermedad infecciosa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Aumento de fosfatasa alcalina en suero, Cetoacidosis diabética Cetosis Deficiencia de colinesterasa Coma diabético Coma hiperglucémico Decremento de peso Deshidratación Diabetes mellitus Diabetes mellitus agravada Glucosa anormal en sangre Hiperglicemia Hipercalcemia Hipoglicemia Incremento de peso Intolerancia a la lactosa Intolerancia a los alimentos Obesidad Úlcera diabética Úlcera diabética en el pie	Se han reportado efectos metabólicos, endocrinos: Hipoglicemia Hipocalcemia Lipodistrofia Ganancia de peso Hiperglicemia Coma hipoglucémico La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte. Cetosis

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
Trastornos del sistema gastrointestinal	Abdominal, malestar, Ardor epigástrico Cáncer gastroesofágico Carcinoma páncreas Carcinoma rectal Colon espástico Diarrea Disfagia Diverticulitis Dolor abdominal Perforación Gástrica Gastritis Gastroenteritis Hemorragia de recto Hemorragia gastrointestinal Hemorroides Incremento de saliva Nausea Pancreatitis Perforación intestinal Peritonitis Úlcera esofágica Úlcera gástrica Úlceración intestinal Vómitos	Se han reportado efectos gastrointestinales: cáncer de colón, diarrea, Nausea, dolor abdominal, diarrea, gastroenteritis, vomito, cáncer
Trastornos del sistema hepático y biliar	Cirrosis hepático, Colelitiasis Desorden de vesícula biliar Función hepática anormal	No se ha reportado

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
Trastornos del sistema musculoesquelético	Artralgia, Artritis Artropatía Debilidad de músculos Distonía Dolor esquelético Espondilitis anquilosante Fractura Inflamación articular Mialgia Neoplasia Trastorno del músculo Osteomielitis Rabdomiolisis	Se han reportado Efectos musculoesqueléticos: Dolor de espalda, Artralgia Mialgia
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Ataxia, Cefalea Cefalea tipo migraña Coma Convulsiones Convulsiones hipoglicémicas Depresión del sistema nervioso central Desorden neurológico nos Disquinesia Dolor de cabeza Encefalopatía Estupor Hipertensión intracraneal Hipertonía Inconsciencia Mareos Meningitis Parada respiratoria Parestesia Pensamiento anormales Reacción alérgica Vértigo	Se han reportado efectos neurológicos: Dolor de cabeza Convulsiones, hipoglucemiantes Neuropatía diabética Convulsiones hipoglucémicas La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.
Trastornos del sistema nervioso vegetativo	Diarrea Hipertensión arterial	Se ha reportado diarrea e hipertensión
Trastornos del sistema respiratorio	Bronquitis, Derrame pleural Disnea Edema Enfisema Efüsión pleural Epistaxis Epoc Falla cardio-respiratoria Insuficiencia respiratoria Neumonía Parada respiratoria Rinorrea Tos seca	Se han reportado efectos respiratorios: Bronquitis Broncoespasmo agudo tos Dolor en la garganta Estudios de función pulmonar anormales Nasofaringitis Infección de las

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
		vías respiratorias superiores Faringitis rinitis
Trastornos del sistema urinario	Cálculos renales, Edema Falla renal Función renal anormal Falla renal aguda Hematuria Hidronefrosis Infección del tracto urinario Insuficiencia renal Insuficiencia renal crónica Poliuria	Se han reportado efectos renales: Infecciones del tracto urinario
Trastornos en el punto de aplicación	Celulitis	Se han reportado efectos dermatológicos como eritema, edema prurito enrojecimiento, hinchazón, picazón, sarpullido, inflamación, moretones Quema del sitio Rash Hipersensibilidad cutánea Dolor en el lugar de inyección urticaria, Lipodistrofia eritema, hemorragia, dolor, hematoma y masa en el sitio de inyección
	Complicación de implante	
	Reacción en zona de aplicación	
Trastornos endocrinos	Bocio	No se ha reportado
	Carcinoma de glándulas suprarrenales	Se ha reportado cáncer de colón, cáncer de mama y cáncer
Trastornos fetales	Enfermedad fetal, Hernia Malformación del corazón Muerte fetal	Datos de poscomercialización de mujeres embarazadas

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
		<p>expuestas, no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.</p>
<p>Trastornos generales de todo el organismo</p>	<p>Alergia, Astenia Cardiomiopatía Dolor Dolor de cabeza Dolor de espalda Dolor de pecho Drenaje de herida aumentado Edema Fatiga Fiebre Hernia se Hipotensión Hipotermia Infección del tracto respiratorio superior Malestar Medicina inefectiva Muerte Reacción alérgica Reacción anafiláctica Sincope Supuración purulenta</p>	<p>Se ha reportado: Enfermedad infecciosa, fiebre, edema, dolor de cabeza, dolor de espalda, infección de las vías respiratorias superiores, anafilaxia, reacciones alérgicas</p> <p>disminución de la presión arterial</p> <p>Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte</p> <p>La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.</p> <p>Hernia umbilical</p>
<p>Trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares</p>	<p>Aneurisma, Angina Cardiomiopatía Infarto miocárdial Pericarditis Paro cardiaco</p>	<p>Se han reportado efectos cardiovasculares como (insuficiencia cardíaca congestiva, edema, falla cardíaca)</p>
<p>Trastornos neonatales y en la primera infancia</p>	<p>Hipoglucemia neonatal, Ictericia neonatal Complicaciones del parto Recién nacido de bajo peso para la edad gestacional</p>	<p>Los datos sobre la exposición en un amplio número de embarazos no indican ningún efecto adverso durante el embarazo ni sobre la salud</p>

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
		del feto/recién nacido
Trastornos psiquiátricos	Agitación, Amnesia Trastorno bipolar Concentración deteriorada Desorden del apetito nos Manía Somnolencia Intento de suicidio	<p>La hiperglucemia puede terminar en cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas se presentan lentamente, durante muchas horas o varios días. Entre estos síntomas están los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somnolencia • falta de apetito • enrojecimiento facial • aliento con olor a fruta • sed • náuseas o vómitos. <p>Hipoglicemia: dolores de cabeza, hambre intensa, náuseas, vómitos, cansancio, sopor, trastornos del sueño, inquietud, comportamiento agresivo, fallos de concentración, reacciones alteradas, depresión, confusión, trastornos del habla (a veces, pérdida total del habla), trastornos visuales, temblor, parálisis, sensaciones de hormigueo (parestesias), sensaciones de entumecimiento y hormigueo en la zona de la boca, mareos, pérdida del autocontrol, sensación de desamparo, convulsiones, pérdida del conocimiento.</p>

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
Trastornos vasculares (extracardíacos)	Aneurisma, Isquemia cerebral Desorden cerebrovascular Desordenes cardiovasculares Hemorragia de cerebro Trombosis Trombosis venosa profunda Vasculitis	La hipoglucemia grave puede producir un ataque al corazón o daño cerebral
	Accidente de trafico	Su capacidad de concentración o de reacción puede verse reducida si: - tiene hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre) - tiene hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) - tiene problemas de visión
Vocablos secundarios: eventos	Accidente NOS	Su capacidad de concentración o de reacción puede verse reducida si: - tiene hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre) - tiene hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) - tiene problemas de visión
	Amputación	No ha sido reportado
	Ansiedad	Hipoglucemia (nivel de bajo de azúcar: sudor, piel húmeda y pegajosa, ansiedad, latido rápido del corazón, tensión arterial alta, palpitaciones y latido irregular del corazón.)
	Caída	Su capacidad de concentración o de reacción puede verse reducida si: - tiene hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre) - tiene hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) - tiene problemas de

Sistema afectado	Evento adverso reportado	Literatura
		visión
	Cáncer de ovario recurrente	Se ha reportado cáncer de colón, cáncer de mama y cáncer
	Cirugía	
	Desorden del disco intervertebral	Se han reportado Efectos musculoesqueléticos: dolor de espalda
	Erisipela	Se han reportado Enfermedad infecciosa
	Infección bacterial	
	Prueba de tuberculina positiva	No se ha reportado
	Quemadura	Se han reportado efectos dermatológicos como: Quema del sitio de inyección
	Trasplante renal	
		No se ha reportado

Tabla A-12: Reporte de reacciones adversas en Micromedex® y en fichas técnicas

Insulina	Sistema	Ram	Incidencia
Insulina humana	Efectos cardiovasculares	Edema	
		Falla cardiaca	
	Efectos dermatológicos	Reacción en el sitio de inyección (eritema, edema y prurito)	
		Cetoacidosis diabética	
	Efectos metabólicos, endocrinos	Hiperglicemia	
		Hipoglicemia	Diabetes tipo 1,9% a 19%; Diabetes tipo 2 5%
		Hipocalemia	
		Lipodistrofia	
		Ganancia de peso	
		Cáncer de colón	
	Efectos gastrointestinales		
	Efectos inmunológicos	Anafilaxia	
		Reacción de hipersensibilidad	

Insulina	Sistema	Ram	Incidencia
	Efectos neurológicos	Dolor de cabeza	3.1% a 4.7%
	Efectos renales	Infecciones del tracto urinario	2.3%
		Bronquitis	2.5%
	Efectos respiratorios	Broncoespasmo agudo	
		Tos	25.6% a 29.4%
		Dolor en la garganta	
		Estudios de función pulmonar anormales	2.8%
Insulina asparta	Efectos cardiovasculares	Edema	
		Falla cardiaca	
	Efectos dermatológicos	Reacción en el sitio de inyección (enrojecimiento, hinchazón, picazón, sarpullido, inflamación o moretones)	
	Efectos metabólicos, endocrinos	Hipoglicemia	27% a 75%
		Hipocalcemia	
		Lipodistrofia	0.4%
		Ganancia de peso	
	Efectos gastrointestinales	Cáncer de colón	
		Diarrea	3.2% a 5.4%
		Nausea	4.9% a 5%
	Efectos inmunológicos	Reacciones alérgicas	Mayor a 1.7%
		Desarrollo de anticuerpos	
		Reacción de hipersensibilidad	0.4%
	Efectos musculoesqueléticos	Dolor de espalda	4% a 5.2%
	Efectos renales	Infecciones del tracto urinario	5.9%
	Efectos respiratorios	Nasofaringitis	20.2% a 23.9
Infección de las vías respiratorias superiores		7.4% a 9.1%	

Insulina	Sistema	Ram	Incidencia
Insulina lispro	Efectos dermatológicos	Reacción en el sitio de inyección (enrojecimiento, hinchazón, picazón)	
		Prurito	
	Efectos metabólicos, endocrinos	Hiperglicemia	
		Hipoglicemia	2.4% a 13.5%
		Hipocalcemia	
		Lipodistrofia	
	Efectos gastrointestinales	Cáncer de colón	
	Efectos inmunológicos	Anafilaxia	
		Reacción de hipersensibilidad	
	Efectos oftálmicos	Retinopatía diabética proliferativa	
	Efectos respiratorios	Nasofaringitis	13.1%
		Infección de las vías respiratorias superiores	6%
	Otros	Desarrollo de anticuerpos	18.8% to 22.6%
Insulina glulisina	Efectos cardiovasculares	Hipertensión	3.9%
		Edema	7.5%
	Efectos dermatológicos	Quema del sitio de inyección	
		Reacción en el sitio de inyección (enrojecimiento, hinchazón o picazón)	10.3%
		Prurito	
		Rash	
	Efectos metabólicos, endocrinos	Hipoglicemia	Diabetes tipo 1, 4.8% a 8.4%; Diabetes tipo 2, 1.4%
		Lipodistrofia	
	Efectos gastrointestinales	Cáncer de colón	
	Efectos inmunológicos	Reacción de hipersensibilidad	4.3%
	Efectos musculoesqueléticos	Artralgia	Diabetes tipo 2, 5.9%
	Efectos neurológicos	Dolor de cabeza	Diabetes tipo 1, 6.9%

Insulina	Sistema	Ram	Incidencia
		Convulsiones, hipoglucemiantes	Diabetes tipo 1, 6.1%
	Efectos respiratorios	Nasofaringitis	Diabetes tipo 1, 10.6 Diabetes tipo 2, 7.6%
		Infección de las vías respiratorias superiores	Diabetes tipo 1, 6.6% Diabetes tipo 2, 10.5%
	Otros	Desarrollo de anticuerpos	
Insulina glargina	Efectos cardiovasculares	Edema	
	Efectos dermatológicos	Hipersensibilidad cutánea	
		Dolor en el lugar de inyección	
		Prurito	2.7%
		Rash	
	Efectos metabólicos, endocrinos	Aumento de peso anormal	
		Hiperglicemia	
		Hipoglicemia	5.5% a 6%
		Hipoglicemia severa	0.4% a 10.6 %
		Hipocalcemia	
		Lipodistrofia	
	Efectos gastrointestinales	Cáncer de colón	
	Efectos inmunológicos	Desarrollo de anticuerpos	
		Reacción de hipersensibilidad	
	Efectos oftálmicos	Desorden retinal	
	Efectos respiratorios	Nasofaringitis	6 a 16%
		Infección de las vías respiratorias superiores	5% a 9.5%
	Otros	Retención de fluidos corporales	
		Cáncer	
		Cáncer de mama	
		Enfermedad infecciosa	17% a 24%

Insulina	Sistema	Ram	Incidencia
Insulina detemir	Efectos dermatológicos	Reacción en el sitio de inyección, leve (enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, hinchazón, inflamación)	
		Lipodistrofia	
	Efectos metabólicos, endocrinos	Hipoglicemia	9.2% a 88.4%
		Ganancia de peso	
	Efectos gastrointestinales	Dolor abdominal	6%
		Cáncer de colón	
		Diarrea	11.7%
		Gastroenteritis	5.6%
		Nausea	6.5%
		Vomito	6.5%
	Efectos inmunológicos	Reacción de hipersensibilidad	
	Efectos musculoesqueléticos	Dolor de espalda	8.1%
	Efectos neurológicos	Neuropatía diabética	
		Dolor de cabeza	6.5%
	Efectos oftálmicos	Retinopatía diabética	
	Efectos respiratorios	Bronquitis	5%
		Tos	8.2%
		Faringitis	9.5%;
		Rinitis	6.5%
		Infección de las vías respiratorias superiores	12.5 % a 26.7%
Otros	Cáncer de mama		
	Fiebre	10.3%	
	Enfermedad similar a la influenza	7.8%	
Insulina degludec	Efectos cardiovasculares	Edema	0.9% a 3%
		Falla cardiaca	

Insulina	Sistema	Ram	Incidencia
	Efectos dermatológicos	Reacción en el sitio de inyección (calor, prurito, decoloración, hinchazón, nódulos, eritema, hemorragia, dolor, hematoma y masa del sitio de inyección)	3.8%
		Urticaria	
	Efectos metabólicos, endocrinos	Hipoglicemia	Diabetes tipo 1, 93% a 99.4%; Diabetes tipo 2, 28.5% a 80.9%
		Hipocalcemia	
		Lipodistrofia	0.3%
	Efectos gastrointestinales	Aumento de peso	
		Cáncer de colón	
		Diarrea	6.3%
	Efectos inmunológicos	Gastroenteritis	5.1%
		Desarrollo de anticuerpos	
	Efectos neurológicos	Reacción de hipersensibilidad	
		Dolor de cabeza	8.8% a 11.8%
	Efectos respiratorios	Nasofaringitis	12.9% a 23.9%
		Sinusitis	5.1%
		Infección de las vías respiratorias superiores	8.4% a 11.9%
Insulina degludec-insulina asparta	Efectos cardiovasculares	Insuficiencia cardíaca congestiva	
		Edema	1.8% a 2.2%
	Efectos dermatológicos	Reacción en el sitio de inyección (calor, prurito, decoloración, hinchazón, nódulos, eritema, hemorragia, dolor y hematoma)	2%
Urticaria			

Insulina	Sistema	Ram	Incidencia
	Efectos metabólicos, endocrinos	Hipoglicemia	Diabetes mellitus tipo 1, 92.8% a 95% Diabetes tipo 2, 49.8% a 73.5%
		Hipocalemia	
		Lipodistrofia	0.1%
		Peso aumentado	
	Efectos gastrointestinales	Cáncer de colon	
	Efectos inmunológicos	Desarrollo de anticuerpos	
		Reacción de hipersensibilidad	
	Efectos neurológicos	Dolor de cabeza	5.6% a 9.7%
	Efectos respiratorios	Nasofaringitis	Diabetes mellitus tipo 1, 24.6%; Diabetes mellitus tipo 2, 11.1%
		infección de las vías respiratorias superiores	5.7% a 9.1%
		Otros	Influenza

Tabla A-13: Eventos adversos encontrados pero no reportados en la literatura para insulinas

Año	Principio activo	Departamento	Grupo de edad	Sexo	Seriedad	Evento adverso	Causalidad	Sistemas afectado
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	74	F	SERIA	DECREMENTO DE LA CAPACIDAD AUDITIVA	IMPROBABLE	TRASTORNOS AUDITIVOS Y VESTIBULARES
2016	INSULINA GLULISINA	BOLIVAR	74	F	SERIA	DECREMENTO DE LA CAPACIDAD AUDITIVA	IMPROBABLE	TRASTORNOS AUDITIVOS Y VESTIBULARES
2016	INSULINA DETEMIR	BOGOTA	72	F	SERIA	DECREMENTO DE LA CAPACIDAD AUDITIVA	POSIBLE	TRASTORNOS AUDITIVOS Y VESTIBULARES
2016	INSULINA GLARGINA	HUILA	59	M	SERIA	HEMATOMA	POSIBLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION

2016	INSULINA LISPRO	ANTIQUINA	ADULTO: 18 – 59 AÑOS	F	SERIA	HEMORRAGIA EN EMBARAZO	NO CLASIFICADA	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA (HUMANA)	BOGOTA	84	F	SERIA	TROMBOCITOPENIA	POSIBLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA (HUMANA)	BOGOTA	84	F	SERIA	PURPURA	POSIBLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULIN DETEMIR	BOGOTA	76	M	SERIA	TROMBOEMBOLISMO	CONDICIONAL/NO CLASIFICADO	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA (HUMANA)	BOGOTA	84	M	SERIA	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	POSIBLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULIN DETEMIR	BOGOTA	71	M	SERIA	HEMORRAGIA	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA (HUMANA)	BOGOTA	72	F	SERIA	HEMORRAGIA	PROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	85	F	SERIA	EMBOLISMO PULMONAR	NO CLASIFICADA	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	49	F	SERIA	HEMORRAGIA OCULAR	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION

2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	73	M	SERIA	HEMATOMA	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	NARIÑO	74	F	SERIA	EMBOLISMO PULMONAR	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	RISARALDA	70	M	SERIA	TROMBOSIS ARTERIAL CEREBRAL	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	61	M	SERIA	TROMBOSIS VASOS MESENTERICOS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULIN DETEMIR	BOGOTA	71	F	SERIA	HEMATOMA	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA (HUMANA)	RISARALDA	87	F	SERIA	RAZON NORMALIZADA INTERNACIONAL (INR), AUMENTADA	PROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	58	M	SERIA	HEMATOMA INTRACRANIAL	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION

2016	INSULINA GLARGINA	SUCRE	51	F	SERIA	TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	81	M	SERIA	HEMATOMA	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	CALDAS	80	M	SERIA	EMBOLISMO PULMONAR	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLULISINA	CALDAS	80	M	SERIA	EMBOLISMO PULMONAR	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	47	F	SERIA	HEMATOMA	NO CLASIFICADA	TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION
2016	INSULINA LISPRO	BOGOTA	79	M	SERIA	PANCITOPE NIA	POSIBLE	TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	79	M	SERIA	PANCITOPE NIA	POSIBLE	TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS
2016	INSULINA GLARGINA	HUILA	59	F	SERIA	ANEMIA	IMPROBABLE	TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS

2016	INSULINA ASPARTATO	BOGOTA	68	F	SERIA	GANGLIOS LINFATICOS, AGRANDAMIENTO	POSIBLE	TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS
2016	INSULINA DEGLUDEC	BOGOTA	41	F	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	77	F	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	83	M	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	61	M	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA ASPARTATO	BOGOTA	59	M	SERIA	COLELITIASIS	POSIBLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	80	F	SERIA	COLELITIASIS	NO CLASIFICADA	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR

2016	INSULINA GLULISINA	BOLIVAR	80	F	SERIA	COLELITIASIS	NO CLASIFICADA	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	72	F	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLULISINA	BOLIVAR	72	F	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	ANTIQUINA	54	M	NO SERIA	FUNCION HEPATICA ANORMAL	POSIBLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	75	M	SERIA	ENCEFALOPATIA	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	ANTIQUINA	76	F	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLULISINA	ANTIQUINA	76	F	SERIA	COLELITIASIS	IMPROBABLE	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	ANTIQUINA	72	M	SERIA	CIRROSIS HEPATICA	NO CLASIFICADA	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR

2016	INSULIN DETEMIR	BOGOTA	73	F	SERIA	DESORDEN DE VESICULA BILIAR	NO CLASIFICADA	TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR
2016	INSULINA GLARGINA	CAUCA	64	M	SERIA	BOCIO	IMPROBABLE	TRASTORNOS ENDOCRINOS
2016	INSULINA GLULISINA	CAUCA	64	M	SERIA	BOCIO	IMPROBABLE	TRASTORNOS ENDOCRINOS
2016	INSULINA GLARGINA	ANTIQUIA	61	F	SERIA	CARCINOMA DE GLANDULAS SUPRARRENALES	IMPROBABLE	TRASTORNOS ENDOCRINOS
2016	INSULINA GLULISINA	ANTIQUIA	61	F	SERIA	CARCINOMA DE GLANDULAS SUPRARRENALES	IMPROBABLE	TRASTORNOS ENDOCRINOS
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	41	F	SERIA	PRUEBA DE TUBERCULINA POSITIVA	POSIBLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLULISINA	BOGOTA	41	F	SERIA	PRUEBA DE TUBERCULINA POSITIVA	POSIBLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS

2016	INSULINA ASPARTATO	BOGOTA	52	M	SERIA	AMPUTACION	CONDICIONAL/NO CLASIFICADO	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA ASPARTATO	BOGOTA	55	M	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA (HUMANA)	BOGOTA	43	M	SERIA	AMPUTACION	POSIBLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA (HUMANA)	BOGOTA	55	F	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULIN DETEMIR	BOGOTA	81	F	SERIA	AMPUTACION	POSIBLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA ASPARTATO	BOGOTA	81	F	SERIA	AMPUTACION	POSIBLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	70	M	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLULISINA	BOLIVAR	70	M	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS

2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	78	M	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLARGINA	BOLIVAR	55	F	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	67	F	SERIA	TRANSPLANTE RENAL	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLULISINA	BOGOTA	67	F	SERIA	TRANSPLANTE RENAL	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLARGINA	CORDOBA	81	F	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLARGINA	BOGOTA	63	F	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
2016	INSULINA GLULISINA	BOGOTA	63	F	SERIA	AMPUTACION	IMPROBABLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS

201 6	INSULI NA (HUMA NA)	BOG OTA	44	M	SERI A	AMPUTACIÓ N	POSIBLE	VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS
----------	------------------------------	------------	----	---	-----------	----------------	---------	-------------------------------------

B. Anexo B: Generación de potenciales señales para insulinas

Tabla B-1: Generación de posibles señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con insulinas en Colombia

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina	Metástasis en pulmón	1	0	1	4
Insulina	Muerte	1	0	1	4
Insulina detemir	Amputación	1	0	1	4
Insulina detemir	Angina	1	0	1	4
Insulina detemir	Artralgia	0	0	0	2
Insulina detemir	Caída	1	0	1	4
Insulina detemir	Cefalea	0	0	0	2
Insulina detemir	isquemia Cerebral	1	0	1	4
Insulina detemir	Cirugía	1	0	1	4
Insulina detemir	Convulsiones	1	0	0	3
Insulina detemir	Decremento de la capacidad auditiva	1	0	1	4
Insulina detemir	Desorden cerebrovascular	1	0	1	4
Insulina detemir	Desorden de piel	0	0	0	2
Insulina detemir	Desorden de vesícula biliar	1	0	1	4
Insulina detemir	Disnea	0	0	0	2
Insulina detemir	Diverticulitis	1	0	1	4
Insulina detemir	Dolor de pecho	1	0	0	3
Insulina detemir	Edema	0	0	0	2
Insulina detemir	Efusión pleural	1	0	1	4
Insulina detemir	Estupor	1	0	1	4
Insulina detemir	Falla cardio-respiratoria	1	0	1	4
Insulina detemir	Falla renal	1	0	1	4
Insulina detemir	Función renal anormal	1	0	1	4
Insulina detemir	Glucosa anormal en sangre	1	0	1	4
Insulina detemir	Hematoma	1	0	1	4
Insulina detemir	Hemorragia	1	0	1	4
Insulina detemir	Hemorragia de recto	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina detemir	Hemorroides	1	0	1	4
Insulina detemir	Hiperglicemia	1	0	1	4
Insulina detemir	Hiperglucemia	1	0	1	4
Insulina detemir	Hiperkalemia	1	0	1	4
Insulina detemir	Hipertensión	0	0	0	2
Insulina detemir	Hipoglicemia	1	0	1	4
Insulina detemir	Hipoglucemia	1	0	1	4
Insulina detemir	Hipotensión	0	0	0	2
Insulina detemir	Infarto miocárdial	1	0	0	3
Insulina detemir	Infección del tracto urinario	1	0	0	3
Insulina detemir	Insuficiencia respiratoria	1	0	1	4
Insulina detemir	Mareos	0	0	0	2
Insulina detemir	Muerte	1	0	1	4
Insulina detemir	Neoplasia	1	0	1	4
Insulina detemir	Neumonía	1	0	0	3
Insulina detemir	Pancreatitis	1	0	1	4
Insulina detemir	Paro cardíaco	1	0	0	3
Insulina detemir	Reacción alérgica	0	0	0	2
Insulina detemir	Reacción en zona de aplicación	0	0	0	2
Insulina detemir	Retinopatía diabética	1	0	1	4
Insulina detemir	Sincope	1	0	1	4
Insulina detemir	Supuración purulenta	1	0	1	4
Insulina detemir	Trombo embolismo	1	0	1	4
Insulina detemir	Úlcera diabética	1	0	1	4
Insulina detemir	Úlcera gástrica	1	0	1	4
Insulina detemir	Úlceración de la piel	1	0	1	4
Insulina detemir	Vértigo	1	0	1	4
Insulina detemir	Visión anormal	1	0	0	3
Insulina	Muerte	1	0	1	4
Insulina (bovina)	Cefalea	1	0	1	4
Insulina (bovina)	Hipoglicemia	1	0	1	4
Insulina (bovina)	Mareos	1	0	1	4
Insulina (humana)	Abdomen, dolor	0	0	0	2
Insulina (humana)	Amputación	1	0	1	4
Insulina (humana)	Arritmia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Artritis	1	0	0	3
Insulina (humana)	Cálculos renales	1	0	1	4
Insulina (humana)	Cefalea tipo migraña	1	0	1	4
Insulina (humana)	Cirugía	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina (humana)	Coma	1	0	1	4
Insulina (humana)	Convulsiones	1	0	1	4
Insulina (humana)	Convulsiones hipoglicemicas	1	0	1	4
Insulina (humana)	Desorden de piel	0	0	0	2
Insulina (humana)	Desorden del apetito nos	1	0	1	4
Insulina (humana)	Desorden neurológico nos	1	0	1	4
Insulina (humana)	Disnea	1	0	0	3
Insulina (humana)	Dolor de cabeza	1	0	1	4
Insulina (humana)	Edema	0	0	0	2
Insulina (humana)	Enfermedad fetal	0	0	1	3
Insulina (humana)	Epistaxis	1	0	1	4
Insulina (humana)	Erupción maculopapular	1	0	1	4
Insulina (humana)	Falla cardio-respiratoria	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hemorragia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hemorragia gastrointestinal	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hernia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hiperglicemia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hiper glucemia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hipertensión	1	0	0	3
Insulina (humana)	Hipoglicemia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hipoglucemia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Hipotensión	1	0	0	3
Insulina (humana)	Infarto miocardial	1	0	0	3
Insulina (humana)	Infección	1	0	0	3
Insulina (humana)	Infección bacteriana	1	0	1	4
Insulina (humana)	Infección del tracto urinario	1	0	0	3
Insulina (humana)	Intolerancia a la lactosa	0	0	1	3
Insulina (humana)	Mareos	0	0	0	2
Insulina (humana)	Mastitis	1	0	1	4
Insulina (humana)	Muerte	1	0	0	3
Insulina (humana)	Nausea	0	0	0	2
Insulina (humana)	Parestesia	1	0	1	4
Insulina (humana)	Poliuria	1	0	1	4
Insulina (humana)	Prurito	0	0	0	2
Insulina (humana)	Purpura	1	0	1	4
Insulina (humana)	Rash psoriaforme	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
	Razón normalizada internacional (inr),				
Insulina (humana)	aumentada	1	0	1	4
Insulina (humana)	Reacción alérgica	0	0	0	2
Insulina (humana)	Reacción anafiláctica	1	0	1	4
Insulina (humana)	Sincope	1	0	1	4
Insulina (humana)	Taquicardia	0	0	0	2
Insulina (humana)	Trombocitopenia	0	0	0	2
Insulina (humana)	Urticaria	0	0	0	2
Insulina (humana)	Vómitos	0	0	0	2
Insulina aspartato	Amnesia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Amputación	1	0	1	4
Insulina aspartato	Artralgia	0	0	0	2
Insulina aspartato	Caída	1	0	1	4
Insulina aspartato	Cardiomiopatía	1	0	1	4
Insulina aspartato	Cefalea	0	0	0	2
Insulina aspartato	Cirugía	1	0	1	4
Insulina aspartato	Colelitiasis	1	0	1	4
Insulina aspartato	Coma diabético	1	0	1	4
Insulina aspartato	Concentración, deteriorada	1	0	1	4
Insulina aspartato	Debilidad de músculos	1	0	0	3
Insulina aspartato	Desorden cerebrovascular	1	0	1	4
Insulina aspartato	Diabetes mellitus	1	0	1	4
Insulina aspartato	Disfagia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Disminución de la sudoración	1	0	1	4
Insulina aspartato	Disnea	1	0	0	3
Insulina aspartato	Disquinesia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Dolor	0	0	0	2
Insulina aspartato	Drenaje de herida aumentado	1	0	1	4
Insulina aspartato	Edema	0	0	0	2
Insulina aspartato	Estupor	1	0	1	4
Insulina aspartato	Fiebre	0	0	0	2
Insulina aspartato	Ganglios linfáticos, agrandamiento	1	0	1	4
Insulina aspartato	Hiperglicemia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Hiperglucemia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Hipertensión	1	0	0	3
Insulina aspartato	Hipoglicemia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Hipoglucemia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Hipotensión	1	0	0	3

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina aspartato	Infarto miocardial	1	0	0	3
Insulina aspartato	Infección del tracto urinario	1	0	0	3
Insulina aspartato	Mareos	0	0	0	2
Insulina aspartato	Muerte	1	0	0	3
Insulina aspartato	Neumonía	1	0	0	3
Insulina aspartato	Parestesia	1	0	1	4
Insulina aspartato	Paro cardiaco	1	0	1	4
Insulina aspartato	Peritonitis	1	0	1	4
Insulina aspartato	Reacción alérgica	0	0	0	2
Insulina aspartato	Rinorrea	1	0	1	4
Insulina aspartato	Sincope	1	0	1	4
Insulina aspartato	Tos seca	1	0	1	4
Insulina aspartato	Ulcera diabética	1	0	1	4
Insulina aspartato	Ulceración de la piel	1	0	1	4
Insulina aspartato (origen adn recombinante)	Ulceración de piel.	1	0	1	4
Insulina aspartato (origen adn recombinante)	Muerte	1	0	1	4
Insulina degludec	Ataxia	1	0	1	4
Insulina degludec	Cardiomegalia	1	0	1	4
Insulina degludec	Cardiomiopatía	1	0	1	4
Insulina degludec	Cirugía	1	0	1	4
Insulina degludec	Colelitiasis	1	0	1	4
Insulina degludec	Complicación de implante	1	0	1	4
Insulina degludec	Debilidad de músculos	1	0	0	3
Insulina degludec	Desorden cerebrovascular	1	0	1	4
Insulina degludec	Desorden de piel	0	0	0	2
Insulina degludec	Desorden del disco intervertebral	1	0	1	4
Insulina degludec	Diabetes mellitus	1	0	1	4
Insulina degludec	Diabetes mellitus agravada	0	0	1	3
Insulina degludec	Disminución de la sudoración	1	0	1	4
Insulina degludec	Dolor abdominal	1	0	0	3
Insulina degludec	Encefalopatía	1	0	1	4
Insulina degludec	Fractura	1	0	1	4
Insulina degludec	Hiperglicemia	1	0	1	4
Insulina degludec	Hiperglucemia	1	0	1	4
Insulina degludec	Hipertensión	1	0	0	3

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina degludec	Hipertonía	1	0	1	4
Insulina degludec	Hipoglicemia	1	0	1	4
Insulina degludec	Hipogluemia	1	0	1	4
Insulina degludec	Incremento de peso	1	0	1	4
Insulina degludec	Infarto miocárdial	1	0	1	4
Insulina degludec	Infección	1	0	0	3
Insulina degludec	Infección del tracto urinario	1	0	0	3
Insulina degludec	Infección genital	1	0	1	4
Insulina degludec	Mareo	1	0	1	4
Insulina degludec	Mareos	0	0	0	2
Insulina degludec	Medicina inefectiva	1	0	0	3
Insulina degludec	Muerte	1	0	0	3
Insulina degludec	Neumonía	1	0	0	3
Insulina degludec	Osteomielitis	1	0	1	4
Insulina degludec	Paro cardíaco	1	0	1	4
Insulina degludec	Sepsis	1	0	1	4
Insulina degludec	Sincope	1	0	1	4
Insulina degludec	Somnolencia	0	0	0	2
Insulina degludec	Ulceración de piel.	1	0	1	4
Insulina degludec e insulina asparta	Bronquitis	1	0	1	4
Insulina degludec e insulina asparta	Hiperglicemia	1	0	1	4
Insulina detemir	Muerte	1	0	1	4
Insulina glargina	Abdomen, dolor	0	0	0	2
Insulina glargina	Abdominal, malestar	0	0	0	2
Insulina glargina	Abscesos	0	0	0	2
Insulina glargina	Accidente de tráfico	1	0	1	4
Insulina glargina	Accidente nos	1	0	0	3
Insulina glargina	Agitación	0	0	0	2
Insulina glargina	Alergia	0	0	0	2
Insulina glargina	Amputación	1	0	0	3
Insulina glargina	Anemia	0	0	0	2
Insulina glargina	Aneurisma	1	0	0	3
Insulina glargina	Angina	1	0	0	3
Insulina glargina	Ansiedad	0	0	0	2
Insulina glargina	Arritmia	0	0	0	2
Insulina glargina	Artritis	0	0	0	2
Insulina glargina	Artropatía	0	0	0	2
Insulina glargina	Astenia	0	0	1	3
Insulina glargina	Aumento de fosfatasa	0	0	0	2

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
	alcalina en suero				
Insulina glargina	Bipolar, trastorno	1	0	1	4
Insulina glargina	Bocio	1	0	1	4
Insulina glargina	Bronquitis	0	0	0	2
Insulina glargina	Cáncer de mama	1	0	1	4
Insulina glargina	Cáncer de ovario recurrente	1	0	1	4
Insulina glargina	Cáncer de próstata	1	0	1	4
Insulina glargina	Cáncer gastroesofágico	1	0	1	4
Insulina glargina	Carcinoma	1	0	0	3
Insulina glargina	Carcinoma de colon Carcinoma de glándulas suprarrenales	1	0	1	4
Insulina glargina	Carcinoma gástrico	1	0	1	4
Insulina glargina	Carcinoma páncreas	0	0	1	3
Insulina glargina	Carcinoma rectal	1	0	1	4
Insulina glargina	Cefalea	0	0	1	3
Insulina glargina	Celulitis	1	0	0	3
Insulina glargina	Cerebral, isquemia	1	0	0	3
Insulina glargina	Cetoacidosis diabética	1	0	1	4
Insulina glargina	Cetosis	1	0	1	4
Insulina glargina	Cirrosis hepática	1	0	1	4
Insulina glargina	Colelitiasis	1	0	0	3
Insulina glargina	Colinesterasa, deficiencia	1	0	1	4
Insulina glargina	Colon espástico	1	0	1	4
Insulina glargina	Coma	1	0	1	4
Insulina glargina	Coma diabético	1	0	1	4
Insulina glargina	Coma hiperglucémico	1	0	1	4
Insulina glargina	Decremento de la capacidad auditiva	1	0	1	4
Insulina glargina	Decremento de peso	0	0	0	2
Insulina glargina	Depresión del sistema nervioso central	1	0	0	3
Insulina glargina	Derrame pleural	1	0	1	4
Insulina glargina	Desorden cerebrovascular	1	0	0	3
Insulina glargina	Desorden de piel	0	0	1	3
Insulina glargina	Desorden del apetito nos	0	0	0	2
Insulina glargina	Desorden prostático	1	0	1	4
Insulina glargina	Desorden retinal	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
	Desórdenes				
Insulina glargina	cardiovasculares	1	0	1	4
Insulina glargina	Diabetes mellitus	1	0	0	3
Insulina glargina	Diarrea	0	0	1	3
Insulina glargina	Disfagia	0	0	0	2
Insulina glargina	Disminución de la sudoración	0	0	0	2
Insulina glargina	Disnea	0	0	1	3
Insulina glargina	Dolor de cabeza	0	0	0	2
Insulina glargina	Dolor de espalda	0	0	0	2
Insulina glargina	Dolor esquelético	1	0	1	4
Insulina glargina	Edema	0	0	1	3
Insulina glargina	Efisema	1	0	1	4
Insulina glargina	Efusión pleural	0	0	0	2
Insulina glargina	Embolismo pulmonar	1	0	1	4
Insulina glargina	Encefalopatía	1	0	0	3
Insulina glargina	Epoc	0	0	1	3
Insulina glargina	Erisipela	1	0	1	4
Insulina glargina	Erupción maculopapular	1	0	1	4
Insulina glargina	Espondilitis anquilosante	1	0	0	3
Insulina glargina	Estrabismo	0	0	1	3
Insulina glargina	Falla cardíaca	1	0	0	3
Insulina glargina	Falla cardio-respiratoria	1	0	0	3
Insulina glargina	Falla circulatoria	1	0	1	4
Insulina glargina	Falla renal	1	0	0	3
Insulina glargina	Falla renal aguda	1	0	0	3
Insulina glargina	Fimosis	0	0	1	3
Insulina glargina	Fractura	0	0	0	2
Insulina glargina	Función hepática anormal	0	0	0	2
Insulina glargina	Función renal anormal	0	0	0	2
Insulina glargina	Gástrica, perforación	0	0	1	3
Insulina glargina	Gastritis	0	0	0	2
Insulina glargina	Gastroenteritis	0	0	0	2
Insulina glargina	Hematoma	1	0	0	3
Insulina glargina	Hematoma intracraneal	1	0	1	4
Insulina glargina	Hematuria	0	0	0	2
Insulina glargina	Hemorragia de cerebro	1	0	0	3
Insulina glargina	Hemorragia gastrointestinal	0	0	0	2
Insulina glargina	Hemorragia ocular	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina glargina	Hernia inguinal	1	0	1	4
Insulina glargina	Hernia se	1	0	1	4
Insulina glargina	Hidronefrosis	1	0	1	4
Insulina glargina	Hiperglicemia	1	1	1	5
Insulina glargina	Hiperglucemia	1	1	0	4
Insulina glargina	Hiperplasia prostática	1	0	1	4
Insulina glargina	Hipertensión	0	0	0	2
Insulina glargina	Hipertensión arterial	1	0	1	4
Insulina glargina	Hipoglicemia	1	1	0	4
Insulina glargina	Hipoglucemia	1	0	1	4
Insulina glargina	Hipotensión	0	0	0	2
Insulina glargina	Hipotermia	1	0	1	4
Insulina glargina	Inconsciencia	1	0	1	4
Insulina glargina	Incremento de peso	1	0	0	3
Insulina glargina	Incremento de saliva	1	0	0	3
Insulina glargina	Infarto de miocardio	1	1	0	4
Insulina glargina	Infarto miocárdial	1	1	1	5
Insulina glargina	Infección	0	0	0	2
Insulina glargina	Infección bacterial	0	0	0	2
Insulina glargina	Infección del tracto respiratorio superior	0	0	0	2
Insulina glargina	Infección del tracto urinario	1	0	1	4
Insulina glargina	Infección bacterial	1	0	1	4
Insulina glargina	Insuficiencia cardiaca	1	0	1	4
Insulina glargina	Insuficiencia renal	1	1	1	5
Insulina glargina	Insuficiencia renal	1	0	1	4
Insulina glargina	Insuficiencia renal crónica	1	0	1	4
Insulina glargina	Insuficiencia respiratoria	1	0	0	3
Insulina glargina	Intolerancia a los alimentos	1	0	1	4
Insulina glargina	Linfoma maligno	1	0	1	4
Insulina glargina	Manía	0	0	1	3
Insulina glargina	Marcapasos errante	1	0	1	4
Insulina glargina	Mareos	0	0	1	3
Insulina glargina	Melanoma maligno	1	0	1	4
Insulina glargina	Meningitis	1	0	1	4
Insulina glargina	Mialgia	0	0	0	2
Insulina glargina	Miopatía	1	0	1	4
Insulina glargina	Muerte	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina glargina	Muerte fetal	1	0	1	4
Insulina glargina	Musculo, trastorno	1	0	1	4
Insulina glargina	Nausea	0	0	1	3
Insulina glargina	Neoplasia de útero	1	0	1	4
Insulina glargina	Neoplasma cerebral maligno	1	0	1	4
Insulina glargina	Neoplasma genital maligno masculino	1	0	1	4
Insulina glargina	Neoplasma maligno de páncreas	1	0	1	4
Insulina glargina	Nettle rash	0	0	0	2
Insulina glargina	Neumonía	1	0	1	4
Insulina glargina	Obesidad	1	0	1	4
Insulina glargina	Ojos, dolor	1	0	1	4
Insulina glargina	Osteomielitis	1	0	0	3
Insulina glargina	Pancitopenia	0	0	0	2
Insulina glargina	Pancreatitis	0	0	0	2
Insulina glargina	Parada cardiorrespiratorio	1	1	1	5
Insulina glargina	Parada respiratoria	1	0	1	4
Insulina glargina	Parestesia	1	0	1	4
Insulina glargina	Paro cardíaco	1	0	1	4
Insulina glargina	Pensamiento anormales	1	0	1	4
Insulina glargina	Perforación intestinal	1	0	1	4
Insulina glargina	Pericarditis	1	0	1	4
Insulina glargina	Peritonitis	0	0	0	2
Insulina glargina	Pie, ulcera	1	1	1	5
Insulina glargina	Pre-eclampsia	1	0	1	4
Insulina glargina	Próstata, trastorno	1	0	1	4
Insulina glargina	Prueba de tuberculina positiva	0	0	0	2
Insulina glargina	Prurito	0	0	1	3
Insulina glargina	Quemadura	1	0	1	4
Insulina glargina	Rabdomiolisis	1	0	0	3
Insulina glargina	Rash eritematosos	0	0	0	2
Insulina glargina	Rash pustular	1	0	0	3
Insulina glargina	Reacción alérgica	0	0	1	3
Insulina glargina	Reacción en zona de aplicación	0	0	0	2
Insulina glargina	Rinorrea	1	0	1	4
Insulina glargina	Sepsis	1	0	0	3
Insulina glargina	Sepsis.	1	0	1	4
Insulina glargina	Septicemia	1	0	0	3

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina glargina	Shock hemorrágico	0	0	1	3
Insulina glargina	Sincope	0	0	0	2
Insulina glargina	Suicidio, intento	1	0	1	4
Insulina glargina	Taquicardia	0	0	0	2
Insulina glargina	Tos seca	1	0	1	4
Insulina glargina	Trasplante renal	1	0	1	4
Insulina glargina	Trombosis	1	0	0	3
Insulina glargina	Trombosis arterial cerebral	1	0	1	4
Insulina glargina	Trombosis vasos mesentéricos	0	0	1	3
Insulina glargina	Trombosis venosa profunda	1	0	1	4
Insulina glargina	Úlcera diabética	1	0	1	4
Insulina glargina	Úlcera diabética en el pie	1	0	1	4
Insulina glargina	Úlcera esofágica	0	0	1	3
Insulina glargina	Úlceración de la piel	1	0	1	4
Insulina glargina	Úlceración intestinal	1	0	1	4
Insulina glargina	Urticaria	0	0	1	3
Insulina glargina	Vaginitis	1	0	1	4
Insulina glargina	Visión anormal	1	0	1	4
Insulina glargina	Vomito	0	0	0	2
Insulina glargina	Hiper glucemia	1	0	1	4
Insulina glargina	Inflamación articular	1	0	1	4
Insulina glulisina	Accidente de trafico	1	0	1	4
Insulina glulisina	Amputación	1	0	1	4
Insulina glulisina	Aneurisma	1	0	1	4
Insulina glulisina	Angina	1	0	1	4
Insulina glulisina	Ardor epigástrico	1	0	1	4
Insulina glulisina	Artralgia	0	0	0	2
Insulina glulisina	Artropatía	1	0	0	3
Insulina glulisina	Bocio	1	0	1	4
Insulina glulisina	Bronquitis	0	0	0	2
Insulina glulisina	Cáncer de mama	1	0	1	4
Insulina glulisina	Cáncer gastroesofágico	1	0	1	4
Insulina glulisina	Carcinoma de colon	1	0	1	4
Insulina glulisina	Carcinoma de glándulas suprarrenales	1	0	1	4
Insulina glulisina	Carcinoma gástrico	1	0	1	4
Insulina glulisina	Cefalea	0	0	0	2

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina glulisina	Celulitis	1	0	0	3
Insulina glulisina	Cetoacidosis diabética	1	0	1	4
Insulina glulisina	Cetosis	1	0	1	4
Insulina glulisina	Colelitiasis	1	0	0	3
Insulina glulisina	Coma	1	0	1	4
Insulina glulisina	Coma diabético	1	0	1	4
Insulina glulisina	Convulsiones	0	0	0	2
Insulina glulisina	Convulsiones hipoglicemicas	1	0	1	4
Insulina glulisina	Decremento de la capacidad auditiva	1	0	1	4
Insulina glulisina	Depresión del sistema nervioso central	1	0	1	4
Insulina glulisina	Desorden cerebrovascular	1	0	1	4
Insulina glulisina	Desorden de piel	0	0	0	2
Insulina glulisina	Desórdenes cardiovasculares	1	0	1	4
Insulina glulisina	Diarrea	0	0	0	2
Insulina glulisina	Disnea	0	0	0	2
Insulina glulisina	Dolor abdominal	0	0	0	2
Insulina glulisina	Dolor de espalda	0	0	0	2
Insulina glulisina	Edema	0	0	1	3
Insulina glulisina	Efusión pleural	1	0	0	3
Insulina glulisina	Embolismo pulmonar	1	0	1	4
Insulina glulisina	Encefalopatía	1	0	1	4
Insulina glulisina	Espondilitis anquilosante	1	0	1	4
Insulina glulisina	Falla cardiaca	1	0	0	3
Insulina glulisina	Falla cardio-respiratoria	1	0	1	4
Insulina glulisina	Falla renal	1	0	0	3
Insulina glulisina	Fractura	1	0	0	3
Insulina glulisina	Función renal anormal	1	0	0	3
Insulina glulisina	Hemorragia de cerebro	1	0	1	4
Insulina glulisina	Hernia se	1	0	1	4
Insulina glulisina	Hiperglicemia	1	1	0	4
Insulina glulisina	Hiperglucemia	1	0	1	4
Insulina glulisina	Hipertensión	0	0	0	2
Insulina glulisina	Hipertensión intracraneal	1	0	1	4
Insulina glulisina	Hipoglicemia	1	0	1	4
Insulina glulisina	Hipoglucemia	1	0	1	4
Insulina glulisina	Incremento de peso	0	0	0	2
Insulina glulisina	Infarto de miocardio	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina glulisina	Infarto miocardial	1	0	0	3
Insulina glulisina	Infección	0	0	0	2
Insulina glulisina	Infección del tracto urinario	1	0	1	4
Insulina glulisina	Insuficiencia cardiaca	1	0	1	4
Insulina glulisina	Insuficiencia renal	1	0	1	4
Insulina glulisina	Insuficiencia renal	1	0	1	4
Insulina glulisina	Insuficiencia respiratoria	1	0	1	4
Insulina glulisina	Linfoma maligno	1	0	1	4
Insulina glulisina	Marcapasos errante	1	0	1	4
Insulina glulisina	Mareo	0	0	0	2
Insulina glulisina	Muerte	1	0	1	4
Insulina glulisina	Muerte fetal	1	0	1	4
Insulina glulisina	Neoplasia	1	0	1	4
Insulina glulisina	Neoplasma cerebral maligno	1	0	1	4
Insulina glulisina	Neoplasma maligno de páncreas	1	0	1	4
Insulina glulisina	Neumonía	1	0	1	4
Insulina glulisina	Obesidad	1	0	1	4
Insulina glulisina	Parada respiratoria	1	0	1	4
Insulina glulisina	Paro cardiaco	1	0	0	3
Insulina glulisina	Peritonitis	1	0	0	3
Insulina glulisina	Pie, ulcera	1	0	1	4
Insulina glulisina	Pre-eclampsia	1	0	1	4
Insulina glulisina	Prueba de tuberculina positiva	0	0	0	2
Insulina glulisina	Prurito	0	0	0	2
Insulina glulisina	Quemadura	1	0	1	4
Insulina glulisina	Reacción alérgica	0	0	0	2
Insulina glulisina	Sepsis	1	0	0	3
Insulina glulisina	Sepsis.	1	0	1	4
Insulina glulisina	Septicemia	1	0	1	4
Insulina glulisina	Sincope	1	0	0	3
Insulina glulisina	Suicidio, intento	1	0	1	4
Insulina glulisina	Trasplante renal	1	0	1	4
Insulina glulisina	Ulcera diabética	1	0	1	4
Insulina glulisina	Ulceración de la piel	1	0	1	4
Insulina glulisina	Urticaria	0	0	1	3
Insulina glulisina	Vaginitis	1	0	1	4
Insulina glulisina	Vasculitis	1	0	1	4

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina glulisina	Visión anormal	0	0	0	2
Insulina glulisina	Vomito	0	0	0	2
Insulina lispro	Abdomen, dolor	1	0	0	3
Insulina lispro	Ataxia	1	0	1	4
Insulina lispro	Cefalea	0	0	0	2
Insulina lispro	Convulsiones	1	0	1	4
Insulina lispro	Deshidratación	1	0	1	4
Insulina lispro	Desorden del corazón	1	0	1	4
Insulina lispro	Disminución de la sudoración	1	0	1	4
Insulina lispro	Distonia	1	0	1	4
Insulina lispro	Fatiga	1	0	1	4
Insulina lispro	Fiebre	0	0	0	2
Insulina lispro	Glucosa anormal en sangre	1	0	1	4
Insulina lispro	Hematuria	1	0	1	4
Insulina lispro	Hemorragia en embarazo	0	0	1	3
Insulina lispro	Hemorragia uterina	1	0	1	4
Insulina lispro	Hiperglicemia	1	0	1	4
Insulina lispro	Hiperglucemia	1	0	1	4
Insulina lispro	Hipoglicemia	1	0	1	4
Insulina lispro	Hipoglucemia neonatal	0	0	1	3
Insulina lispro	Ictercia neonatal	0	0	1	3
Insulina lispro	Infarto miocárdico	1	0	1	4
Insulina lispro	Infección del tracto respiratorio superior	0	0	0	2
Insulina lispro	Infección del tracto urinario	0	0	0	2
Insulina lispro	Leucemia	1	0	1	4
Insulina lispro	Malestar	0	0	0	2
Insulina lispro	Malformación del corazón	0	0	1	3
Insulina lispro	Muerte	0	0	0	2
Insulina lispro	Neumonía	0	0	0	2
Insulina lispro	Pancitopenia	1	0	1	4
Insulina lispro	Paro cardíaco	1	0	1	4
Insulina lispro	Parto, complicaciones	1	0	1	4
Insulina lispro	Parto, retrasado	0	0	1	3
Insulina lispro	Rash	1	0	0	3
Insulina lispro	Rash eritematoso	1	0	0	3
Insulina lispro	Recién nacido de bajo peso para la edad gestacional	0	0	1	3

Principio Activo	Evento Adverso	PRR	CHI ²	Bayesiano	Riesgo
Insulina lispro	Vómitos	1	0	0	3
Insulina NPH	Convulsiones	1	0	1	4
Insulina NPH	Hipoglucemia	1	0	1	4

0 = negativo una posible señal
 1 = positivo para una posible señal

Tabla B-2: Generación de posibles señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con insulinas en Colombia riesgo 5

	evento	no evento	
med	a	b	a+b
otros med	c	d	c+d
	a+c	b+d	total

Principio Activo	Evento adverso	Cuenta Evento adverso	TOTAL ES	a	b	c	d	TOTAL S EVENTOS ADVERSOS	PRR	CHI 2	I
INSULINA GLARGINA	HIPERGLICEMIA	39	780	74	1	265	6	49	19,02101	6,861049	29
INSULINA GLARGINA	INFARTO MIOCARDIAL	41	780	73	9	420	9	96	11,92400	5,146251	31
INSULINA GLARGINA	INSUFICIENCIA RENAL PARADA	12	780	76	8	34	22	53	60,12237	4,237319	31
INSULINA GLARGINA	CARDIORESPIRATORIO	14	780	76	6	30	16	59	96,44631	6,587169	34
INSULINA GLARGINA	PIE, ULCERA	12	780	76	8	13	1	74	1322,692	11,14507	35

a+c	b+d	a+b	c+d	TOTAL	R	w	s(PRR)	limite inferior	limite superior	PRR	CHI 2
265	86490	780	85975	86755	297	297	0,16962347	13,6410354	26,5228484	1	1
420	86335	780	85975	86755	310	310	0,16042158	8,70700155	16,3296109	1	1
34	86721	780	85975	86755	317	317	0,35706329	29,8605453	121,052722	1	1
30	86725	780	85975	86755	345	345	0,36419073	47,2367735	196,920552	1	1
13	86742	780	85975	86755	353	353	1,04021135	172,192032	10160,2549	1	1

Componente de Información (IC)	γ	E(IC)	Var(IC)	LIM_Inferior	LIM_Superior	Señalizado Bayesiano	Riesgo
4,03288264	36230,6713	2,80967315	0,11012519	2,14597082	3,47337548	1	5
3,44063546	22891,5881	1,55327152	0,10242454	0,91319483	2,19334821	1	5
5,29482863	275353,102	7,0765699	0,36687267	5,86516961	8,28797019	1	5
5,6977933	310882,535	7,63867973	0,33478309	6,48147086	8,7958886	1	5
6,68185176	688382,756	9,78552112	0,45607852	8,4348494	11,1361928	1	5

Tabla B-3: Descripción de los reportes de eventos adversos con infarto de miocardio para insulina glargina

Departamento	Grupo Edad	Sexo	Laboratorio	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Reacción	Duración Evento	Seriedad	Causalidad	Estado Salida
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/01/2016	02/04/2016	18/03/2016	15	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/10/2014	Sin Información	15/04/2016	10	SERIA	IMPROBABLE	Desconocido
BOLIVAR	Adulto: 18 – 59 años	F	6	01/11/2015	Sin Información	09/05/2016	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/05/2010	Sin Información	08/02/2016	10	SERIA	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/01/2001	Sin Información	01/10/2015	1	SERIA	IMPROBABLE	Recuperado / Resuelto con secuela
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	09/11/2015	09/11/2015	09/11/2015	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/01/2016	07/05/2016	07/05/2016	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/09/2015	11/10/2015	02/10/2015	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	07/09/2014	28/06/2016	13/05/2016	46	SERIA	IMPROBABLE	Fatal

Departamento	Grupo Edad	Sexo	Laboratorio	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Reacción	Duración Evento	Seriedad	Causabilidad	Estado Salida
	años									
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/02/2016	21/04/2016	21/04/2016	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/01/2012	Sin Información	12/02/2015	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/02/2015	Sin Información	26/05/2016	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto: 18 – 59 años	M	6	01/06/2015	Sin Información	01/04/2016	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperado / Resolviendo
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/01/2014	Sin Información	01/01/2014	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/01/2015	Sin Información	12/09/2016	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/01/2013	Sin Información	01/06/2016	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/07/2015	Sin Información	08/06/2016	51	SERIA	IMPROBABLE	Recuperado / Resuelto
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/07/2010	Sin Información	01/01/2014	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperado / Resuelto con secuela
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/01/2011	14/06/2014	10/06/2014	4	SERIA	NO CLASIFICADA	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/01/2016	01/06/2016	01/06/2016	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor:	M	6	01/07/2015	11/12/2015	11/12/2015	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal

Departamento	Grupo Edad	Sexo	Laboratorio	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Reacción	Duración Evento	Seriedad	Causa	Estado Salida
	>= 60 años								BLE	
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	Sin Información	Sin Información	02/10/2016	0	SERIA	POSIBLE	No recuperado / No resuelto
BOLIVAR	Adulto: 18 – 59 años	M	6	01/01/2014	17/12/2014	17/12/2014	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/04/2016	23/06/2016	23/06/2016	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	01/01/2016	17/08/2016	17/08/2016	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/08/2014	14/08/2014	14/08/2014	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	20/07/2014	05/08/2014	24/07/2014	0	SERIA	POSIBLE	No recuperado / No resuelto
BOLIVAR	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	01/01/2007	23/04/2012	23/04/2012	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2015-01-01	2015-01-01	2015-07-29	0	SERIA	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2014-09-01	2014-09-01	2015-07-01	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo
ANTIQUIA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2016-01-01	2016-01-01	2016-04-01	1	SERIA	NO CLASIFICADA	Fatal
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2015-12-01	2015-12-01	2016-10-03	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperado / Resuelto
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2015-01-01	2015-01-01	2015-02-01	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal

Departamento	Grupo Edad	Sexo	Laboratorio	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Inicio Reacción	Duración Evento	Seriedad	Causalidad	Estado Salida
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2011-01-01	2011-01-01	2012-01-01	0	SERIA	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
QUIINDIO	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2012-01-01	2012-01-01	2015-06-01	0	SERIA	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
QUIINDIO	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2016-02-01	2016-02-01	2016-10-28	1	SERIA	NO CLASIFICADA	Fatal
ANTIOQUIA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2012-01-01	2012-01-01	2015-02-01	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2014-01-01	2014-01-01	2015-05-22	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
QUIINDIO	Adulto: 18 – 59 años	M	6	2015-01-01	2015-01-01	2015-05-08	1	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
RISARALDA	Adulto: 18 – 59 años	M	6	2015-02-01	2015-02-01	2015-05-06	0	SERIA	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
HUILA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2012-01-01	2012-01-01	2016-08-21	0	SERIA	NO CLASIFICADA	Fatal

Tabla B-4: Descripción de los reportes de eventos adversos de insuficiencia renal para insulina glargina

Departamento	Grupo edad	Sexo	Laboratorio	Fecha inicio tratamiento	Fecha fin tratamiento	Fecha inicio reacción	Duración evento	Seriedad	Causalidad	Estado salida
ANTIOQUIA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2014-04-01	Sin Información	2014-06-18	0	SERIA	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
ANTIOQUIA	Adulto mayor	M	6	2014-03-01	24/03/2014	2014-03-01	23	SERIA	NO CLASIFICADA	Fatal

Departamento	Grupo edad	Sexo	Laboratorio	Fecha inicio tratamiento	Fecha fin tratamiento	Fecha inicio reacción	Duración evento	Serie	Causalidad	Estado salida
	or: >= 60 años									
SUCRE	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2014-01-01	26/03/2014	2014-01-01	84	SERIE A	IMPROBABLE	Fatal
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2013-05-01	Sin Información	2013-07-01	0	SERIE A	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2013-01-01	Sin Información	2013-02-01	0	SERIE A	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
ANTIOQUIA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2012-01-01	Sin Información	2012-12-29	0	SERIE A	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
ANTIOQUIA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2013-01-01	01/04/2013	2013-04-01	1	SERIE A	IMPROBABLE	Fatal
VALLE DEL CAUCA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2015-09-01	Sin Información	2015-10-01	50	SERIE A	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2015-08-01	Sin Información	2015-10-22	0	SERIE A	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo

Departamento	Grupo de edad	Sexo	Laboratorio	Fecha inicio tratamiento	Fecha fin tratamiento	Fecha inicio reacción	Duración evento	Seriedad	Causalidad	Estado salida
	60 años									
ANTIOQUIA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2016-01-01	16/11/2016	2016-11-01	15	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
TOLIMA	Adulto: 18 - 59 años	M	6	2010-01-01	07/04/2016	2016-04-05	2	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2012-10-01	Sin Información	2013-01-01	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo

Tabla B-5: Descripción de los reportes de eventos adversos con infarto de paro cardiorrespiratorio

Departamento	Grupo de Edad	Sexo	Laboratorio	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Fin Tratamiento	Fecha Inicio Reacción	Duración Evento	Seriedad	Causalidad	Estado Salida
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2014-09-01	02/10/2014	2014-10-02	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2014-08-01	24/10/2014	2014-10-24	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2014-01-01	09/05/2014	2014-05-09	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2014-01-01	Sin Información	2014-03-11	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2009-01-01	Sin Información	2010-01-27	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2014-01-01	Sin Información	2014-04-20	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2003-01-01	Sin Información	2013-09-16	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal

Departamento	Grupo Edad	Sexo	Laboratorio	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Fin Tratamiento	Fecha Inicio Reacción	Duración Evento	Seriedad	Causabilidad	Estado Salida
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2013-12-01	2013-12-01	2014-01-14	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2013-01-01	Sin Información	2013-10-26	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto: 18 – 59 años	M	6	2013-01-01	Sin Información	2013-11-09	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2014-03-01	Sin Información	2014-04-01	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2014-04-01	Sin Información	2014-05-15	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2014-01-01	Sin Información	2014-09-20	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal
BOGOT A	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2015-09-22	Sin Información	2015-10-12	0	SERIA	IMPROBABLE	Fatal

Tabla B-6: Descripción de los reportes de eventos adversos con úlcera de pie

Departamento	Grupo Edad	Sexo	Laboratorio	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Fin Tratamiento	Fecha Inicio Reacción	Duración Evento	Seriedad	Causabilidad	Estado Salida
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2013-01-01	Sin Información	2014-01-10	0	SERIA	IMPROBABLE	No recuperado / No resuelto
BOGOTA	Adulto: 18 – 59 años	M	6	2013-06-09	Sin Información	2013-08-21	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOGOTA	Adulto: 18 – 59 años	M	6	2013-06-09	Sin Información	2013-08-21	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2015-10-01	Sin Información	2015-12-01	0	SERIA	IMPROBABLE	Recuperando / Resolviendo

BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	M	6	2013-01-01	Sin Información	2016-12-15	0	SE RIA	IMPR OBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2013-01-01	Sin Información	2015-12-10	0	SE RIA	IMPR OBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2013-12-01	Sin Información	2015-11-01	0	SE RIA	IMPR OBABLE	Fatal
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2015-01-01	Sin Información	2015-12-01	0	SE RIA	IMPR OBABLE	Recuperando / Resolviendo
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2013-12-01	Sin Información	2015-10-01	0	SE RIA	IMPR OBABLE	Fatal
BOGOTA	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2014-01-01	Sin Información	2014-01-01	0	SE RIA	IMPR OBABLE	Recuperando / Resolviendo
NARIÑO	Adulto mayor: >= 60 años	F	6	2014-05-01	01/11/2015	2015-11-01	1	SE RIA	IMPR OBABLE	Fatal
HUILA	Adulto: 18 - 59 años	M	6	2015-11-01	Sin Información	2015-11-15	0	SE RIA	IMPR OBABLE	Recuperado / Resuelto con secuela

Bibliografía

1. Organización mundial de la salud. Diabetes. [En línea]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/> [citado 2 de noviembre de 2016].
2. Domínguez, G y Hurlé, A. Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste. Farm Hosp [En línea] 2010; 34(Supl 1):25-28. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-biosimilares-balance-eficacia-seguridad-coste-S1130634310700064> [Consultado el 2 de noviembre de 2016].
3. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto 1782 de 2014: Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario. 2014 [En línea]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/decretos-medicamentos/3597-decreto-1782-del-18-de-septiembre-de-2014.html> [citado 11 de noviembre de 2016]
4. Pascuzzo, Carmine. Farmacología básica. ISBN: 978 - 980 - 12 - 3246 – 9. 2008.
5. Agudelo, M y Dávila, C. Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. Gac Sanit [En línea] 2015; 29(3):172–177. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911115000199> [Consultado el 11 de octubre de 2016].
6. Ministerio de Salud y Protección Social Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes mayores de 15 años con diabetes mellitus tipo 1. Guía No. GPC-2015-50. ISBN: 978-958-8903-81-1. Bogotá: 2016. [En línea]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_Diabetes/gpc_diabetes_tipo1.aspx [citado el 19 de enero de 2017].
7. Ministerio de Salud y Protección Social Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía No. GPC-2015-51. ISBN: 978-958-8903-82-8. Bogotá: 2016. [En línea].

Disponible en:
http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_Diabetes/gpc_diabetes_tipo2.aspx [citado el 19 de enero de 2017].

8. Aschner, P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. Av Diabetol [En línea] 2010; 26 (2):95-100 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-epidemiologia-diabetes-colombia-S1134323010620054> [Consultado el 9 de Agosto de 2017].

9. Serra, M. Análogos de insulina: ¿qué son, por qué, y cómo usarlos en la práctica médica?. Rev Med Urug [En línea] 2006; 22(4): 266-276 Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902006000400003 [Consultado el 12 de Diciembre de 2017].

10. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 11a Edición. Ed. Mc Graw Hill. 2007.

11. Kahn, C. The molecular mechanism of insulin action. Ann. Rev. Med [En línea] 1985; 36: 429-451. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986528> [Consultado el 02 de Noviembre de 2016].

12. Fundació Institut Català de Farmacologia. Análogos de la insulina. [En línea] 2006; 19 (3):9-12. Disponible en: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg193.06e.pdf>

[Consultado el 26 de Abril de 2018].

13. Hae-Gwang Hwang, Kwang-Jin Kim, Se-Hoon Lee, Chang-Kyu Kim, Cheol-Ki Min⁴, Jung-Mi Yun⁵, Su Ui Lee⁶, and Young-Jin Son. Recombinant Glargine Insulin Production Process Using Escherichia coli. J. Microbiol. Biotechnol [En línea] 2016; 26(10), 1781–1789. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363479> [Consultado el 14 de Enero de 2018].

14. Organización Panamericana de la Salud. Red PARF Documento Técnico No. 5. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. ISBN 978-92-75-33160-6. Washington, DC Diciembre: 2010. [En línea]. Disponible en: <https://www.medbox.org/pharmacovigilance/buenas-practicas-de-farmacovigilancia-para-las-americas/preview?> [citado el 14 de enero de 2017].

15. Maldonado, C;_Berbessi, J; Chaves, M; Buendía, J. Manual de Farmacovigilancia. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia. 2ª edición. Avanzar. 2011.
16. Global Pharmacovigilance: Glossary of pharmacovigilance terms. [citado 13 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>
17. ICH harmonised tripartite guideline: International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports E2B(R2). version 4.4.1. 2001 [En línea]. Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2_Guideline.pdf [citado 14 de febrero de 2018]
18. Lores D. Danneris, Lazo R. Yaily. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios notificadas a la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia Santiago de Cuba. Rev. mex. cienc. farm [En línea] 2011 ; 42(1): 58-64. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100004 [consultado el 14 de Febrero de 2018]
19. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf> [citado 14 de febrero de 2018].
20. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module IX – Signal management EMA/827661/2011 Rev 1. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. 2017 [En línea]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236408.pdf [citado el 10 de Enero de 2018]
21. Señales en farmacovigilancia para las américas. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas/ Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF).2016. [En línea]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&qid=36499&lang=es [citado el 22 de Febrero de 2018]
22. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima. Instructivo gestión de señales en farmacovigilancia. Código: IVC-VIG-IN012. Versión: 02. Fecha de Emisión: 12/08/2016

23. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución número 8430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de Salud. 1993 [En línea]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/resoluciones-medicamentos/2977-resolucion-no-8430-del-4-de-octubre-de-1993.html> [citado el 22 de Febrero de 2018]
24. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima. Instructivo gestión de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos. Código: IVC-VIG-IN009. Versión: 02. Fecha de Emisión: 31/08/2016
25. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima. Guía para determinar la causalidad de RAMS. Código: IVC-VIG-GU001. Versión: 00. Fecha de Emisión: 01/04/2015
26. Gómez, M. Análisis de eventos adversos presentados en los últimos cinco años con los productos registrados en Colombia que contienen como principio activo factor VIII de coagulación derivado de plasma y recombinante. [Tesis de Maestría]. Universidad Nacional de Colombia, facultad de ciencias sede Bogotá, Departamento de Farmacia; 2017
27. Díaz, D. Reacciones Adversas a Medicamentos en Colombia; Detección de Señales 2002 A 2013. [Tesis de Maestría]. Universidad Nacional de Colombia, facultad de ciencias sede Bogotá, Departamento de Farmacia; 2010
28. Ibañez C, Pedros C, Macia M, Procedimientos de trabajo para la generación de señales en el Sistema Español de farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Capítulo 10, pg 145 a 156.
29. EMA. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system. Doc.Ref. EMEA/106464/2006 rev.1. Eudravigilance expert working group (EV-EWG). EMEA. Londres, 26 Junio 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf [citado el 22 de Febrero de 2018]
30. van Puijenbroek E, Bate A, Leufkens H, Lindquist M, Orre R, Egberts A. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety* [En línea]. 2002; 11(1): 3-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11998548> [consultado el 15 de Febrero de 2018]
31. Evans S, Waller P, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety* [En línea]. 2001; 10(6): 483-486. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11828828> [consultado el 18 de Febrero de 2018]
-

32. Bate A, Lindquist M, Edwards I, Olsson S, Orre R, De Freitas R, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European Journal Of Clinical Pharmacology* [En línea]. 1998; 54(4): 315-321. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696956> [consultado el 15 de Febrero de 2018]
33. Szarfman A, Tonning J, Doraiswamy P. Pharmacovigilance in the 21st century: new systematic tools for an old problem. *Pharmacotherapy* [En línea]. 2004; 24(9): 1099-1104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15460169> [consultado el 18 de Febrero de 2018]
34. Ministerio de Salud y Protección Social. Observatorio Nacional de Salud. Carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia. Informe técnico. 5ª edición. [En línea]. 2015. Capítulo 5, pg 93 a 101. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informe-ons-5.pdf> [consultado el 23 de Febrero de 2018]
35. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Epidemiología y Demografía. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2016. [En línea]. 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf> [consultado el 10 de Marzo de 2018]
36. Insulin adverse reaction. Micromedex®. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.unal.edu.co/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch> [citado 25 febrero 2017]
37. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 26/01/2017 Levemir -EMA/H/C/000528 -II/0083 Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf [citado 25 febrero 2017].
38. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 12/10/2017 Ryzodeg -EMA/H/C/002499 -WS/1222. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf [citado 25 febrero 2017].
39. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 19/02/2018 Tresiba -EMA/H/C/002498 -N/0031. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf [citado 25 febrero 2017].
40. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 16/06/2017 Apidra -EMA/H/C/000557 -IAIN/0075. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf [citado 25 febrero 2017].
-

41. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 22/06/2017
NovoRapid -EMA/H/C/000258 -II/0118. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf [citado 25 febrero 2017].
42. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 01/02/2018
Humalog -EMA/H/C/000088 -WS/1314. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf [citado 25 febrero 2017].
43. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 16/06/2017
Lantus -EMA/H/C/000284 -IAIN/110. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf [citado 25 febrero 2017].
44. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 21/02/2018
Insuman -EMA/H/C/000201 -IB/0119. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000201/WC500033784.pdf [citado 25 febrero 2017]
-