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.

Mayra Alejandra Gómez Leal

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2017

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.

Mayra Alejandra Gómez Leal

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias - Farmacología

Director (a):

Carlos Enrique Maldonado Muete

Línea de Investigación:

Farmacovigilancia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2017

Justificación

En Colombia se encuentran varios medicamentos de factor Vlll de coagulación que se han comercializado desde hace varios años atrás, sin embargo, no se tiene mayor información sobre el perfil de seguridad y eficacia real de estos productos y por tanto no se ha realizado un análisis adecuado de cómo ha sido la presentación y frecuencia de los eventos adversos comparados con los ya descritos en la literatura.

De igual manera, todos los medicamentos biológicos pueden presentar una gran variedad de eventos adversos de leves a serios y con mayor frecuencia en comparación con los productos de síntesis, por lo que es relevante resaltar la importancia del seguimiento pos comercialización de estos productos biológicos y biotecnológicos que ya estén comercializados en Colombia o que entren en los próximos años.

Resumen

Los medicamentos con factor VIII de coagulación están indicados para pacientes con Hemofilia A, un trastorno hemorrágico congénito que se caracteriza por la deficiencia de esta glucoproteína. En Colombia para marzo de 2017 se contaban con 45 registros sanitarios vigentes para estos medicamentos sin que se conociera información sobre su perfil de seguridad en el periodo de pos comercialización. **Objetivos:** Analizar cualitativa y cuantitativamente los eventos adversos reportados en los últimos 5 años con los productos registrados en Colombia que contienen como principio activo factor VIII de coagulación. **Metodología:** Se identificaron las reacciones adversas reportadas al sistema nacional de farmacovigilancia del INVIMA, en el periodo de marzo de 2012 a marzo 2017, para realizar un análisis descriptivo de la información recolectada y aplicar el procedimiento descrito por M. Madurga y G.Jimenes para la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica utilizando como primer paso para la detección de señales los parámetros estadísticos de PRR proportional reporting ratio, CHI^2 y bayesiano. **Resultados:** En el periodo evaluado se reportaron 38 reacciones adversas para un total de 45 medicamentos con registro sanitario vigentes; estos productos pertenecen a 17 laboratorios titulares, de los cuales solo 6 tienes reportearon. 31% de los reportes fueron notificados en Bogotá, 52% de los reportes se presentaron en hombres y 45% se presentaron en mujeres, 76% de los reportes corresponden a productos recombinantes, solo se detectó una posible señal para disnea por el método bayesiano. **Conclusiones:** El número de eventos adversos reportados en el periodo evaluado es muy bajo, para el número de medicamentos con registro sanitario vigente lo que evidencia un gran problema de subreporte en el país. Los eventos adversos reportados hacen parte de los eventos adversos reportados en la literatura para estos medicamentos. Con el procedimiento mencionado se generó una posible señal para disnea para medicamentos con factor VIII de coagulación.

Palabras clave: Factor VIII de coagulación, hemofilia A, detección de potenciales señales, subreporte.

Abstract

Coagulation factor VIII drugs are indicated for patients with Hemophilia A, a congenital hemorrhagic disorder characterized by a deficiency of this glycoprotein that is naturally found in blood plasma and is involved in the coagulation process. In Colombia, for march of 2017, there were 45 marketing authorization for factor VIII without any information about their post-marketing safety profile. **Objectives**: Analyze qualitatively and quantitatively the adverse events reported in Colombia in the last 5 years for drugs that containing coagulation factor VIII. **Methodology:** The adverse reactions reported to the national pharmacovigilance system of INVIMA were identified, from March 2012 to March 2017, to perform a descriptive analysis of the information collected and apply the procedure described by M. Madurga and G.Jimenes for The Pan American Network for the Harmonization of Pharmaceutical Regulation using as a first step for the detection of signals the statistical parameters of PRR proportional reporting ratio, CHI2 and Bayesian**. Results:** In the evaluated period, 38 adverse reactions were reported for a total of 45 medications with current sanitary registration; these products belong to 17 main laboratories, of which only 6 have reported. 31% of the reports were reported in Bogotá, 52% of the reports were presented in men and 45% were presented in women, 76% of the reports correspond to recombinant products, only one possible signal for dyspnea was detected by the Bayesian method. **Conclusions:** The number of adverse events reported in the evaluated period is very low, for the number of drugs with current sanitary registration, which shows a great problem of subreport in the country. Adverse events reported are part of the adverse events reported in the literature for these medications. With the aforementioned procedure, a possible signal for dyspnea was generated for drugs with coagulation factor VIII.

Keywords: Coagulation factor VIII, hemophilia A, detection of potential signals, underreporting

Contenido

Pág.

Resumen ..... **V**

Lista de figuras ..... **IX**

Lista de tablas ..... **X**

Lista de Símbolos y abreviaturas ..... **XI**

Introducción **1**

1. Capítulo 1: Marco teórico **3**
1.1 Hemofilia ..... ¡Error! Marcador no definido.
1.1.1 Definición y clasificación ..... **¡Error! Marcador no definido.**
1.1.2. Hemofilia A en Colombia……4
1.2. Factor VIII decoagulación……...6
1.2.1 Definición ……6
1.2.2 Métodos de Obtención ……6
1.2.3 Indicaciones……9
1.3 Farmacovigilancia……9
1.3.1 Reacciones Adversas……9
1.3.2. Señales y detección de señales……..9
1.4. Legislación de productos biológicos en Colombia relacionados con farmacovigilancia……12

2. Capítulo 2 : Objetivos **14**
2.1 Objetivo general **14**
2.2 Objetivos específicos **14**

3. Capítulo 3: Metodología **15**
3.1 Identificación y evaluación de eventos adversos reportados en Colombia 15
3.2 Generación de señales 20
3.3 Análisis eventos adversos de acuerdo con su método de obtención ……29

4. Capítulo 4: Resultados y discusión **30**
4.1 Identificación y evaluación de eventos adversos reportados en Colombia 30
4.2 Generación de señales ..... **¡Error! Marcador no definido.**
4.3 Análisis eventos adversos de acuerdo con su método de obtención …….

5. Conclusiones y recomendaciones **51**
5.1 Conclusiones **51**
5.2 Recomendaciones **52**

A. Anexo A: Listado de Medicamentos con factor VIII de coagulación en Colombia 55

B. Anexo: Nombrar el anexo B de acuerdo con su contenido 61

Bibliografía 63

Lista de figuras

Pág.

Figura 1-1: Proceso de coagulación 3
Figura 1-2: Características demográficas pacientes con hemofilia en Colombia. 5
Figura 1-3: Distribución geográfica pacientes con hemofilia en Colombia……..6
Figura 3-1: Proceso de generación de señales ……..……..…. 20
Figura 4-1: Reacciones adversas reportadas para Factor VIII en Colombia..... 34
Figura 4-2: Género en el que se presentaron las sospechas de reacciones adversas35
Figura 4-3: Eventos Adversos reportados de acuerdo al método de obtención de los productos …….47

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1: Clasificación de productos de Factor VIII derivados de plasma .....**¡Error! Marcador no definido.**

No se encuentran elementos de tabla de ilustraciones.Tabla 3-2: Tabla de contingencia de 2X2 para detección de señales ……21

Tabla 4-1: Laboratorios fabricantes de factor VIII para Colombia.....31

Tabla 4-2: Total de reportes de eventos adversos Factor VIII de coagulación 32

Tabla 4-3: Número de reportes de eventos adversos del primer trimestre 2012 al primer trimestre 2017.....32

Tabla 4-4: Origen reportes reacciones adversas factor VIII de coagulación.....32

Tabla 4-5: Eventos adversos reportados por laboratorio 35

Tabla 4-6: Clasificación de reacciones adversas por severidad y causalidad 37

Tabla 4-7: Clasificación por sistema eventos adversos reportados para factor VIII ...37

Tabla 4-8: Reacciones adversas esperadas para Factor VIII de coagulación …….....39

Tabla 4-9: Número de eventos adversos para todos los factores de coagulación …..40

Tabla 4-10: Eventos adversos presentados para todos los factores de coagulación 40

Tabla 4-11: Tabla 2X2 para detección de señales Factor VIII 42

Tabla 4-12: Resultado de generación de posibles señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con factor VIII de coagulación en Colombia……..42

Tabla 4-13: Descripción de los reportes de eventos adversos con disnea……43

Tabla 4-14: Eventos Adversos reportados de acuerdo al método de obtención de los productos ……47

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
FMH	Federación Mundial de Hemofilia
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM	Reacción adversas a medicamentos
DANE	Departamento administrativo Nacional de Estadística
PRR	Proportional Reporting Ratio
ADN	Äcido desoxirribonucleico
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VHC	Virus hepatitis C
VHB	Virus hepatitis B
EUHASS	Sistema Europeo de Vigilancia de Seguridad de Hemofilia

Introducción

El factor VIII de coagulación o factor anti-hemofílico A, es una glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo que actúa como uno de los cofactores de la cascada de la coagulación, cuando se presenta una deficiencia en este factor no se produce un correcto proceso de coagulación en el cuerpo, en estos casos es necesario administrar medicamentos que contengan esta glucoproteína para suplir esta deficiencia, llamada hemofilia A (1).

Esta es una enfermedad huérfana que se presenta en Colombia con una prevalencia de 3,16 por cada 100.000 habitantes, siendo la más prevalente en nuestro país; lo anterior aunado a su manejo y tratamiento hacen que sea una enfermedad de alto impacto social y económico. Para el tratamiento de la misma, en marzo de 2017 se contaban con 45 registros sanitarios de FVIII activos, algunos de ellos expedidos y posiblemente comercializados hace más de 5 años, sin embargo, a la fecha no se conoce como ha sido el comportamiento poscomercialización en términos de seguridad de estos medicamentos (2).

De esta manera, el Decreto 1782 del 18 de septiembre de 2014 emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el cual entró en vigencias en agosto de 2017, señala que para la renovación de los registros sanitarios de medicamentos biológicos, incluidos los factores de coagulación, se tenga en cuenta la información y datos pos comercialización, por lo que es necesario contar con un panorama de cómo ha sido el comportamiento de estos medicamentos en los últimos años (3).

Por otro lado, se cuenta con información internacional donde se reporta la aparición de inhibidores al tratamiento con estos medicamentos en aproximadamente un 30 % de los pacientes, en otras agencias de referencia como la Agencia europea de medicamento – EMA (por sus siglas en inglés) se han hecho revisiones de los factores VIII comercializados con el fin de recolectar información para tomar medidas sanitarias en los casos que se

necesario. Se estima que en Colombia los pacientes con presencia de inhibidores a todos los factores de coagulación es de alrededor del 20,5% y para un 17,6 % no se han realizados estudios para conocer o no la presencia de los mismos (4).

Por todo lo previamente mencionado, es relevante conocer y analizar cómo ha sido el comportamiento en cuanto a la seguridad de estos medicamentos, a partir de la información que se recolecte de los reportes de las reacciones adversas a la base de datos de farmacovigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, en el periodo comprendido entre marzo de 2012 y marzo 2017, para realizar un análisis descriptivo con respecto a las características demográficas y de los laboratorios que reportaron y aplicar el proceso de generación de señales, recomendado por M. Madurga y G.Jimenes para la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica partiendo de la aplicación de parámetros estadísticos con el fin de detectar posibles alertas, que seguido del proceso de validación, análisis y priorización y evaluación puedan convertirse en señales

Por último, teniendo en cuenta que los medicamentos con factor VIII de coagulación pueden ser obtenidos directamente del plasma o por tecnología recombinante es importante analizar si los eventos adversos se presentan con mayor frecuencia en alguno de estos grupos.

1. Capítulo 1: Marco teórico

1.1 Hemofilia

1.1.1 Definición y clasificación

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B) (Figura 1-1: Proceso de coagulación). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación. (1)

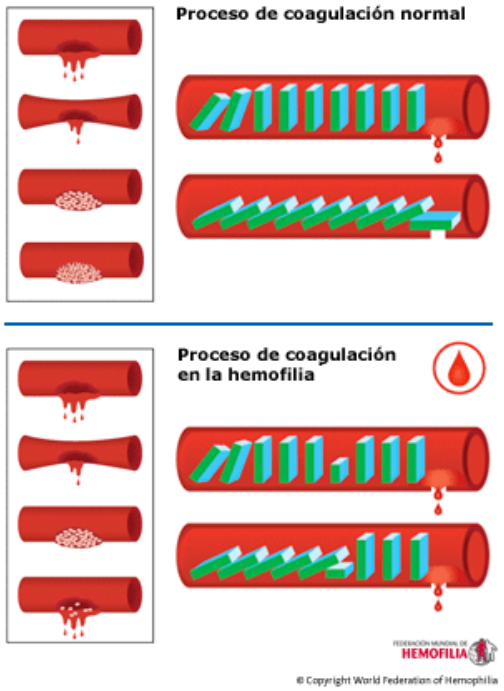


Figura 1-1: Proceso de coagulación (6)

La hemofilia A es la forma más frecuente de hemofilia y está caracterizada por hemorragias espontáneas o prolongadas, debidas a la deficiencia del factor VIII. La hemofilia afecta

principalmente a los varones, pero se ha descrito una forma sintomática de hemofilia A en mujeres portadoras con, generalmente, un cuadro clínico leve (7).

1.1.2 Definición y clasificación

La hemofilia es una enfermedad que tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de Hemofilia- FMH cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos reportando mayor frecuencia la hemofilia A que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia. (1)

De acuerdo con lo reportado por la Cuenta de Alto Costo en el informe “situación de la hemofilia en Colombia” para 2015 se reportaron 1525 casos de hemofilia A, que corresponde al 83,3 % de todos los hemofílicos en el país, de estos 1525, el 98% (1495) corresponde a población masculina y solo un 2% (30) femenina. Las características demográfica de esta población reportada, se describen en la Figura 1-2: Características demográficas pacientes con hemofilia en Colombia:

Característica	Categoría	N= 1525	
		n	%
Sexo	Femenino	30	2,0
	Masculino	1.495	98,0
Régimen	Contributivo	915	60,0
	Especial	5	0,3
	No asegurado	17	1,1
	Excepción	67	4,4
	Subsidiado	521	34,2
Edad (años)	0 - 2	35	2,3
	2 - 12	371	24,3
	12 - 16	163	10,7
	16 - 20	165	10,8
	20 - 60	717	47,0
	>60 años	74	4,9

Figura 1-2: Características demográficas pacientes con hemofilia en Colombia

La prevalencia de la hemofilia A en nuestro país es de 3,16 cada 100.000 habitantes, este dato se generó utilizando 2 denominadores: 1) la proyección de la población colombiana con corte al 30 de junio de 2015 estimada por el Departamento administrativo Nacional de Estadística - DANE y 2) la población reportada a la cuenta de alto costo con corte del 31 de enero del 2015.

La localización geográfica de los casos de hemofilia indica que las ciudades de Bogotá, San Andrés, Antioquia, Santander, Valle, Huila y Tolima, tienen la mayor prevalencia de esta enfermedad en el país (2). Como se muestra en la Figura 1-3: Distribución geográfica pacientes con hemofilia en Colombia

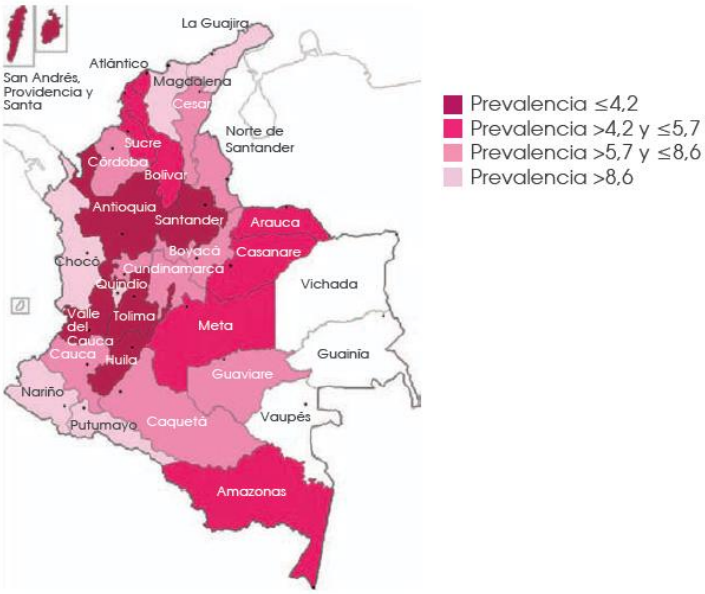


Figura 1-3: Distribución geográfica pacientes con hemofilia en Colombia

1.2 Factor VIII de coagulación

1.2.1 Definición

El factor VIII de coagulación, también llamado factor anti-hemofílico A, es una glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo que actúa como uno de los cofactores de la cascada de la coagulación, este es necesario. Las personas que nacen con déficit del factor VIII o que adquieren este déficit con el tiempo mediante la formación de anticuerpos que lo inactivan, necesitan la administración de factor VIII en determinadas situaciones (antes de una cirugía, tras heridas o hemorragias graves). (3)

1.2.2 Métodos de obtención

Los productos que contienen como principio activo factor VIII de coagulación tienen principalmente dos métodos para su obtención:

Los primeros son productos de factor VIII que se extraen del plasma humano, son medicamentos inyectables endovenosos, liofilizados, doblemente inactivados, estériles y

apirógenos. Estos productos contienen aproximadamente entre 50 y 200 veces la cantidad de Factor VIII que se encontraría en un volumen igual de plasma fresco y tienen una actividad específica mayor o igual a 40 UI/mg. (6)

El factor VIII obtenido de plasma humano se obtiene a través de un procedimiento de alta tecnología, denominado fraccionamiento plasmático, que combinan técnicas de precipitación, cromatografía de intercambio iónico, y cromatografía de afinidad que garantiza su eficacia y una seguridad máxima respecto al riesgo infeccioso. La estrategia para garantizar la seguridad se ha construido a través de la introducción de criterios clínicos y la introducción de diferentes pruebas serológicas que permiten restringir la selección de los donantes frente a diferentes virus como VIH, VHC y VHB, entre otros. Adicionalmente, se incluyen dentro de los procesos de obtención, dos procesos de inactivación frente a virus de cubierta lipídica. Estas estrategias y procedimientos pueden no ser suficientes frente a la necesidad de protección de los pacientes frente a virus de cubierta no lipídica. En la Tabla 1-2 se presenta la clasificación de los derivados humanos de acuerdo a su pureza y método de obtención. (6)

Pureza (UI/mg de proteína)	Método de purificación
Ultra Puro (1.000-3.000)	FVIII plasmático, cromatografía de inmunoafinidad
Alta Pureza Convencional (50-1.000)	FVIII plasmático, cromatografía de intercambio iónico
Pureza Intermedia – Alta (1-50)	FVIII plasmático, separación convencional

Tabla 1-1: Clasificación de productos de Factor VIII derivados de plasma (7)

Si se usan concentrados derivados de plasma, la Federación Mundial de Hemofilia, recomienda solo aquellos que han sido sometidos a dos procesos de inactivación viral, ya que la inactivación viral asociada al proceso de fabricación es la única forma de aportar seguridad a los concentrados derivados de plasma. Existen diferentes métodos de reducción viral en el proceso de fabricación, las cuales son:

- El tratamiento con calor
- El tratamiento con solvente/detergente
- Nanofiltración (6)

Los otros productos corresponden a los obtenidos por tecnología recombinante. Por ejemplo el factor VIII porcino recombinante (dominio B-suprimido) es un tipo de factor VIII que se espera que trabaje en la misma forma que el factor VIII humano. Se produce por un método conocido como «tecnología del ADN recombinante»: es producido por una célula que ha recibido un gen (ADN). Esto hace que la célula capaz de producir una forma de factor VIII que es similar a la del factor VIII normalmente se produce por los cerdos. (8)

Con el advenimiento de la ingeniería genética, se logra identificar la estructura del factor VIII, lo que conllevó al desarrollo de factores recombinantes, esto supone eliminar el riesgo de transmisión de infecciones, sin embargo aún permanece los riesgos que se puedan generar del desarrollo del producto. Los factores de origen recombinante se obtienen de cultivos celulares de células animales, a los cuales se ha introducido el gen del factor VII, dentro del proceso de producción, el factor es aislado, se inactivan los posibles virus y finalmente es purificado. Existen tres generaciones de factores: la primera, utilizó proteínas animales y/o humanas en el medio celular y podrían contener albúmina humana como estabilizante de proteínas en el producto terminado; los de segunda generación, reemplazan la albúmina por sustancias no proteicas y los de tercera, no contienen proteínas animales y/o humanas. (9,10)

En el cuerpo, se espera que estos medicamentos reemplacen o suplan el factor humano VIII que falta y que por lo menos que el paciente sea menos propenso a la hemorragia. Por lo tanto, se espera que el medicamento pueda funcionar incluso en pacientes que han desarrollado inhibidores contra el factor VIII humano. Esto es porque el factor VIII porcino tiene una forma ligeramente diferente a la del factor VIII humano y no será tan fácilmente reconocido por los inhibidores contra la proteína humana. (1,11)

Los productos del factor VIII purificados se desarrollaron por primera vez en la década de 1960 y están disponibles como concentrados para la reconstitución desde la década de 1970. Los productos del factor VIII recombinante se hicieron disponibles desde principios de 1990 tras el descubrimiento del gen del factor VIII en 1984. (12,13)

1.2.3 Indicaciones

Las indicaciones actualmente aprobadas para los medicamentos con factor VIII son: tratamiento y profilaxis de episodios de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita o adquirida del factor VIII).

El listado de las indicaciones aprobadas para los medicamentos con registro sanitario vigente, se encuentran en el anexo A, estas indicaciones coinciden con las aprobadas a nivel internacional. (26)

1.3 Farmacovigilancia

1.3.1 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se pueden clasificar de acuerdo a la incidencia y la severidad, de acuerdo con el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas de la Organización Mundial de la Salud, las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se clasifican de acuerdo a su frecuencia en:

- Muy frecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa ≥ 1/10
- Frecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa (1/100 y < 1/10))
- Infrecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1.000 pero menor de 1/100. Se expresa (≥ 1/1.000 y < 1/100)
- Rara: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10.000 pero menor que 1/1.000. Se expresa (≥ 1/10.000 y < 1/1.000)
- Muy rara: Se producen con una frecuencia menor de 1/10.000. Se expresa <1/10.000. (15)

1.3.2 Señales y detección de señales

Una señal es la información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo esta una relación previamente indeterminada o la misma no estaba completamente documentada. Para la generación de una señal se requiere mínimo un reporte o notificación de un evento adverso, dependiendo de la gravedad del evento y

de la calidad de la calidad de la información reportada. En otras palabras una señal es una hipótesis incierta que se genera de manera preliminar a partir de datos y argumentos. (19)

De acuerdo con la descrito en las Guías de buenas prácticas de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos – EMA, el proceso de gestión de señales puede definirse como “el conjunto de actividades realizadas para determinar si, sobre la base de un examen de los informes individuales de seguridad de los casos, datos agregados de los sistemas o estudios activos de vigilancia, información bibliográfica u otras fuentes de datos, asociados con una sustancia activa o un medicamento, o si los riesgos conocidos han cambiado”. Así mismo establece que la generación de una señal consiste en un proceso completo, el cual comienza con detección inicial de la señal generada a partir de los reportes de eventos adversos, pero esta debe estar seguida de la validación y confirmación de la información; se requiere adicionalmente un análisis, una posible priorización y la evaluación de la potencial señal detectada para generar una recomendación, por último el seguimiento de las medidas adoptadas y de las recomendaciones hechas. (20, 21)

Se debe tener en cuenta que “en la definición de señal participan elementos que podrían estar implícitos, y que, en la práctica, podrían ayudar en la toma de decisión en el contexto de Farmacovigilancia. Estos elementos se pueden resumir en 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)”. (22)

Por otro lado es importante tener en cuenta que el proceso de generación de una señal es un proceso que involucra a diferentes actores interesados en el seguimiento de la seguridad de los medicamentos, entre ellos los profesionales de la salud, los pacientes,

los laboratorios titulares de productos farmacéuticos, asociaciones o sociedades científicas, la agencia reguladora y autoridades sanitarias. (19)

El proceso de generación de señales incluye los siguientes pasos:

1. Detección de señales
   a) Métodos cualitativos

- Evaluación clínica de eventos individuales

Se refieres 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 pos autorización y de las publicaciones en revistas biomédicas.

- Revisión clínica de grupos de eventos

Este incluye un proceso de revisión regular de todos los eventos de un grupo de fármaco seguido de una clasificación de los eventos por medio de un programa de computación, hacia una estructura orientada clínicamente para que pueda ser identificada el perfil clínico general de eventos que ocurren con el fármaco o régimen, finalizando con una recopilación de eventos individuales los cuales se encuentran codificados de tal forma en tal forma, que los eventos clínicamente relacionados aparecen agrupados cuando los eventos se clasifican por código.

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

- Enlaces de Registros

Para este método de detección se requiere de un identificador único para los pacientes en el sistema de salud en el que también se deben identificar los pacientes 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: en el que se debe

incluir todo lo relacionado con admisiones hospitalarias, registros de enfermedades y muertes

"Entonces, 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." (22)

b) Métodos cuantitativos:

Los métodos cuantitativos se basan en la aplicación de herramientas estadísticas con el fin identificar desproporcionalidades en una asociación medicamento – reacción adversa con respecto al resto de asociaciones reportadas en una base de datos, algunas de las herramientas utilizadas son:

- Proportional Reporting Ratio (PRR)
- Chi cuadrado
- Método Bayesiano

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

2. Validación de la señal
3. Análisis y priorización de la señal
4. Evaluación de la señal
5. Recomendaciones para actuar
6. Intercambio de información (22)

1.4 Legislación de productos biológicos en Colombia relacionados con farmacovigilancia.

El 18 de septiembre de 2014 el Ministerio de Salud y Protección Social emitió 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" en el que se establecieron los procedimientos, requisitos y criterio de evaluación específicos para los medicamentos biológicos en Colombia, entendiendo la necesidad de separar la evaluación de este tipo de productos del resto de productos farmacéuticos.

El artículo 6 de la mencionada norma establece los requisitos comunes para todos los medicamentos biológicos que pretendan ser comercializados en el país, los cuales 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 estos requisitos encontramos el plan de gestión del riesgo el cual pretende que se lleve a cabo un seguimiento poscomercialización más estricto de los productos biológicos que se comercializan en el país de acuerdo con un enfoque basado en riesgos. En el Título VI se describe una sección específica para la farmacovigilancia y vigilancia sanitaria de los medicamentos biológicos en donde establece puntualmente que “El titular del registro sanitario de un medicamento biológico deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa.” Asimismo, “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”. Por último “deberá incorporar la tecnología de señalización que permita su identificación en cualquier parte de la cadena de distribución” (3)

2. Capítulo 2: Objetivos

2.1 Objetivo general

Analizar cualitativa y cuantitativamente los eventos adversos presentados en los últimos 5 años con los productos registrados en Colombia que contienen como principio activo factor VIII de coagulación derivado de plasma y recombinante.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1. Identificar y evaluar los eventos adversos reportados durante los últimos cinco años de los productos registrados en Colombia que contienen como principio factor VIII de coagulación derivado de plasma y recombinante

2.2.2. Comparar la información recolectada con las reacciones adversas descritas o esperadas para los productos con principio activo factor VIII de coagulación derivado de plasma y recombinante

2.2.3. Generar potenciales señales, de ser el caso, con la información propia del país para productos con principio activo factor VIII de coagulación derivado de plasma y recombinante

2.2.4. Identificar oportunidades de mejora en el reporte de eventos adversos relacionados con los productos con principio activo factor VIII de coagulación derivado de plasma y recombinante

3. Capítulo 3: Metodología

3.1 Identificación y evaluación de eventos adversos reportados en Colombia

Para la identificación de los eventos adversos, reportados en Colombia, de los medicamentos con principio activo factor VIII de coagulación, se inició la búsqueda de todos los registros sanitarios.

Una vez se obtuvo esta información se seleccionaron los productos con registro sanitario vigentes y se recolectaron datos de sus fabricantes, origen, indicaciones y contraindicaciones aprobadas en Colombia.

Posteriormente se consultó al Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos – INVIMA, sobre los eventos adversos reportados para factor VIII y se seleccionaron los reportados de marzo de 2012 a marzo de 2017. Este periodo de evaluación se seleccionó teniendo en cuenta que desde 2012 se podrían obtener reportes con información suficiente para hacer el análisis planteado. Adicionalmente, se identificó que la mayoría de registros de estos productos llevaban aproximadamente 5 años en el mercado por lo que se esperaba contar con un número suficiente de reacciones adversas para el análisis.

Con los eventos adversos identificados se realizó una descripción de la información obtenida de acuerdo con la región donde se generaron los reportes de los eventos adversos, el género, la edad y el laboratorio reportante.

Así mismo, para cada uno de estos eventos se realizó un análisis con el fin de clasificarlos de acuerdo a su causalidad y severidad. Para la causalidad se realizó de acuerdo con el sistema WHO – UMC de la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala, el cual trata básicamente de una evaluación combinada teniendo en

cuenta aspectos clínico-farmacológicos del reporte. De acuerdo a lo anterior se clasificó el reporte de acuerdo a las categorías descritas en la Tabla 3-1: Clasificación de eventos adversos de acuerdo a su causalidad:

Causalidad	**Criterios de evaluación**
Definitiva (Certain)	• Evento clínico o anomalía en las pruebas de laboratorio, con una secuencia en tiempo plausible en relación con el consumo del medicamento. • No se puede explicar por la enfermedad u otros medicamentos. • Hay una respuesta a la suspensión plausible farmacológicamente y patológicamente. • Acontecimiento definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico. • Re exposición concluyente, es necesaria.
Probable (Probable, Likely)	• Evento clínico o anomalía en las pruebas de laboratorio, con una secuencia en tiempo razonable en relación con el consumo del medicamento • Es improbable que sea atribuido a la enfermedad u otros medicamentos • Hay una respuesta a la retirada clínicamente razonable • No se requiere tener información sobre re exposición para asignar esta definición.
Posible (Possible)	• Evento clínico o anomalía en las pruebas de laboratorio, con una secuencia en tiempo razonable en relación con el consumo del medicamento. • También podría explicarse por la enfermedad concurrente u otros medicamentos. • La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable (Unlikely)	• Evento clínico o anomalía en las pruebas de laboratorio, con una secuencia en tiempo improbable (pero no imposible) en relación con el consumo del medicamento. • Puede explicarse plausiblemente por la enfermedad concurrente u otros medicamentos.
Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified)	• Evento clínico o anomalía en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa. • Se hace necesario más datos para la evaluación. • Hay datos adicionales que están siendo examinados
No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable)	• Una notificación que sugiere una reacción adversa • No puede ser juzgado ya que la información es insuficiente o contradictoria. • Los datos no pueden ser complementados o verificados.

Tabla 3-1: Clasificación de eventos adversos de acuerdo a su causalidad (17)

En cuanto a la severidad se clasificaron en serios o no serios, se realizó de acuerdo a lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, siendo las primeras cualquier reacción adversa a un medicamento que sea mortal, suponga una amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad, invalidez persistente o una malformación congénita; las no serias son todas aquellas que no cumplan con lo anterior. (16,17)

Por último se realizó una comparación de los eventos adversos reportados con la información disponible en la literatura, principalmente Micromedex® y la información de insertos y fichas técnicas de estos productos, con el fin de verificar si las reacciones adversas descritas se encontraban dentro de las esperadas y la frecuencia de presentación.

Se deben incluir tantos capítulos como se requieran; sin embargo, se recomienda que la tesis o trabajo de investigación tenga un mínimo 3 capítulos y máximo de 6 capítulos (incluyendo las conclusiones)

3.2 Generación de señales

Para la generación de señales se siguió el procedimiento descrito por M. Madurga y G.Jimenes para la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica mencionado en el marco teórico. Este procedimiento incluye los siguientes pasos:

Figura 3 - 1: Proceso de generación de señales

A. Detección de señales

Para la detección de una posible señal se aplicaron métodos cuantitativos con el fin de encontrar una desproporcionalidad, como una forma de seleccionar las asociaciones fármaco - evento adverso que pueda ser interesantes para la revisión continuar con la validación de la posible señal. (33)

Para la aplicación de estos métodos se tuvo en cuenta los siguientes criterios:

- **Diseño:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

- **Selección y cálculo de la muestra:** Se seleccionaron todos los reportes de sospecha de eventos adversos para los medicamentos con factor VIII de coagulación de la base de datos del Grupo de Farmacovigilancia del INVIMA
- **Periodo del estudio:** marzo de 2012 – marzo de 2017
- **Criterios de inclusión:** Se incluyeron todos los reportes de sospechas de eventos adversos reportados durante el periodo de estudio.

Para el tratamiento estadístico de los datos se tuvo como base lo recomendado en el Instructivo de gestión de señales en farmacovigilancia del INVIMA en donde se utilizan los parámetros estadísticos de PRR, Chi-cuadrado y el método bayesiano con el fin de calcular alguna desproporcionalidad estadística que pudiese generar una alerta, sin que esto implicara necesariamente una relación causal.

Para la determinación de estos tres parámetros se tomó como base la Tabla 3-2: Tabla de contingencia de 2X2 para detección de señales, en donde se reflejan los eventos adversos reportados en la base de datos del INVIMA para los medicamentos en estudio y los eventos adversos reportados para los todos los factores de coagulación, grupo seleccionado como comparador teniendo en cuenta que por tener un mecanismos de acción similar se espera un comportamiento similar en cuanto al perfil de seguridad:

	Evento Adverso	Todos los otros eventos adversos	
Medicamento	A	B	A+B
Todos los otros medicamentos	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N=A+B+C+D

Tabla 3-2: Tabla de contingencia de 2X2 para detección de señales

El **valor de A** indica el número de casos individuales del evento adverso (ej: vomito) con factores VIII de coagulación.
El **valor de B** indica el número de los otros eventos adversos en relación con el factor VIII de coagulación
El **valor de C** indica el número de casos individuales con el evento adverso (ej: vomito) en relación con todos los factores de coagulación

El **valor de D** indica los otros eventos adversos de todos los factores de coagulación

Una vez obtenida la información de la tabla anterior se aplicaron los siguientes parámetros estadísticos:

- Proportional Reporting Ratio (PRR):

Esta medida de desproporcionalidad supone que un evento adverso se informa relativamente más frecuente en asociación con un medicamento que con otros medicamentos, teniendo en cuenta los valores de la tabla de contingencia se aplica la siguiente fórmula:

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

El PRR mide una relación de subordinación entre un producto y un evento adverso sobre la base de un aumento relativo de la proporción de casos individuales en relación con un evento adverso, esto no implica ninguna relación de causalidad entre el medicamento y el evento adverso. Por tanto estos resultados siempre deben ser analizados desde la perspectiva clínica. Para analizar estos resultados debe recordarse que los datos obtenidos son preliminares y debe completarse el proceso para determinar si es o no una posible señal. (23)

La Agencia Europea de Medicamentos según su guía para aplicar procedimientos cuantitativos de detección de señales ha incorporado el PRR como medida de desproporcionalidad y definió como posible señal si el PRR es mayor o igual a 2 (límite inferior del PRR mayor o igual a 1)

Como ejemplo, se describe la señal de la asociación del uso de ebrotidina con daño hepático. En 1998, en España se acumularon 43 notificaciones espontáneas de hepatopatías asociadas a ebrotidina (anti-H2, similar a famotidina) de un total de 58 notificaciones con ebrotidina como fármaco sospechoso. Se identificaron en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) un total de

281 notificaciones de hepatotoxicidad en un total de 10.200 notificaciones en FEDRA en noviembre de 1998.

- Chi cuadrado

La prueba de 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 (33)

Para los criterios de decisión, se definió la estadística Chi-cuadrado para tablas de contingencia de 2x2, 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 $\mathrm{v} = (2-1)(2-1) = 1$ 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.

Teniendo en cuenta los criterios de decisión manejados por la Agencia Europea de medicamentos (EMA) se definió como posible señal si el valor de la estadística Chi cuadrado calculada es mayor a 3.841.

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 considera que una asociación es una señal cuando el PRR es mayor de 2, el Chi cuadrado mayor de 4 y el número de notificaciones con la asociación es mayor de 3 (34)

- Método Bayesiano

El estimador utilizado para éste método es el componente de información (CI), que es el logaritmo de la relación entre la frecuencia de notificación observada de una asociación fármaco-evento adverso 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. Este método ha sido validado retrospectivamente frente a la literatura biomédica utilizada habitualmente como referencia y tiene un valor predictivo positivo del 44% y un valor predictivo negativo del 85% (32).

Para este 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:

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

$$V(IC) = \frac{1}{(ln2)^2}[\frac{N-A+\gamma-1}{(A+1)(1+N+\gamma)} + \frac{N-(A+B)+1}{\big((A+1)+1\big)(1+N+2)} + \frac{N-(A+C)+3}{\big((A+C)+1\big)(1+N+2)}]$$

Donde

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

Por lo tanto, su intervalo de confianza estará dado por

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

(23)

De acuerdo con los criterios de decisión manejados por la Agencia Europea de medicamentos (EMA) se definió como posible señal si el valor del componente de Información (IC) se encuentra por fuera del intervalo de confianza del mismo.

Este método es usado por el centro internacional de Upssala ha puesto en marcha un sistema automatizado para detectar nuevas señales mediante el método Bayesiano teniendo en cuenta que bajo este método, un aumento del riesgo estimado a partir de las notificaciones espontaneas en comparación con otras alternativas de tratamiento puede generar una alerta (34).

En un estudio realizado en el 2001 cuyo objetivo era realizar una “comparación de medidas de desproporcionalidad para la detección de señales en sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos” concluyó que la heterogeneidad de los datos recogidos en bases de datos de sistemas de notificación espontánea y la variedad de sesgos que influyen en los datos (como la subnotificación) probablemente influirán más en el potencial de detección de señal que las pequeñas diferencias de comportamiento entre las medidas detectadas en este estudio. Si bien afirman que no existe un método ideal o "patrón oro", cada método tiene sus propias ventajas y desventajas en cuanto a la aplicabilidad en diferentes situaciones y posibilidades de implementación. Dado que la detección cuantitativa de señales no puede tener en cuenta aspectos clínicos, consideran que siempre es necesaria una revisión completa de los casos que se detecten como posible señal.

En el mismo estudio se menciona que un número limitado de informes puede ser suficientes para detectar una posible señal, lo anterior basados en el ejercicio realizado con la base de datos de la Fundación de Farmacovigilancia de los Países Bajos, Lareb, en donde los informes recolectados involucraron un total de 39.790 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que se relacionaron con 17.330 combinaciones diferentes entre un fármaco y una presunta reacción. El número de combinaciones con uno, dos, tres y cuatro o más informes fue 11.856, 2.455, 1.072 y 1.947, respectivamente. El número promedio de informes por combinación fue de 2,3. Así mismo

establecieron que cuando se presentaron cuatro o más informes por combinación, no se encontraron diferencias claras entre el uso de las diversas metodologías o parámetros estadísticos, sin embargo encontraron que cuando las notificaciones se encuentran por debajo de 4 el método bayesiano es más sensible" (35)

Los anteriores análisis estadísticos se realizaron en una tabla de el programa Microsoft Office, Excel versión 2013 donde se aplicaron los tres parámetros previamente descritos para cada una de las asociaciones fármaco - reacción adversa, la cual se relaciona en el anexo 2.

El Instructivo Gestión de señales en Farmacovigilancia del INVIMA determino que una vez evaluados los criterios de decisión del punto anterior, se procede 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)

Sin embargo, teniendo en cuenta que en varias agencias de referencias como FDA, la detección de señales se basa en resultados de un solo criterio, se va a continuar el proceso de generación de señales si se genera una potencial señal por cualquiera de los métodos.

B. Validación de la señal

Para la validación de la señal se revisaron los reportes que generaron la posible señal con el fin de verificar los siguientes aspectos:

a) Relevancia clínica, incluyendo por ejemplo:

- Fuerza de la evidencia de la asociación causal entre fármaco y RAM (por ejemplo, números de notificaciones, nivel de exposición en la población, asociación temporal, mecanismos plausibles, retirada/re-exposición, explicaciones alternativas)
- Severidad o intensidad (*severity)* de la RAM
- Novedad de la RAM (por ejemplo, RAM nuevas y graves)

- Interacciones fármaco-fármaco
- RAM en poblaciones especiales (por ejemplo grupos pediátricos, ancianos, con morbilidad hepática o renal determinadas).

b) Conocimiento previo:
- La RAM ya se encuentra en la ficha técnica del medicamento o en prospecto de información para el paciente (PIP)
- Si la asociación ya ha sido motivo de una acción reguladora.

c) Disponibilidad de otras fuentes relevantes de información que proporcionan un conjunto importante de datos sobre la misma asociación fármaco-RAM:
- Hallazgos en publicaciones describiendo casos similares
- Hallazgos experimentales o mecanismos biológicos
- Barrido en bases de datos con gran cantidad de información.

C. Análisis y priorización de la señal

Para el análisis y priorización de la posible señal se revisaron los siguientes factores:
- El impacto en los pacientes según su severidad, reversibilidad, prevención potencial, y resultado clínico de la asociación fármaco-RAM
- Las consecuencias en la enfermedad por la interrupción del tratamiento y otras opciones de tratamientos disponibles.
- Contexto clínico (p.ej., si la asociación indica un síndrome clínico que puede incluir otras reacciones).
- El impacto en Salud Pública, incluyendo el volumen de utilización del medicamento en la población general y en poblaciones especiales (ej. mujeres embarazadas, niños o en ancianos) y los perfiles de utilización del medicamento (ej. uso *off-label* o mal uso). El impacto en Salud Pública puede incluir una estimación del número de pacientes que pueden estar afectados por la RAM, y este número debe considerarse en relación con el tamaño de la población general, la población con la enfermedad diana y la población tratada.
- El aumento de la frecuencia o de la severidad de una RAM ya conocida.
- La novedad de la sospecha de RAM, p.ej., cuando una sospecha de RAM no conocida sucede al poco tiempo de comercializarse un nuevo medicamento.

- Si se encuentra todavía en evaluación una solicitud de registro de autorización de comercialización de una nueva sustancia activa.

D. Evaluación de la señal

Para la evaluación se tuvo en cuenta:

- Revisión de otras agencias de referencia
- Comunicación y retroalimentación.

E. Recomendaciones para actuar

Una vez reunida la información se prosiguió a la clasificación de la posible señal con el fin de establecer las recomendaciones pertinentes, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

a) 'Fuerte': se puede valorar si la señal es 'intensa' si las respuestas a las siguientes preguntas son afirmativas: ¿Hay muchos casos? o ¿Hay buenas descripciones de los casos? o ¿Hay buenas pruebas de causalidad?

b) 'Nueva': se puede definir una señal como 'nueva' si se refiere a 'algo nuevo', si las respuestas a estas cuestiones son afirmativas: ¿Las RAM son inesperadas o no referenciadas en la ficha técnica? o ¿Son cambios de frecuencia de RAM? o ¿Representan cambios de intensidad o severidad de las RAM? o ¿Incluyen nuevos factores de riesgo?

c) 'Importante': puede ser un problema de Salud Pública, cuando las siguientes preguntas se respondan de manera afirmativa: ¿Son las RAM graves, severas o prolongadas? o ¿Cuántos pacientes pueden resultar afectados? o ¿Es un fármaco o una indicación importante?

d) 'Potencialmente prevenible': si valoramos la posibilidad de reducir el riesgo, debemos tener en cuenta las siguientes opciones: ¿Revisando las indicaciones o las dosis? o ¿Añadiendo contraindicaciones? o ¿Reforzando o publicando advertencias (*warnings*)? o ¿Suspensión o revocación de la autorización de comercialización? o ¿Información a los profesionales sanitarios y al público?

F. Intercambio de información

De acuerdo con la información que se obtuvo durante el proceso de generación de una señal se realizó una lista de recomendaciones recomendación para aplicar en este punto (22)

La importancia de llevar a cabo el proceso completo para la generación de una señal es que si bien existen numerosas bases de datos que recogen sospechas de RAM, en un número que se sabe es inferior al que realmente debería ser por la infranotificación, los verdaderos condicionantes para desarrollar herramientas que seleccionen las señales que deben ser estudiadas son la gravedad, la novedad, el impacto en la salud pública, la posibilidad de adoptar medidas preventivas y la probabilidad de que realmente exista una relación causal. (32)

Después de realizar el ejercicio anterior se propusieron algunas oportunidades de mejora con el fin de fomentar el reporte de las reacciones adversas de estos productos y la calidad de los mismos.

3.3. Análisis eventos adversos de acuerdo con su método de obtención

Se analizaron los eventos adversos reportados para estos medicamentos de acuerdo al método de obtención con el fin de identificar posibles diferencias y se revisó en agencias de referencia para verificar si se han presentado diferencias en el comportamiento poscomercialización de estos medicamentos.

4. Capítulo 4: Resultados y discusión

4.1 Identificación y evaluación de eventos adversos reportados en Colombia

Revisada la información disponible en la página web del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, para marzo de 2017 se encontró que se han otorgado un total de 54 registros sanitarios para medicamentos con principio activo factor VIII de los cuales 9 registros ya se encuentran vencidos, es decir, se contaban con 45 productos disponibles en el mercado, de los cuales se encuentran 43 estaban vigentes y 2 en trámite de renovación (Anexo1: Listado de indicaciones de los productos con principio activo FVII aprobados en Colombia)

Estos 45 registros sanitarios corresponden a 17 marcas de diferentes fabricantes, ninguno de ellos nacionales, la mayoría provenientes de Europa (Tabla 4-1 Laboratorios fabricantes de factor VIII para Colombia), como se muestra a continuación:

Fabricantes	País origen	No. de registros
Baxalta Belgium Manufacturing S.A.	Bélgica	3
Baxter A.G.	Estados unidos	2
Bio Products Laboratory Limited	Reino unido	1
Biotest A.G	Alemania	2
CSL Behring GMBH	Alemania/Australia	5
Green Cross Corporation	Corea del sur	3
Grifols Therapeutics INC.	Estados unidos	8
Hameln Pharmaceuticals GMBH	Alemania	2
Human Bio Plazma Manufacturing And Trading Limited Liability Company	Hungría	1
LFB Biomedicaments	Francia	1
Novo Nordisk A/S	Dinamarca	3
Octapharma AB	Suecia	2

Shanghai Raas Blood Products, LTD.	China	2
Swedish Orphan Biovitrum AB-SOBI	Suecia	2
Vetter Pharma Fertigung GMBH & CO. KG	Alemania	4
Wyeth Farma S.A.	España	1
Bayer Health Care LLC	Estados unidos / Alemania	3
Total		**45**

Tabla 4-1: Laboratorios fabricantes de factor VIII para Colombia

Una vez identificados los registros sanitarios, se revisó la base de datos de reportes de eventos adversos reportados al INVIMA, en total se encontraron 53 reportes en el periodo comprendido de 2002 al primer trimestre de 2017 (Tabla 4-2, Total reporte de eventos adversos Factor VIII de coagulación). Para fines de este trabajo se tomaron los reportes de los últimos 5 años, es decir, del primer trimestre de 2012 al primer trimestre de 2017, quedando 38 reportes para analizar. (Tabla 4-3: Número de reportes de eventos adversos del primer trimestre 2012 al primer trimestre 2017):

Año	Reacciones adversas
2007	5
2011	10
2012	20
2013	1
2014	3
2015	2
2016	3
2017*	9
Total	**53**

* Primer trimestre

Tabla 4-2: Total de reportes de eventos adversos Factor VIII de coagulación

Año	Reacciones adversas
2012*	20
2013	1
2014	3
2015	2
2016	3
2017**	9

Total	**38**

* Excluyendo datos del primer trimestre
** Datos primer trimestre

Tabla 4-3: Número de reportes de eventos adversos del primer trimestre 2012 al primer trimestre 2017

La cantidad de reportes que se esperaban en este periodo de 5 años era mucho mayor, ya que se encontraron tan solo 38 reportes para un total de 45 registros sanitarios, ni siquiera se podría relacionar un reporte por cada producto comercializado, lo que no es congruente con el perfil de seguridad descrito en la literatura obtenido de los estudios clínicos realizados previamente para demostrar la seguridad y eficacia. Lo anterior es la primera evidencia de un gran problema del subreporte de eventos adversos en Colombia, se demuestra que no hay un adecuado seguimiento en cuanto a la seguridad y problemas que se puedan presentar con estos productos o si se presentan no se reportan al sistema único nacional de Farmacovigilancia, lo que no permite realizar un análisis adecuado del comportamiento pos comercialización para los medicamentos registrados en nuestro país.

Por otro lado, se evidencia que en los años de 2013 al 2016 no se registraron más de 3 reportes por año por lo que sería interesante analizar o revisar cuales fueron los factores que influyeron en la disminución del reporte o por el contrario cuales fueron los factores que influyeron positivamente en el reporte para los años 2012 y 2017, con el fin de fortalecer estas acciones por parte de los diferentes actores del sistema de salud para incentivar la cultura del reporte en Colombia.

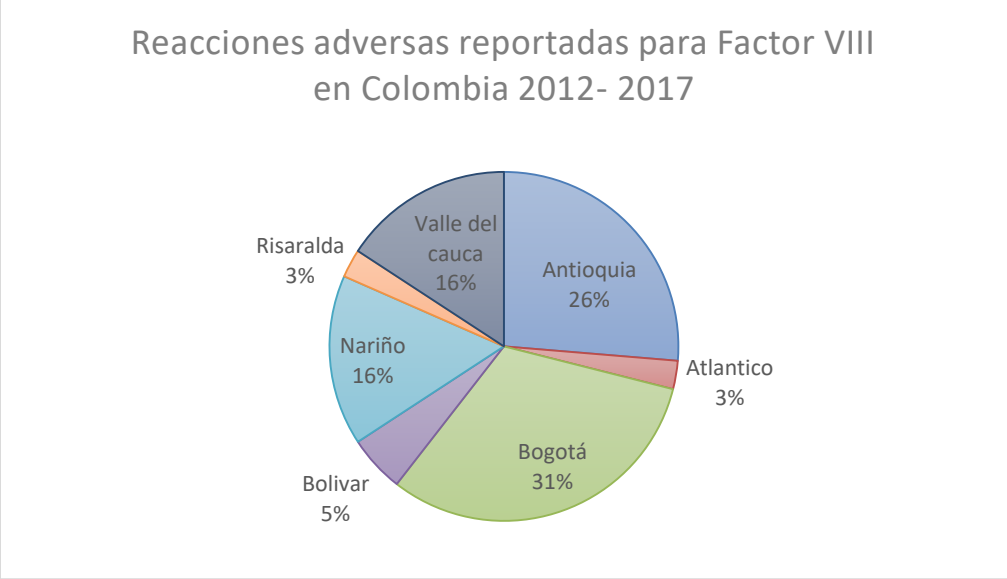
Los 38 reportes de eventos adversos se generaron de diferentes partes del país, obteniendo la mayor cantidad de reportes en Bogotá seguido de Medellín y Cali

Tabla 4-4. Origen reportes reacciones adversas factor VIII de coagulación

Departamento	**Ciudad**	**No. Reacciones adversas**
Antioquia	Medellín	6
	Sabanalarga	3
	La Unión	1
Atlántico	Barranquilla	1

Cundinamarca	Bogotá	12
Bolívar	Cartagena	2
Nariño	Pasto	6
Risaralda	Pereira	1
Valle del Cauca	Cali	6
Total		**38**

Figura 4-1: Reacciones adversas reportadas para Factor VIII en Colombia 2012-2017

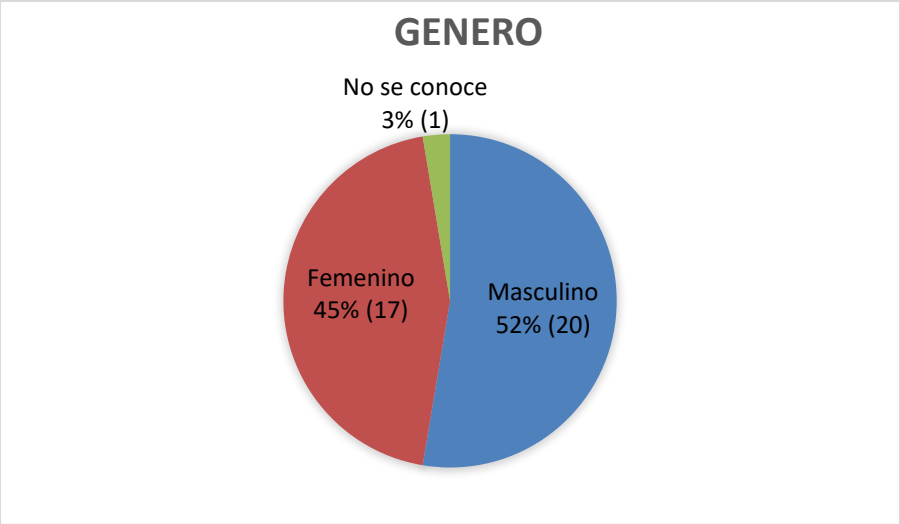


Si bien es evidente el subreporte en todas las regiones de Colombia en las regiones menos centralizadas este reporte es mucho menos frecuente, por lo que en la estrategias que se generen por parte de las autoridades sanitarias para incentivar el reporte de eventos adversos se debe hacer especial énfasis en estas zonas del donde pues haber un desconocimiento mayor del tema.

Por otro lado dentro de este trabajo de investigación no es posible realizar una correlación entre estos datos y la información epidemiológica de la enfermedad en Colombia ya que se requieren de datos de seguimiento periódicos tanto de los pacientes diagnosticados con hemofilia A y sus esquemas de tratamiento así como del estado de la comercialización para los productos con registro vigente.

En cuanto al género de las personas en las que se presentaron los 38 reportes de sospechas de eventos adversos, la distribución fue la siguiente:

Figura 4-2. Género en el que se presentaron las sospechas de reacciones adversas



De la totalidad de los reportes un 45% se presentó en mujeres y un 52% en hombres lo cual no es congruente con lo esperado de acuerdo a los datos reportados por el Ministerio de Salud y Protección Social, en donde se relaciona que en Colombia hay 1040 hombres con déficit congénito de FVIII, lo que representa el 93.11 % del total de pacientes con hemofilia y 77 mujeres con esta enfermedad, lo que representa un 6,89 % del total de estos pacientes. (6) Sin embargo, siendo la prevalencia tan baja en las mujeres casi la mitad de los reportes provienen de este género, es decir, un 45 % de los reportes se generaron únicamente del 6,89 % de la población susceptible a utilizar Factor VIII de coagulación.

Con el fin de verificar y relacionar los eventos adversos con los diferentes productos comercializados en el país se encontró que de los 38 reportes de sospechas de eventos adversos estos se generaron únicamente para 6 marcas de las 17 comercializadas en el país:

Tabla 4-5. Eventos adversos reportados por laboratorio

Laboratorio	No. reportes
Laboratorio A	18
Laboratorio B	6

Laboratorio C	4
Laboratorio D	1
Laboratorio E	2
Laboratorio F	1
Otros	6
Total	**38**

Lo anterior quiere decir que 11 laboratorios titulares de estos medicamentos en Colombia no han notificado a la base nacional de eventos adversos del INVIMA en un periodo de 5 años, lo que nos ratifica el problema de subreporte planteado previamente y esta información no permite evidenciar si se está o no realizando un seguimiento pos comercialización de estos productos, solo algunos de ellos realizan reportes de sospechas de eventos adversos sin que estos muy probablemente reflejen la realidad en cuanto al uso y seguridad de estos productos.

Tampoco podemos suponer o interpretar la tabla anterior como que, dado que el producto del laboratorio A tiene un mayor número de reportes de eventos adversos, este tenga mayores problemas de seguridad con respecto al resto de los productos comercializados.

Adicionalmente, se analizaron cada uno de los reportes para clasificarlos de acuerdo a su causalidad y severidad, de acuerdo a lo descrito en la metodología, obteniendo la siguiente tabla:

AÑO	RAM	Severidad	Causalidad
2012	Vomito	No serio	Posible
2012	Cefalea agravada	Serio	Probable
2012	Rash prurito	Serio	Probable
2012	Visión borrosa	Serio	Probable
2012	Disnea	Serio	Probable
2012	Disnea	Serio	Posible
2012	Debilidad muscular	No serio	Probable
2012	Cianosis	No serio	Probable
2012	Torax, dolor	No serio	Posible
2012	Nauseas	No serio	Posible
2012	Mareo	No serio	Posible
2012	Cefalea	No serio	Posible
2012	Rash prurito	No serio	Posible
2012	Cefalea	No serio	Probable

2012	Visión borrosa	No serio	Probable
2012	Respiracion, dificultad	Serio	Probable
2012	Urticaria	Serio	Probable
2012	Edema palpebral	Serio	Probable
2012	Cianosis	Serio	Probable
2012	Disnea	Serio	Probable
2013	Urticaria	No serio	Posible
2014	Colecistitis	Serio	Posible
2014	Colelitiasis	Serio	Posible
2014	Abdomen, dolor	Serio	Posible
2015	Retroesternal, dolor	No serio	Posible
2015	Solución reconstituida turbia	No serio	Improbable
2016	Diarrea	Serio	Posible
2016	Error de medicación	No serio	No clasificada
2016	Respuesta terapéutica disminuida	Serio	Posible
2017	Mareo, empeoramiento	No serio	Posible
2017	Empeoramiento de las palpitaciones	No serio	Posible
2017	Hipotensión	Serio	Posible
2017	Cefalea	Serio	Posible
2017	Temblor	Serio	Posible
2017	Disnea	Serio	Posible
2017	Palidez	Serio	Posible
2017	Rigidez articular	Serio	Posible
2017	Alergia, empeoramiento	No serio	Posible

Tabla 4-6: Clasificación de reacciones adversas por severidad y causalidad

Ahora bien para entrar a analizar los reportes de eventos adversos se clasificaron de acuerdo al sistema que afectaron, encontramos lo siguiente:

Tabla 4-7: Clasificación por sistema eventos adversos reportados para factor VIII

SISTEMA	**RAM**	**No. RAM**
Alteraciones del sistema gastrointestinal	Vómitos	1
	Dolor abdomen	1

	Nauseas	1
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	Mareo	2
	Dolor de cabeza	4
	Temblor	1
Alteraciones de la piel y anexos	Rash	3
	Urticaria	2
Alteraciones de la visión	Visión borrosa	2
Alteraciones del sistema músculo-esquelético	Debilidad muscular	1
	Rigidez articular	1
Alteraciones cardiovasculares generales	Cianosis	2
	Hipotensión	1
Alteraciones del sistema respiratorio	Disnea	4
	Saturación disminuida	1
Alteraciones generales	Dolor tórax	1
	Dolor retro esternal	1
Alteraciones del sistema urinario	Edema palpebral	1
Alteraciones del sistema hepato-biliar	Colecistitis	1
	Colelitiasis	1
Trastornos de la frecuencia y ritmo cardiaco	Empeoramiento de las palpitaciones	1
Trastornos generales de todo el organismo	Respuesta terapéutica disminuida	1
	Palidez	1
Vocablos secundarios: Eventos	Error de medicación	1
	Solución reconstituida turbia	1
Sin Información	Sin Información	1
TOTAL		**38**

De los 26 tipos de eventos adversos que se presentaron con los productos con Factor VIII de coagulación, se identificaron como los más frecuentes dolor de cabeza y disnea con 4 reportes, seguida de rash con 3 reportes, en las reacciones de cianosis, visión borrosa, urticaria y mareo, se reportaron 2 casos para cada una. Esta información se comparó con lo reportado en Micromedex y se obtuvo lo siguiente:

SISTEMA	RAM	Número de reportes	Frecuencia reportada literatura
	Vómito	1	7%

Alteraciones del sistema gastrointestinal	Dolor abdomen	1	2.1 %
	Nauseas	1	6 - 13 %
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	Mareo	2	3.5 %
	Dolor de cabeza	4	3.5 - 29.3 %
	Temblor	1	0.4 %
Alteraciones de la piel y anexos	Rash	3	0.4 - 2.6 %
	Urticaria	2	0.5 - 16 %
Alteraciones de la visión	Visión borrosa	2	16%
Alteraciones del sistema músculo-esquelético	Debilidad muscular	1	0.9%
	Rigidez articular	1	0.4 %
Alteraciones cardiovasculares generales	Cianosis	2	Se han reportado casos poscomercialización
	Hipotensión	1	0.4%
Alteraciones del sistema respiratorio	Disnea	4	4,17 - 20 %
	Saturación disminuida	1	Se han reportado casos poscomercialización
Alteraciones generales	Dolor tórax	1	0.4 %
	Dolor retro esternal	1	0.4%
Alteraciones del sistema urinario	Edema palpebral	1	6%
Alteraciones del sistema hepato-biliar	Colecistitis	1	Se han reportado casos poscomercialización
	Colelitiasis	1	Se han reportado casos poscomercialización
Trastornos de la frecuencia y ritmo cardiaco	Empeoramiento de las palpitaciones	1	Se han reportado casos poscomercialización

Tabla 4-8: Reacciones adversas esperadas para Factor VIII de coagulación

De acuerdo con lo reportado con Micromedex la disnea es una reacción adversa esperada para los productos con factor VIII de coagulación con una incidencia del 4.17 % – 20 % dependiendo del tipo y método de obtención del producto. Para el dolor de cabeza se reporta una incidencia para los productos derivados de plasma del 0.8% y para los

recombinantes puede variar del 3.5 % - 13%. El rash también se reporta como una reacción adversa esperada con una incidencia de 1.6 % para los productos de Factor VIII derivados del plasma y de 0.4% – 2.6% para la productos recombinantes. El resto de reacciones adversas que se reportaron se verificaron y todas hacen parte de las reacciones adversas esperadas para estos productos. (24)

4.2. Generación de señales

Para la generación de señales se siguieron los pasos descritos en la metodología así:

A. Detección de señales

Para la detección de potenciales señales se tomaron todos los reportes de eventos adversos de los medicamentos de factores de coagulación en el periodo de marzo de 2012 a marzo de 2017 obteniendo la siguiente información:

Tabla 4-9: Número de eventos adversos para todos los factores de coagulación

Producto	No. RAM
COAGULACION FACTOR VII	2
COAGULACION FACTOR XIII	4
COAGULACION FACTORES IX II. VII Y X EN COMBINACION	1
COAGULACION FACTORES VIII	38
FACTOR DE COAGULACION VIIA RECOMBINANTE	3
FACTOR DE VON WILLEBRAND	5
COAGULACION FACTOR IX	1
Total general	**54**

Tabla 4-10: Eventos adversos presentados para todos los factores de coagulación

Evento adverso	Número
ANGINA PECTORIS	1
CIANOSIS	2
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA	1

COLECISTITIS	1
COLELITIASIS	1
DISPNEA	5
DOLOR	1
EDEMA	1
HEMORRAGIA DE RECTO	1
MEDICINA INEFECTIVA	4
RASH	1
REACCION ALERGICA	4
URTICARIA	2
VISION ANORMAL	2
VOMITO	1
DOLOR DE CABEZA	4
RASH	2
DEBILIDAD DE MUSCULOS	1
DOLOR DE PECHO	1
NAUSEA	1
MAREOS	2
DOLOR ABDOMINAL	1
SOLUCION RECONSTITUIDA TURBIA	1
ANEMIA	1
HEMORRAGIA VAGINAL	1
ERROR EN LA MEDICACION	4
REACCION ANAFILACTICA	1
PALPITACION	1
HIPOTENSION	1
TEMBLOR	1
PALIDEZ	1
ARTROPATIA	1
Total general	**54**

A partir de estos datos se construyó la tabla de contingencia 2 X 2 descrita en la metodología así:

	RAM (Ej: Disnea)	**Todas RAM**

Factor VIII coagulación	4	38
Factores de coagulación	5	54

Tabla 4-11: Tabla 2X2 para detección de señales Factor VIII

El **valor de A** indica el número de casos individuales del evento adverso (ej: disnea) con factores VIII de coagulación = 4
El **valor de B** indica el número de los otros eventos adversos en relación con el factor VIII de coagulación = 38
El **valor de C** indica el número de casos individuales con el evento adverso (ej: disnea) en relación con todos los factores de coagulación = 5
El **valor de D** indica los otros eventos adversos de todos los factores de coagulación = 54

Con los datos anteriores se realizó un archivo en Excel, en el que se incluyeron las fórmulas de los parámetros estadísticos de PRR, CHI2 y método bayesiano para cada una de las reacciones adversas reportadas para Factor VIII (Anexo 2), obteniendo los siguientes resultados

Tabla 4-12. Resultado de generación de posibles señales por los métodos PRR, CHI2 y Bayesiano con factor VIII de coagulación en Colombia

Evento Adverso	PRR	CHI 2	Señalizado Bayesiano
Cianosis	0	0	0
Colecistitis	0	0	0
Colelitiasis	0	0	0
Disnea	0	0	1
Dolor	0	0	0
Edema	0	0	0
Medicina inefectiva	0	0	0
Reacción alérgica	0	0	0
Urticaria	0	0	0
Visión anormal	0	0	0
Vomito	0	0	0
Dolor de cabeza	0	0	0

Rash	0	0	0
Debilidad de músculos	0	0	0
Dolor de pecho	0	0	0
Nauseas	0	0	0
Mareos	0	0	0
Dolor abdominal	0	0	0
Solución reconstituida turbia	0	0	0
Sin Información	0	0	0
Error en la medicación	0	0	0
Palpitación	0	0	0
Hipotensión	0	0	0
Temblor	0	0	0
Palidez	0	0	0
Artropatia	0	0	0

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

Para los 26 tipos de eventos adversos identificados en Colombia para los medicamentos en estudio, en el periodo previamente mencionado, por los métodos estadísticos PRR, CHI2 y bayesiano, solo se detectó una posible señal para disnea por uno de los métodos, de acuerdo al procedimiento establecido en el INVIMA, este resultado no sería considerado como una posible señal, sin embargo, teniendo en cuenta que en otras agencias de referencia como la FDA utilizan un único método de detección, se continuó con la validación y análisis de la posible señal.

B. Validación de la señal

Para disnea se continuó con la validación de la información para la señal, en donde se encontró que los casos reportados fueron 4, para estos se determinó la severidad y la causalidad de acuerdo con lo descrito en la metodología:

Año	Origen	Edad (años)	Sexo	Fabricante	Seriedad	Causalidad	Estado Salida
2012	BOGOTA D.C.	0	Masculino	Desconocida	SERIO	Probable	Desconocido
2012	BOGOTA D.C.	45	Masculino	Laboratorio F	SERIO	Posible	Recuperado/Resuelto
2012	BOLIVAR	14	Femenino	Laboratorio E	SERIO	Probable	Recuperado/Resuelto
2017	NARIÑO	15	Femenino	Laboratorio B	SERIA	Posible	Recuperado / Resuelto

Tabla 4-13. Descripción de los reportes de eventos adversos con disnea

Los cuatro casos descritos tienen una severidad seria, lo que implica que tuvo un impacto relevante en el paciente, sin embargo solo dos de ellos se pudieron clasificar como probables de acuerdo a su causalidad. De acuerdo con el documento de Señales en farmacovigilancia de M. Madurga y G Jimenez de la Red PARF si se aplica la evaluación de causalidad de la OMS, las señales más fuertes consistirán en varias notificaciones con una relación “definitiva” o “probable”. Una señal debe ser identificada posiblemente desde una notificación “definitiva”. Si no hay notificaciones “ciertas/definitivas”, por lo menos serían necesarias tres notificaciones “probables” para una señal. Las primeras notificaciones con una relación “definitiva” o “probable” se llaman “casos índice”. Los casos con una relación “posible” pueden sólo proporcionar evidencia de respaldo. Un grupo de muertes no esperadas, codificadas como “posible” constituye una excepción a esta regla especial, y necesitarán ser evaluadas seriamente. Si bien esta premisa descartaría la disnea como una señal consideramos que puede tener la relevancia clínica suficiente para continuar con el proceso de evaluación.

Por otro lado de los cuatro casos descritos, dos se presentaron con productos recombinantes, uno para un producto derivado de plasma y del otro no se cuenta con información del producto utilizado. Así mismo, se evidencia que para tres de los cuatro casos reportados de disnea, el episodio fue resulto y los pacientes se recuperaron del evento.

Teniendo en cuenta que 3 de los 4 reportes se generaron en 2012 es importante generar un procedimiento de detección de señales sistemático y continuó por parte de la agencia sanitaria que permita tomar medidas a tiempo con respecto a las posibles señales que se generen.

Para los medicamentos con Factor VIII de origen recombinante de diferentes tipos se encuentra descrito en la información disponible la disnea como una reacción adversa de hipersensibilidad con una incidencia de alrededor 0.4 %, y se ha reportado la aparición de este evento adverso para estos medicamentos durante el seguimiento pos comercialización (29,30,31).

Por último, revisado el perfil de seguridad en Micromedex y en las fichas técnicas de estos medicamentos, la disnea es una reacción adversa esperada pero que no representa complicaciones graves para los pacientes. (25)

No se encontraron publicaciones adicionales en donde se relacione disnea con factor VIII de coagulación.

C. Análisis y priorización de la señal

Dentro del análisis y priorización de la señal se encontró lo siguiente:

- En la base de datos de reportes de INVIMA no se cuenta con información en cuanto a las consecuencias sobre el tratamiento y solo se puede determinar que para 3 de los casos el estado de salida fue resuelto/recuperado por lo que no se afectó el balance riesgo/beneficio del paciente
- Para hacer un adecuado proceso de priorización es importante contar con una mayor cantidad de datos que permitan determinar con certeza las condiciones en las que se presentaron cada una de las reacciones adversas, las otras patologías que presenta cada paciente, medicamentos concomitantes, campos que deben ser obligatorios para el reportante.
- En cuanto al impacto en salud pública dado que la prevalencia de la hemofilia no es alta, son pacientes a los q se les puede hacer un seguimiento más estrecho por parte de las diferentes asociaciones de hemofílicos en el país
- Como partimos de un evidente subreporte en general para todas las reacciones adversas que se pudieron presentar con estos medicamentos durante su comercialización no se puede determinar si hay un aumento en la frecuencia de aparición de disnea con factor VIII.
- A la fecha se encuentra en curso varias solicitudes de factores VIII de coagulación para registro sanitario nuevo y las renovaciones de los que se encuentran comercializados, proceso que podría ser oportuno para solicitarles a los laboratorios titulares información adicional de sus productos para esta reacción adversa.

D. Evaluación de la señal

Para recolectar información adicional se consultaron las agencias de referencia de la región para identificar si se habían emitido alertas o algún tipo de acción regulatoria con respecto a la presentación de disnea para productos con factor VIII de coagulación, a la fecha no se ha publicado información al respecto.

También se consultó con expertos de las agencias de Cofepris- México y del INSP de Chile si se encontraba en curso algún proceso de generación de señal para productos con factor VIII de coagulación para lo que nos indicaron que para mayo de 2017 no se han iniciado procesos para estos medicamentos.

E. Recomendaciones para actuar

Una vez reunida la información y conformada una posible señal se puede intentar evaluarla teniendo en cuenta ciertos aspectos que se describen a continuación, para poder sugerir las acciones a llevar a cabo.

De acuerdo a lo propuesta por la guía para la Red PARF de Señales en Farmacovigilancia, este ejercicio se podría clasificar como una señal: Potencialmente prevenible.

> 'Potencialmente prevenible': si valoramos la posibilidad de reducir el riesgo, debemos tener en cuenta las siguientes opciones: ¿Revisando las indicaciones o las dosis? o ¿Añadiendo contraindicaciones? o ¿Reforzando o publicando advertencias (*warnings*)? o ¿Suspensión o revocación de la autorización de comercialización? o ¿Información a los profesionales sanitarios y al público?"

F. Intercambio de información

Sería de gran importancia poder conocer como ha sido el comportamiento de los medicamentos con factores VIII de coagulación en los países de la región, en especial lo relacionado con la aparición de disnea durante el tratamiento.

Así mimos los resultados de esta tesis serán socializados con el INVIMA con el fin de proponer estrategias como solicitar a los titulares de los registros sanitarios información adicional sobre la aparición de disnea durante su comercialización con el fin de complementar lo trabajado en la tesis para generar información para usuarios y profesionales de la salud.

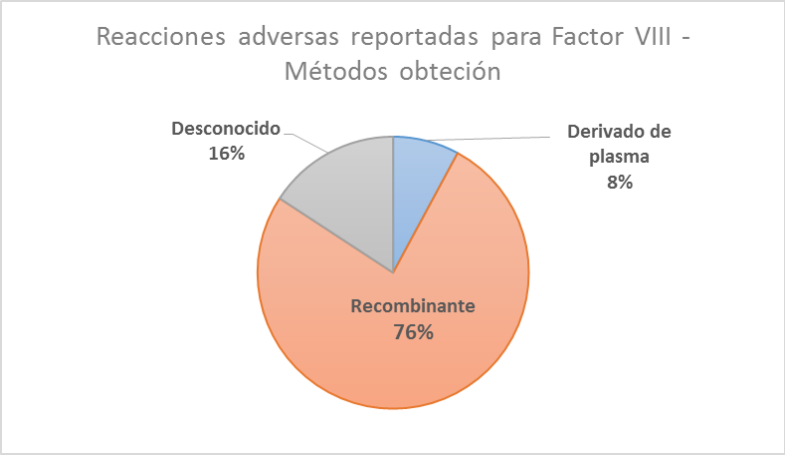
4.3. Análisis eventos adversos de acuerdo con su método de obtención

De los 45 registros sanitarios vigentes en Colombia, 25 contienen factor VIII obtenido directamente del plasma (en adelante denominados derivados de plasma) y 20 registros sanitarios contienen factor VIII obtenido por tecnología de ADN recombinante. A continuación se realizó la verificación de los eventos adversos que se notificaron de acuerdo a si eran Factores VIII derivados de plasma u obtenidos por tecnología recombinante, encontrando que de los 38 reportes, 29 correspondían a los productos obtenidos por tecnología recombinante.

Tabla 4-14. Eventos Adversos reportados de acuerdo al método de obtención de los productos

Métodos de obtención	**No. reportes**
Derivado de plasma	3
Recombinante	29
Desconocido	6
Total	**38**

Figura 4-3: Eventos Adversos reportados de acuerdo al método de obtención de los productos



Si bien se evidencia un mayor número de reportes para los factores obtenidos por tecnología recombinante, estos datos no nos permiten deducir que el perfil de seguridad es más crítico que para los medicamentos derivados de plasma, dado el evidente

subreporte en este grupo de productos, es decir, pensar que solo se presentaron 3 eventos adversos para 25 registros sanitarios de medicamentos derivados de plasma en 5 años de comercialización, se aleja bastante de un perfil real de seguridad para cualquier medicamento.

A nivel mundial se han generado dudas sobre el perfil de seguridad de los productos con principio activo Factor FVIII a raíz de una publicación del 26 de mayo de 2016 en el New England Journal of Medicine, de un estudio aleatorizado que se realizó con diferentes productos con este principio activo, con el fin de evaluar la aparición de anticuerpos neutralizantes en pacientes con hemofilia A; en este estudio se encontró "que los pacientes previamente no tratados (PUP) tuvieron una incidencia significativamente mayor de inhibidores cuando se tratan con factor VIII recombinante (rFVIII) que los tratados con el factor VIII derivado de plasma (pdFVIII) que contiene factor de von Willebrand (VWF)." (3)

Actualmente y pese al amplio recorrido de comercialización de los productos con principio activo factor VIII y la variedad de los mismos, la producción de inhibidores sigue siendo un reto en el tratamiento de los pacientes con hemofilia A, tanto para los derivados de plasma y como para los recombinantes. Estos inhibidores son producidos por el cuerpo como una reacción en algunos pacientes a los medicamentos con factor VIII, particularmente en aquellos que inician el tratamiento por primera vez, y puede bloquear su efecto terapéutico, causando la pérdida de control de la hemorragia.

Teniendo en cuenta lo anterior en julio de 2016, la Agencia Europea de Medicamentos - EMA inició la revisión de todos los medicamentos con principio activo factor VIII con el fin de evaluar el riesgo de desarrollar inhibidores de proteínas en pacientes que inician el tratamiento, aún no se cuenta con los resultados de esta revisión. (26)

Previo a este procedimiento la EMA había solicitado la revisión de dos productos recombinantes de factor VIII de coagulación, denominados de segunda generación, Esta revisión se generó por los resultados de otro estudio en niños con hemofilia A no tratados previamente que recibieron diferentes productos de factor VIII y de datos obtenidos del Sistema Europeo de Vigilancia de Seguridad de Hemofilia (EUHASS- por sus siglas en

inglés) (27). En este estudio, denominado RODIN, un tercio de todos los niños generaron inhibidores del factor VIII y los que recibieron los productos de origen recombinante denominados de segunda generación de longitud completa, eran más propensos a desarrollar anticuerpos que los que recibieron una tercera generación de productos recombinantes.(28)

Después de una revisión en conjunto de los datos disponibles para ese entonces se determinó que estos productos no se asociaban con un mayor riesgo de generación de inhibidores, sin embargo, se solicitó modificar la información farmacológica de los productos incluyendo los resultados del estudio mencionado.

Llama la atención que siendo la aparición de inhibidores neutralizantes un problema frecuente, con grandes complicaciones en el tratamiento, conocido y altamente documentado que ninguno de los reportes identificados esté relacionado con la aparición de los mismos. Por lo que se considera importante y de gran relevancia, teniendo en cuenta que no es una enfermedad de tan alta incidencia que se haga un seguimiento a estos pacientes con el fin de llevar un registro de las reacciones adversas que se deriven de la presencia de estos inhibidores para tomar las medidas pertinentes.

Por otro lado, para el 16 % de los reportes recolectados no se relacionaba el producto específico con el que se presentó la sospecha de evento adverso, lo que no permite establecer si se presentaron con factores derivados de plasma u obtenidos por tecnología recombinante, contar a futuro con la información completa de los eventos que se reportan es indispensable para llevar a cabo un análisis adecuado ya que los perfiles de seguridad descritos para estos medicamentos varían, en lo relacionado con el tipo y la incidencia de las reacciones adversas de acuerdo a su método de obtención. (27)

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

El número de eventos adversos reportados en el periodo de marzo de 2012 a marzo de 2017 es muy bajo para el número de medicamentos comercializados en Colombia que contienen como principio activo factor VIII de coagulación y no se relaciona con el perfil de seguridad reportado en la literatura disponible. Lo anterior evidencia el subreporte de eventos adversos en Colombia.

Todas las reacciones adversas notificadas al sistema nacional de farmacovigilancia del INVIMA para factor VIII de coagulación se encuentran descritas en la literatura.

Para los 26 tipos de eventos adversos identificados se aplicaron los parámetros estadísticos PRR, CHI2 y bayesiano para la detección de posibles señales, dando positivo para disnea por método bayesiano por lo que se continuó con el proceso de generación de señales.

Tras realizar el proceso completo de generación de señales se identificó la disnea como una señal potencialmente prevenible para los medicamentos con factor VIII de coagulación, ya que si bien no cuenta con la información suficiente para ser priorizada si tiene una relevancia clínica considerable y debería tenerse en cuenta por pacientes y profesionales de la salud.

Dentro de las reportes de eventos adversos en Colombia se encontró que el 79% provenían de factores VIII recombinantes comparado con un 8% de los derivados de plasma, sin embargo teniendo en cuenta que partimos de una premisa de un evidente subreporte estos datos no son concluyentes y menos aún, sin tener información de su consumo. Por otro lado, a nivel internacional se han generado

algunas dudas con la seguridad de los productos que contienen factor VIII de coagulación de origen recombinante en lo relacionado con la mayor aparición de inhibidores en los pacientes que inician su tratamiento con estos productos y se sugiere hacer un seguimiento por parte de la agencia sanitaria al proceso de revisión y un posterior análisis de resultados de la misma, con el fin de acoger de ser el caso las sugerencias generadas, ya que siendo un problema frecuente y altamente documentado no se cuenta con información al respecto en Colombia.

Analizada la información recolectada desde diferentes perspectivas muestra el evidente subreporte en Colombia, lo anterior no permite conocer o verificar adecuadamente como ha sido el comportamiento pos comercialización en cuanto a seguridad y eficacia de estos medicamentos. Teniendo en cuenta la relevancia de contar con información suficiente que permita realizar los análisis planteados en esta tesis, es fundamental que desde la agencia regulatoria y los diferentes actores del sistema de salud se fomente la cultura del reporte de eventos adversos y que se exija que sean de una calidad adecuada, con el diligenciamiento mínimo de datos que resultan claves para el análisis de la información.

.

5.2 Recomendaciones

Es necesario establecer medidas que fomenten el reporte en Colombia en los diferentes actores del sistema de salud, instituciones prestadoras de salud, titulares de los registros sanitarios en Colombia, profesional de la salud y paciente, entre otros, que permitan una recolección adecuada de reportes de eventos adversos, con énfasis en reportar todos los problemas que se presenten con la administración de un medicamento, no solo reacciones adversas no esperadas, para contar con una base de datos robusta que permita llevar a cabo el proceso de generación de señales con datos más cercanos a la realidad. Estas medidas deben estar respaldadas por normas y procesos sancionatorios para llevar a cabo un control y posibles sanciones a quienes no reporten.

Dada la exigencia de los planes de gestión de riesgo (PGR) de acuerdo al decreto 1782 de 2014, el cual entro en vigencia en agosto de este año, para todos los medicamentos biológicos que soliciten un registro sanitario nuevo o su renovación, en donde se espera

se haga un seguimiento pos comercialización por parte de los titulares, es importante que la agencia sanitaria de acuerdo al riesgo realice un seguimiento periódico de los mismos con el fin de verificar que se está cumpliendo con lo propuesto en el PGR y que esta información coincida con lo reportado en su base de datos.

INVIMA, como agencia sanitaria debe continuar fortaleciendo el procedimiento establecido para la generación de señales con el fin de continuar generando información de seguridad relevante basada en información local. Igualmente es necesario identificar estrategias para realizar actividades de farmacovigilancia activa para el medicamento Factor VIII por parte de los prestadores de salud y así tener un perfil más real de los eventos adversos con estos medicamentos.

Es de relevancia incluir en las visitas de auditoria del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos INVIMA la inclusión del cumplimiento de indicadores de resultado y de impacto de las actividades de farmacovigilancia por parte de los auditados.

A. Anexo A: Listado de indicaciones de los productos con principio activo FVII aprobados en Colombia

Nombre	Titular	Composición	Indicación
KOATE MR	Grifols Therapeutics INC.	Factor de coagulación factor VIII	Tratamiento de la hemofilia en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII (tratamiento de la hemofilia A).
HAEMATE P. 500 U.I.	CSL Behring GMBH	Factor VIII de coagulación del plasma humano + Factor Von Willebrand humano	Profilaxis y tratamientos de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) deficiencia del factor VIII, tratamiento de pacientes con anticuerpos contra el factor VIII, profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von Willebrand.
EMOCLOT 1000 U.I.	Kedrion S.P.A.	Factor anti hemofílico humano (factor VIII)	Tratamiento de la hemofilia a. en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.
EMOCLOT 500 U.I	Kedrion S.P.A.	Factor anti hemofílico humano (factor VIII)	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.
FANHDI 500 U.I. FACTOR VIII	Instituto Grifols S.A.	Factor VIII anti hemofílico	Defectos de coagulación clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de Von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.
FANHDI 250 U.I. FACTOR VIII			
HAEMOCTIN SDH 500	Biotest A.G	Factor VIII de coagulación humano	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A

HAEMOCTIN SDH 250			
IMMUNATE® FACTOR VIII DE COAGULACION 250 UI	Baxter A.G.	Factor VIII de coagulación 250 UI / vial y factor de Von Willebrand como contenido promedio 190 UI / vial	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia a) con hemorragia severa. enfermedad de Willebrand's tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)
BERIATE 1000 U.I.	CSL Behring GMBH	Factor VIII de coagulación humano	Tratamiento de la hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII
BERIATE® 500U.I.			
BERIATE 250 U.I.			
KOATE ® D.V.I. 250 UI.	Grifols Therapeutics INC.	Factor VIII de coagulación	Tratamiento de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.
KOATE ® D.V.I 1000UI	Grifols Therapeutics INC.	Factor VIII de coagulación	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). Deficiencia adquirida del factor viii, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.
IMMUNATE 500 UI FACTOR VIII DE COAGULACION	Baxter A.G.	Factor VIII	Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), deficiencia adquirida del factor VIII, profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von willebrand. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)
HEMORAAS 500 I.U.	Rare Antibody Antigen Supply, INC.	Factor VIII de coagulación de sangre, concentrado (humano)	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. Enfermedad de Willebrand´s
HEMORAAS 250 I.U.			
OCTANATE 500 UI.	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges M.B.H	Factor VIII humano	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII). Deficiencia adquirida del factor VIII, Hemofilia con anticuerpos contra

OCTANATE 1000 UI.			el factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida
ADVATE® 1000UI	Baxalta Colombia S.A.S.	Factor VIII recombinante (Octocog alfa)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia tipo A para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Esta preparación no contiene factor de Von Willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de Von Willebrand.
ADVATE® 250 UI			
ADVATE® 500 UI			
ADVATE 2000 UI	Laboratorios Baxter S.A.		Se utiliza en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita de factor VIII) para: - Prevención de hemorragias. Esta preparación no contiene factor Von Willebrand y por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de Von Willebrand - Tratamiento de hemorragias.
ADVATE 1500 UI			
XYNTHA® 250 UI	Pfizer S.A.S.	Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo a (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica). Xyntha® no contiene el factor Von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.
XYNTHA ® 500 UI			
XYNTHA ® 1000 UI			
XYNTHA® 2000 UI			
FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 500 UI	CSL Behring (Australia) PTY LTD	Factor VIII	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.
8Y ® *	Bio Products Laboratory, BPL	Factor VIII de coagulación + factor de Von Willebrand	Para prevenir y controlar la hemorragia en pacientes con hemofilia A o enfermedad de Von Willebrand.

FANHDI® 1500 U.I. FANHDI 1000 U.I. *	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	FACTOR VIII DE COAGULACION	Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A. Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de Von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.
FACTANE ® 500 U.I	LFB Biomedicaments	Factor VIII de coagulación humano	El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII. El tratamiento puede ser seguido por los pacientes que desarrollan una inhibición al factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a una tasa inferior de 5 unidades de bethesda (UB) si la respuesta clínica persiste con un aumento de tasa del factor VIII circulante. El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento del inhibidor por inducción de tolerancia inmune. El factane no contiene el factor Willebrand en cantidad suficiente para ser utilizado solo en la enfermedad de Willebrand.
GREEN VIII LYOPHILIZED® 250UI	Green Cross Corporation	Factor VIII antihemofilico	Para el tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.
GREEN GENE RECOMBINANT	GREEN CROSS CORPORATION	FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE	Tratamiento y profilaxis del sangrado en hemofilia a. el factor viii antihemofílico recombinante no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

GREEN VIII LYOPHILIZED 500 UI	GREEN CROSS CORPORATION	FACTOR VIII DE COAGULACIÓN DE SANGRE HUMANA	Tratamiento de la hemofilia a con suministros de factor viii de coagulación de la sangre
NOVOEIGHT® 250 UI	Novo Nordisk A/S Medical System	Factor VIII Humano De Coagulación (ADNR), Turoctocog Alfa	Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Novoeight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.
NOVOEIGHT® 500UI			
NOVOEIGHT® 1000 UI			
NOVOEIGHT® 1500 UI			
NOVOEIGHT® 2000 UI			
NOVOEIGHT® 3000 UI			

B. Anexo 2: Detección de señales

P.AHOMOLOGACION	VERIFICACION1RAM	Cuenta de VERIFICACION 1RAM	TOTALES		TOTALES RAMS			PRR	CHI 2	I
COAGULACION FACTOR VII	MUERTE	1	1	0	2	1	34	35	1,45493582	0
COAGULACION FACTOR XIII	HEMORRAGIA DE REC	1	1	0	1	0	35	#¡DIV/0!	1,99847822	1
COAGULACION FACTORES IX II. V	DOLOR	1	3	2	3	2	31	5,5	0,44331095	2
COAGULACION FACTORES IX II. V	RASH	1	3	2	3	2	31	5,5	0,44331095	3
COAGULACION FACTORES IX II. V	TAQUICARDIA	1	3	2	2	1	32	11	0,66545768	4
COAGULACION FACTORES VIII	COLECISTITIS	1	7	6	1	0	29	#¡DIV/0!	0,94194845	5
COAGULACION FACTORES VIII	COLELITIASIS	1	7	6	1	0	29	#¡DIV/0!	0,94194845	6
COAGULACION FACTORES VIII	DISPNEA	1	7	6	2	1	28	4,14285714	0,31229917	7
COAGULACION FACTORES VIII	DOLOR	1	7	6	3	2	27	2,07142857	0,11024871	8
COAGULACION FACTORES VIII	EDEMA	1	7	6	2	1	28	4,14285714	0,31229917	9
COAGULACION FACTORES VIII	FIEBRE	1	7	6	2	1	28	4,14285714	0,31229917	10
COAGULACION FACTORES VIII	URTICARIA	1	7	6	2	1	28	4,14285714	0,31229917	11
FACTOR DE COAGULACION VIIA I	ANGINA PECTORIS	1	7	6	1	0	29	#¡DIV/0!	0,94194845	12
FACTOR DE COAGULACION VIIA I	COAGULACION INTR	1	7	6	1	0	29	#¡DIV/0!	0,94194845	13
FACTOR DE COAGULACION VIIA I	DISPNEA	1	7	6	2	1	28	4,14285714	0,31229917	14
FACTOR DE COAGULACION VIIA I	EDEMA	1	7	6	2	1	28	4,14285714	0,31229917	15
FACTOR DE COAGULACION VIIA I	MEDICINA INEFECTIV	1	7	6	1	0	29	#¡DIV/0!	0,94194845	16
FACTOR DE COAGULACION VIIA I	MUERTE	1	7	6	2	1	28	4,14285714	0,31229917	17
FACTOR DE COAGULACION VIIA I	PRURITO	1	7	6	1	0	29	#¡DIV/0!	0,94194845	18
FACTOR DE VON WILLEBRAND	REACCION ALERGICA	3	3	0	4	1	32	33	5,04601571	19
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	CIANOSIS	1	14	13	1	0	22	#¡DIV/0!	0,66638287	20
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	DESORDEN RESPIRAT	1	14	13	1	0	22	#¡DIV/0!	0,66638287	21
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	DISNEA	3	14	11	3	0	22	#¡DIV/0!	2,35526896	22
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	DOLOR	1	14	13	3	2	20	0,78571429	0,01946503	23
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	EPISTAXIS	1	14	13	1	0	22	#¡DIV/0!	0,66638287	24
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	FIEBRE	1	14	13	2	1	21	1,57142857	0,04788732	25
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	RASH	2	14	12	3	1	21	3,14285714	0,48662582	26
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	REACCION ALERGICA	1	14	13	4	3	19	0,52380952	0,17542043	27
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	TAQUICARDIA	1	14	13	2	1	21	1,57142857	0,04788732	28
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	URTICARIA	1	14	13	2	1	21	1,57142857	0,04788732	29
FACTOR VIII INHIBIDOR ACTIVAD	VISION ANORMAL	1	14	13	1	0	22	#¡DIV/0!	0,66638287	30
Total general		**36**					0	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	31

a+c	b+d	a+b	c+d	TOTAL	R	w	limite inferiror	limite superior	ak	PRR	ROR	CHI 2
2	34	1	35	36	0	0	5,07106559	241,566586	0	1	#¡DIV/0!	0
1	35	1	35	36	1	1	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	1	0	#¡DIV/0!	0
3	33	3	33	36	2	2	0,68070999	44,4388956	2	1	1	0
3	33	3	33	36	3	3	0,68070999	44,4388956	3	1	1	0
2	34	3	33	36	4	4	0,89642096	134,981225	4	1	1	0
1	35	7	29	36	5	5	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	5	0	#¡DIV/0!	0
1	35	7	29	36	6	6	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	6	0	#¡DIV/0!	0
2	34	7	29	36	7	7	0,29383687	58,4108639	7	1	1	0
3	33	7	29	36	8	8	0,21742574	19,7346294	8	1	1	0
2	34	7	29	36	9	9	0,29383687	58,4108639	9	1	1	0
2	34	7	29	36	10	10	0,29383687	58,4108639	10	1	1	0
2	34	7	29	36	11	11	0,29383687	58,4108639	11	1	1	0
1	35	7	29	36	12	12	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	12	0	#¡DIV/0!	0
1	35	7	29	36	13	13	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	13	0	#¡DIV/0!	0
2	34	7	29	36	14	14	0,29383687	58,4108639	14	1	1	0
2	34	7	29	36	15	15	0,29383687	58,4108639	15	1	1	0
1	35	7	29	36	16	16	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	16	0	#¡DIV/0!	0
2	34	7	29	36	17	17	0,29383687	58,4108639	17	1	1	0
1	35	7	29	36	18	18	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	18	0	#¡DIV/0!	0
4	32	3	33	36	19	19	4,78953334	227,370794	19	1	#¡DIV/0!	1
1	35	14	22	36	20	20	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	20	0	#¡DIV/0!	0
1	35	14	22	36	21	21	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	21	0	#¡DIV/0!	0
3	33	14	22	36	22	22	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	22	0	#¡DIV/0!	0
3	33	14	22	36	23	23	0,07837585	7,87674969	23	0	0	0
1	35	14	22	36	24	24	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	24	0	#¡DIV/0!	0
2	34	14	22	36	25	25	0,10670809	23,1415236	25	0	0	0
3	33	14	22	36	26	26	0,31350339	31,5069988	26	1	1	0
4	32	14	22	36	27	27	0,06030344	4,54992957	27	0	0	0
2	34	14	22	36	28	28	0,10670809	23,1415236	28	0	0	0
2	34	14	22	36	29	29	0,10670809	23,1415236	29	0	0	0
1	35	14	22	36	30	30	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	30	0	#¡DIV/0!	0
36	0	36	0	36	31	31	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	31	0	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!

Bibliografía

1. Lillicrap D., Key N., Makris M., O'Shaughnessy D. Practical Hemostasis and Thrombosis. 2a ed. USA: Wiley-Blackwell; 2011
2. Situación de la hemofilia en Colombia. Cuenta de Alto Costo – Fondo Colombiano de enfermedades de Alto Costo. 2015. [database on the Internet]. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situaci%C3%B3n_de_la_hemofilia_en_Colombia_2015.pdf
3. Decreto 1782/2014. 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. Ministerio de Salud y Protección Social, (18 de septiembre de 2014)
4. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in Hemophilia A. El New England Journal of Medicine 2016; 374 (21): 2054-64.
5. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Señales en farmacovigilancia para las américas. 2016 [consultado febrero 2017]. Available from: file:///C:/Users/mgomezl/Downloads/senales-farmacovigilancia-10-16.pdf
6. Andrikovics H, Klein I, Bors A, Nemes L, Marosi A, Varadi A, Tordai A. Analysis of large structural changes of the factor VIII gene, involving intron 1 and 22, in severe hemophilia A. Haematologica. 2003;88:778–84
7. Federación Mundial de Hemofilia. c2011 [actualizada mayo 2012; consultado julio 2016]. Disponible en: https://www.wfh.org/es/sslpage.aspx?pid=1384
8. Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015. [database on the Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf

9. CCST CCplST. Hemofilia - Guí terapéutica. In: epidemiología Sgdpdlsy, editor. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad; 2012.
10. Public summary of opinion on orphan designation Recombinant porcine factor VIII (B domain deleted) for the treatment of haemophilia A. European Medicines Agency – EMA, Julio 2013
11. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, European Medicines Agency – EMA, Julio 2011
12. Bech RM, Nicolaisen EM, Andersen PM, et al. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficient patient. Thromb Haemost 1995;73:983
13. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: Current practices and unresolved questions. Stroke. 2006; 37:256-62.
14. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. Br J Haematol. 1997; 99:542-7.
15. Quintana Díaz M, Sánchez Casado M, García de Lorenzo A. Recombinant activated Factor VII
16. O`Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. JAMA.
17. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf
18. Guía para determinar la causalidad de RAMS. INVIMA, https://www.invima.gov.co/images/stories/formatotramite/IVC-VIG-GU001.pdf
19. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud Ginebra, 2002
20. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Guía para determinar la causalidad de RAMS, [actualizada última versión 01 de abril de 2015; citado agosto 2016]. Disponible en: https://www.wfh.org/es/sslpage.aspx?pid=1384
21. Szarfman A, Joseph M. Murali P. Pharmacovigilance in the 21st Century: New Systematic Tools for an Old Problem. Pharmacotherapy 2004; 24(9):1099–1104.

22. European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management 2012. [citado agosto 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf
23. Food and Drug Administration. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. 2005. [citado agosto 2016]. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf
24. Silva, D. Reacciones Adversas a Medicamentos en Colombia; Detección de Señales 2002 A 2013. Tesis de Maestría 2015. Universidad Nacional de Colombia, facultad de ciencias sede Bogotá, departamento de farmacia
25. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Instructivo gestión de señales en farmacovigilancia, IVC-VIG-IN012, versión 02, fecha de emisión 12/08/2016.
26. Factor VIII. In: In Depth Answers [database on the Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2017 [citado 11 May 2017]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
27. European Medicines Agency. PRAC concludes there is no clear and consistent evidence of a difference in inhibitor development between classes of factor VIII medicines. 2017. [citado 15 mayo 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500226901.pdf
28. European Medicines Agency. CHMP confirms PRAC recommendations on Kogenate Bayer/Helixate NexGen. 2017. [citado 27 abril 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/12/WC500158681.pdf
29. Gouw SC, et al; PedNet y Rodin Grupo de Estudio. Productos de factor VIII y el desarrollo de inhibidores en la hemofilia grave A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9.
30. ADVATE intravenous injection powder for solution, antihemophilic factor (recombinant) plasma albumin-free method intravenous injection powder for solution. Baxter (Per Manufacturer), Westlake Village, CA, 2011.

31. ADYNOVATE intravenous injection PEGylated lyophilized powder, Antihemophilic Factor (recombinant) intravenous injection PEGylated lyophilized powder. Baxalta US Inc. (per FDA), Westlake Village, CA, 2015.
32. HEMOFIL(R) M IV injection, antihemophilic factor (human) method m, monoclonal purified IV injection. Baxter Healthcare Corporation (per manufacturer), Westlake Village, CA, 2010.
33. 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.
34. Puijenbroek EP. A comparision of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002; 11: 3-10.
35. Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I.R., Olsson, S., Orre, R., Lansner, A., De Freitas, R.M.: ABa - yesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. European Journal of Clinical Pharmacology 1998, 54: 315-321.
36. Puijenbroek EP. A comparision of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002