

# La farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica

Iván E. Cuevas

Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. Ave. 27 No.19805. La Lisa. A.P. 1601 C.P. 11600, Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: [cuevas@finlay.edu.cu](mailto:cuevas@finlay.edu.cu)

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el abordaje de la vigilancia poscomercialización desde la industria farmacéutica. Las reacciones adversas a medicamentos y vacunas causan un aumento significativo en los costos de la atención sanitaria; las vacunas en particular tienen un beneficio diferido y desconocido y un riesgo inmediato, por lo cual se requiere de mayores estándares de vigilancia. La farmacovigilancia por sí misma tiene obstáculos que pueden ser mayores cuando se enfocan desde la industria farmacéutica. El acompañamiento o apadrinamiento como estrategia permite vencer esos obstáculos y establecer el sistema de vigilancia poscomercialización en los productos con el ciclo completo. La experiencia cubana con relación al enfoque poscomercialización, donde se observan todos los factores y las condiciones que inciden en efectos deseados o no de los productos, es un adelanto para que con la aplicación de herramientas epidemiológicas y farmacoeconómicas, obtener una mejor evaluación del impacto sanitario y económico en la aplicación de las vacunas. La implementación y puesta en marcha de la farmacovigilancia en la industria farmacéutica es un desafío y una necesidad para completar su desarrollo.

**Palabras clave:** Vacunas, farmacovigilancia, eventos adversos.

## Introducción

Entender el riesgo asociado al uso de medicamentos, medirlo y sopesar sus consecuencias, puede ser un catalizador de la industria farmacéutica, parafraseando a Bernstein (1).

La farmacovigilancia surge luego de la epidemia de focomelia causada por la talidomida en 1961, que se ha convertido en una herramienta decisiva de la industria farmacéutica y la salud pública (2).

Es una actividad destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos en la fase IV del desarrollo farmacéutico (3).

Para poder cumplir con los objetivos de la vigilancia poscomercialización, la industria farmacéutica, las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras de medicamentos deben tener un intercambio fluido de informaciones (4), porque la gerencia de los sistemas de vigilancia está en manos de las autoridades sanitarias y no en la industria farmacéutica.

La atención está dirigida a observar el impacto de los medicamentos y de las vacunas en la población, con el objetivo de emprender las acciones que permitan mantener la relación riesgo-beneficio de estos; es una situación favorable, es decir, debemos ajustar la prescripción y anotar las contraindicaciones de uso en grupos especiales, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible (3).

Luego de la introducción de un nuevo medicamento de uso general, la metodología principal para los estudios de seguridad es la observación, y se utilizan datos del examen de los pacientes tratados en la práctica clínica más bien que de la experimental

(donde están los datos de mucha más alta calidad, con un control mejor de los factores de confusión).

El uso del medicamento brinda a los profesionales de la industria farmacéutica la oportunidad de explorar el funcionamiento y la adherencia de la población especial a la droga nueva y la observación de acontecimientos adversos especiales (como las reacciones adversas tipo B) solo detectables con una experiencia durante la práctica clínica rutinaria y en estudios de muestras poblacionales mayores.

La maestría en farmacoepidemiología es ahora un deber para cualquier actividad farmacéutica, por lo que muchos han establecido proyectos de investigación colaborativos con instituciones académicas dedicadas al tema.

El objetivo de este artículo es mostrar el enfoque de la vigilancia poscomercialización desde la industria farmacéutica.

***¿Por qué la farmacovigilancia es parte del desarrollo del producto?***

La información recolectada en las fases previas al Registro Médico Sanitario no basta para perfilar la seguridad de los medicamentos y las vacunas, pues es obtenida sobre muestras relativamente pequeñas y una selectiva recolección de datos en un tiempo limitado y fuera de la práctica clínica habitual (5, 6). La biografía del producto se inicia con el registro y se concreta en la fase IV del desarrollo del fármaco (6,7), durante el cual se detectan eventos adversos raros y el efecto de interacciones o condiciones clínicas coexistentes (8, 9).

Las diferencias existentes entre los diseños de estudio de la fase III y IV (Cuadro 1), fundamentan la desigual sensibilidad en la detección de eventos adversos.

**Cuadro 1. Diferencias entre el uso de medicamentos en los ensayos clínicos fase III y los estudios observacionales de práctica clínica habitual en fase IV.**

Características	Ensayos clínicos fase I-III	Práctica clínica habitual (fase IV)
Tamaño de muestra	Desde 10 hasta 10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup>
Problema de estudio	Bien definidos	No bien definidos por factores asociados
Población	Homogénea	Heterogénea
Medicación concomitante	Se evita	Puede estar presente
Dosis	Fijas	Variables
Forma de uso	Continua	Intermitente de acuerdo al paciente
Control del paciente	Riguroso	No hay control
Duración	Días-semanas	Días-años
Condiciones concomitantes	Se evitan	Pueden coexistir enfermedades
Subpoblaciones: embarazadas, lactantes, mayores de 60 años, etc.	Se evitan	Están presentes
Recursos	Se garantizan	Los que estén disponibles

Fuente: Modificado de (7, 10).

Los datos obtenidos por una consistente farmacovigilancia permiten estimar la incidencia de las reacciones adversas, el balance entre el beneficio y el daño, las comparaciones con tratamientos alternativos y predecir las consecuencias en caso de que un medicamento sea utilizado en grupos especiales (11, 12).

#### **Situación actual de la industria farmacéutica**

Vista desde la industria farmacéutica esta actividad permite que se cumpla el principio de la bioética: "Primum non nocere". Solo así se podrá proteger a los usuarios de sus productos mediante la pronta identificación de riesgos propios del medicamento, detección de factores predisponentes, descubrir errores

programáticos, descartar falsas señales, estimar la causalidad por medio de algoritmos y cuantificar la magnitud del riesgo con relación al beneficio (4, 6 y 13).

La utilización de vacunas es un caso especial, por tener un beneficio diferido y desconocido; mientras su riesgo es inmediato (14). Son administradas a niños sanos dentro de los programas nacionales (5, 15, 16), precisan de un excelente perfil de tolerancia y sistemas de monitoreo con el mayor estándar de desempeño.

Ejemplos de la utilidad de la farmacovigilancia en vacunas son los siguientes (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Problemas dilucidados con la aplicación de la farmacovigilancia (17).**

1.	Incidente Cutter: asociación entre poliomielitis y vacuna antipolio oral inactivada (18).
2.	Investigación de clúster de niños con el síndrome de muerte súbita luego de la vacunación con DTP (19).
3.	Posible asociación de Síndrome de Guillain-Barré y toxoide tetánico (20).
4.	Posible asociación de Síndrome de Guillain-Barré y vacuna contra la influenza (21).
5.	Clúster de abscesos seguidos a la vacunación DTP (22).
6.	Riesgo de enfermedad neurológica inmediata a la vacunación con DPT (23).
7.	Riesgo de enfermedad neurológica inmediata a la vacunación con DPT o a la aplicación de la vacuna triple contra parotiditis, rubéola y sarampión (24, 25).
8.	Riesgo de enfermedad bacteriana invasiva posterior a la vacunación DTP (26).
9.	Riesgo de artropatía crónica a continuación de la vacunación contra la rubéola (27).
10.	Seguridad de la vacuna pertussis acelular versus la vacuna pertussis celular (28).
11.	Severa enfermedad del suero en personas que recibieron vacuna antirrábica a partir de células diploides humanas adsorbidas en albúmina de seres humanos (17).
12.	Análisis de la relación riesgo-beneficio de una vacuna contra el rotavirus que provoca invaginación intestinal (29, 30).
13.	Resurgencia de la tos ferina por la sobrestimada preocupación existente con la seguridad de la vacuna a células enteras de pertussis (31).
14.	Alopecia luego de vacunación contra la hepatitis B (32).
15.	Síndrome de Guillain-Barré después de vacuna antipoliomielítica oral (33).

### Procedimientos empleados

Se define como evento o experiencia adversa a cualquier acontecimiento médico inconveniente que se presente durante el tratamiento con un medicamento o vacuna, el cual no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento.

Las prácticas empleadas son varias: notificación de eventos adversos, para una posterior evaluación clínica y detección de señales. Pueden ser obtenidos de fuentes diversas como: reporte espontáneo, artículos publicados, búsqueda de casos entre ingresos hospitalarios, estudios analíticos observacionales (de caso-control y de cohorte), estudios correlacionales de cambios en la mortalidad o mortalidad ante cambios en consumo (o prescripción) de ciertos medicamentos y los ensayos clínicos de los productos; cada uno de estos tipos de estudios con sus ventajas y sus desventajas (34).

El sistema de reporte espontáneo no permite por sí mismo medir el riesgo; sin embargo es sencillo, sensible, su bajo costo y fácil extensión a nivel nacional, admite que se confeccionen bases de datos para la búsqueda de un nuevo conocimiento (minería de datos) y se detecten nuevas señales, que por su gran utilidad en la detección de sospechas de reacciones adversas, se ha convertido en el sistema más universalmente aceptado en la farmacovigilancia (34).

Las pautas de armonización internacionales sugieren la necesidad de instaurar la transmisión electrónica de reportes de casos entre todas las partes (fabricantes, direcciones sanitarias y agencias reguladoras) y la conformación de bases de datos para lograr una mejor retroalimentación del sistema de farmacovigilancia. Ello constituye el real y actual desafío de la farmacoepidemiología, vista desde la industria farmacéutica (4,6).

### Magnitud del problema

Si se tiene en cuenta que en los principales países productores de medicamentos y vacunas, sólo entre el 2% y el 5% de todos los eventos adversos son notificados a través de los sistemas de reporte

espontáneos, lo cual puede llegar hasta un 10% y un 20% en centros con un buen desempeño (35, 36), y se sabe que además de su impacto en la salud humana dejan una huella significativa en la calidad de la vida, los costos de la atención sanitaria, por el aumento en la estadía hospitalaria y los recursos humanos y materiales necesarios para su tratamiento (37), comprenderemos la complejidad de los estudios de farmacovigilancia.

Datos disponibles sitúan a las reacciones adversas entre el 3% y el 7% de todas las admisiones hospitalarias (38, 39), de las cuales más de la mitad no son reconocidas al momento del ingreso.

En un estudio, realizado en los Estados Unidos, donde el 6,5% de los pacientes hospitalizados había tenido un evento adverso, se estima que el 28% de ellos podían haberse evitado (40).

Se calcula que más de un millón de norteamericanos fueron ingresados en 1994 debido a eventos adversos, acumulando más del 4,7% de todos los ingresos. Estimados anuales sitúan ese diagnóstico en entre el 5% y el 35% de consultas externas (41).

Entre la mitad y la tercera parte de los fallecimientos inducidos en Estados Unidos por el uso de un medicamento pueden evitarse (42, 43), y está entre la cuarta y la sexta causa de muerte en los hospitales (44).

En otros estudios se plantea que la mortalidad hospitalaria por reacciones adversas está en una frecuencia de 15/1000 ingresos hospitalarios (45).

En resumen, la carga económica de la morbilidad y la mortalidad por esta causa se ha estimado entre 30-130 miles de millones de dólares anuales en Estados Unidos y entre 7 y 8 millones de euros por 1 millón de habitantes (46) en Europa (43).

### Obstáculos en la farmacovigilancia

Al instaurar la farmacovigilancia se han detectado obstáculos en diferentes escenarios que pueden ser mayores cuando se enfocan desde la industria farmacéutica. (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Obstáculos básicos para la instauración de la farmacovigilancia (46).**

Relativos a	Implicación en la valoración objetiva de la necesidad de farmacovigilancia
1. Sobrevalorar los resultados de los estudios previos al registro	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sesgo por conocimiento incompleto de los riesgos del medicamento por no incluir el impacto del producto en los servicios de salud (47, 48).</li><li>- Los estudios de casos clínicos no evalúan el riesgo-beneficio comparado con drogas similares ya existentes.</li><li>- Los cálculos de poder estadístico y tamaño de muestra de estudios enfocados en la eficacia brindan una menor precisión en los resultados de seguridad.</li><li>- Excesiva confianza por la autoridad regulatoria en los documentos presentados para el Registro (49).</li></ul>
2. Poca cultura de notificación de eventos adversos (50)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pobre estimulación para una activa detección y notificación de eventos adversos.</li><li>- Retroalimentación poco comprensible (51).</li><li>- Limitado entrenamiento para reconocer eventos desconocidos e inesperados o confundir estos con enfermedades de ocurrencia común.</li><li>- Prejuicios de que el reporte pueda enturbiar la buena percepción de los productos.</li><li>- Retener información para publicación personal de serie de casos.</li></ul>

3. Características de los estudios	- La revisión de historias clínicas en hospitales es costosa y no factible para uso rutinario. - Los estudios de cohorte son inadecuados para detectar nuevos problemas de seguridad debido al limitado del tamaño de muestra y la calidad de los datos (39). - Costos inadmisibles de los ensayos clínicos poslicenciamiento (4). - Pobre entrenamiento en programas de computación diseñados para detectar señales a través de minería de datos (39). - Necesidad de evaluación clínica complementaria (52, 53).
4. Accesibilidad de los datos	- Subsistemas y bases de datos nacionales no suficientemente digitalizados ni accesibles. - Necesidad de la experiencia del uso para obtener una imagen clara del perfil daño-beneficio de medicamentos (54). - Complejidad de los formularios y la completitud de su llenado para conformar las bases de datos.
5. Los operado-res y gerentes de las bases de datos	- Interpretación de que las reacciones adversas son manifestaciones menores o irrelevantes (47, 55,-56). - Absurdos sobre el rol causal de los medicamentos involucrados, asumiendo que el mismo debe haber sido establecido previamente. - Inseguridad ante reacciones nunca previamente discutidas. - Temor a que sea sancionado por poner de manifiesto reacciones adversas.

### **Estrategia de la farmacovigilancia en Cuba**

En Cuba la industria farmacéutica asume las Buenas Prácticas en el desarrollo, producción y distribución de medicamentos y el enfoque de calidad total con una atención centrada en el usuario final.

La preferencia por la sistemática valoración del impacto de los productos por la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias es la mejor estrategia para lograr la dinámica que requieren los sistemas de vigilancia poscomercialización.

Numerosas son las acciones que tributan a asumir un mayor nivel de responsabilidad por los productos en las industrias y centros con el ciclo completo de investigación-desarrollo-producción de medicamentos y vacunas, y es un ejemplo de lo que significa el término “acompañamiento de los productos” (57, 58, 59, 60, 61).

La instauración de la farmacovigilancia en Cuba ha sido posible gracias a la colaboración con el Centro de Desarrollo de Farmacoepidemiología, pues las industrias farmacéuticas no tienen acceso al sistema de recopilación de notificaciones. Con esto se logra que la institución se beneficie con los datos, mientras las autoridades sanitarias se benefician con recibir un enfoque analítico más detallado de problemas particulares de los medicamentos y biológicos utilizados en las diferentes instancias del sistema de salud.

La capacitación de los profesionales de la asistencia sanitaria para completar un mejor uso de los productos y el asumir una propia estrategia para la farmacoepidemiología es una contribución al desarrollo de la salud pública en tanto “maquinaria social que asegurará a cada individuo en la comunidad un nivel de vida adecuado para el mantenimiento de la salud” (62).

### **Conclusiones**

Ante los desafíos de nuevas enfermedades y la reemergencia de las viejas, el fortalecimiento de la farmacovigilancia permitirá a las autoridades sanitarias acortar los plazos de aprobación del Registro

Médico Sanitario para los nuevos medicamentos, por la seguridad que aportan los sistemas de vigilancia poscomercialización.

El incremento de nuevos productos farmacéuticos en Cuba y en otras regiones del mundo, es una motivación adicional para completar la información de seguridad de los productos en la fase IV del desarrollo farmacéutico. La experiencia cubana en el enfoque poscomercialización, donde se observan todos los factores y condiciones que inciden en los efectos deseados y no deseados de los productos, es un adelanto para con la aplicación de herramientas epidemiológicas y farmacoeconómicas obtener una mejor evaluación del impacto sanitario y económico de la aplicación de vacunas.

### **Referencias**

- Bernstein PL. *Against the gods: the remarkable story of risk*. John Wiley and Sons, New York; 1996.
- The Uppsala Monitoring Centre Chapter 2. A short history of involvement in drug safety monitoring by WHO. En: The Uppsala Monitoring Centre. *The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products)*. World Health Organization, Geneva; 2002:5-8.
- De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España. En: García AG y Gandía L, eds. *El ensayo clínico en España*. Farmaindustria, Madrid; 2000:191-216.
- Talbot JCC, Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 45:427-431.
- ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris 15-16 November 2001. Disponible en: [http://66.71.191.169/isdbweb/pdf/Berlin\\_Declaration\\_on\\_Pharmacovigilance\\_January\\_2005.pdf](http://66.71.191.169/isdbweb/pdf/Berlin_Declaration_on_Pharmacovigilance_January_2005.pdf), accedido 18 de junio 2006.
- The Uppsala Monitoring Centre. Chapter 4. Pharmacovigilance in drug regulation. En: The Uppsala Monitoring Centre. *The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products)*. World Health Organization, Geneva 2002:15-23.

7. Furones Mourelle JA. Bases científicas para el desarrollo y la utilización de los medicamentos. En: Morón FJ y Levy M. *Farmacología General*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, 2002: 9-21.
8. Trontell A. Expecting the unexpected—Drug safety, pharmacovigilance and the prepared mind. *New England J Med*. 2004;351(14):1385-87.
9. Dainesi SM. Pharmacovigilance: More Than Ever, An Overall Responsibility. *Clinics* 2005;60(4):267-70.
10. Sasich LD, Lurie P, Wolfe SM. The Drug Industry's performance in finishing post-marketing research (Phase IV) studies. Disponible en: <http://www.citizen.org/hrg/Publications/1520.htm>, accedido 20 junio 2006.
11. Waller PC, Evans SJW: A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepid. Drug Safety* 2003; 12:17-29.
12. Reducing medication errors requires a multifactorial approach: *Drugs Ther. Perspect*. 2004; 20 (8): 22-5.
13. Benefit-risk balance for marketed drugs. Evaluating safety signals: Report of CIOMS working group IV. CIOMS, Geneva. 1998.
14. Autret-Leca É, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance des vaccins. *La Revue du Practicien* 2004; 54:526-531.
15. Immunization safety surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. *Immunization Focus: WHO Regional Office for the Western Pacific*. Manila. WHO 1999.
16. Global programme for vaccines and immunization: Expanded Programme on Immunization. Surveillance of adverse events following immunization: Field guide for managers of immunization programmes. Geneva: WHO, 1997.
17. National Institutes of Health "Task Force on Safer Childhood Vaccines: Final report and recommendations" Disponible en: [www.niaid.nih.gov/publications/Vaccine/pdf/safevacc.pdf](http://www.niaid.nih.gov/publications/Vaccine/pdf/safevacc.pdf), accedido 14 de Julio 2006.
18. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident. *American Journal of Hygiene* 1963; 78:16-81.
19. Chen R, Knoebel H, Glasser J, et al. Investigation of sudden unexplained infant deaths following DTP-OPV-HBV vaccinations. Taiwan, 1990-92 (abstract). *Postmarketing Surveillance* 1993; 7:194.
20. Tuttle J, Chen RT, et al. The risk of Guillain-Barre syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health* 1997 Dec;87(12):2045-8
21. Terracciano G, Chen RT, Schoenberger L, et al. Investigation of a rare vaccine-associated adverse event, GBS, using hospital discharge data in a retrospective cohort study (abstract). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6:S62.
22. Simon PA, Chen RT, Elliott JA, Schwartz B. Outbreak of pyogenic abscesses after diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1993;12:368-371.
23. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SGF, et al. Risk of serious acute neurological illness after immunization with DTP vaccine: a population based case-control study. *Journal of the American Medical Association* 1994; 271:37-41.
24. Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, et al. MMR2 at 4 to 5 years and 10 to 11 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. *Pediatrics* 1997;100(5):767-771.
25. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Chen R, Glasser J, et al. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one-to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) project. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997; 16:500-503.
26. Griffin MR, Taylor JA, Daugherty JR, Ray WA. No increased risk of invasive bacterial infection found following DTP immunization. *Pediatrics* 1992; 89:640-642.
27. Ray P, Black S, Shinefield H, Dillon A, Schwalbe J, Holmes S, Hadler S, Chen R, et al. Risk of chronic arthropathy following rubella vaccination. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278: 551-556.
28. Rosenthal S, Chen R, Hadler SC. The safety of acellular pertussis vaccine versus whole cell pertussis vaccine: a post-marketing assessment. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 1996; 150:457-460.
29. Comité de Vacunas SLIPE. Capítulo 8: Vacunaciones no sistemáticas: Anti-rotavirus. En: SLIPE. *Manual de vacunas de Latinoamérica*. Madrid Edición 2005: 298-303.
30. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Millar MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9(5): 565-72
31. Gangarosa EJ, Galazka EJ, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Mi Chen E. Impact of anti-vaccine movements on Pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351:356-61.
32. Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME. Hair loss alter routine immunizations. *JAMA*. 1997; 278:1176-1178.
33. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 14(2):568-579.
34. Zapata A. Farmacovigilancia. En: Morón FJ y Levy M. *Farmacología General*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, 2002: 139-146.
35. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
36. Schneeweiß S, Hasford J, Göttinger M, et al.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments. *Europ. J. Clin. Pharmacol*. 2002; 58:285.
37. Gautier S, Bachelet H, Bordet R, Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Mar;4(3):319-26. Bouajordet I, Ebbesen J, Eriksen J, et al.: Fatal adverse drug events. *J. Intern. Med*. 2001; 250:327.
38. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9.
39. International Society of Drug Bulletins EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance; January 2005:1-28. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/ISDB/Declaration.pdf> accedido por última vez 15 de junio de 2006.
40. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al.: Adverse drug events in ambulatory care. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348: 1556-64.
41. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR. et al.: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-16.

42. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
43. White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 1999 May;15(5):445-58.
44. Wayne AR: Population-based studies of adverse effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1592-4.
45. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al: Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301-6.
46. Obstacles To Pharmacovigilance. En: *International Society of Drug Bulletins EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance – January 2005:10-17.*
47. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al.: Empirical Evidence of Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 2004; 291: 2457-65.
48. Garland, E.J.: Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. *CMAJ* 2004; 170: 489-91.
49. Medawar C, Hardon A, Herxheimer A. Depressing research. *Lancet* 2003; 363:2087.
50. Altman OF, Clancy C, Blendon RJ. Improving patient safety – Five years after the IOM Report. *New Engl J Med.* 2004;351(20):2041-43.
51. Bates DW, Evans RS, Murff H, et al.: Detecting adverse events using information technology. *J. Am. Med. Inform. Ass.* 2003; 10:115-28.
52. Hauben M: Early Postmarketing Drug Safety Surveillance: Data Mining Points to Consider. *Ann. Intern. Med.* 2004; 38:1625-30.
53. Medicines Act 1968 Advisory Bodies: Annual Reports 2002. MHRA. London, 2003.
54. The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: The Importance of Pharmacovigilance, 2002.
55. The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: Safety monitoring of medicinal products, 2000.
56. Biriell C, Edwards JR. Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review.: *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6: 21-6.
57. Quintana I, Sotolongo F, Llop A, Cuevas I, Martínez N, Velásquez JC, Alvarez R, Martínez E, Tamargo I, Pérez A, Martínez I, Leiva T. Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos. Editores: Raúl Pérez, Manuel Santín, Ibrahim Quintana. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Epidemiología, Ciudad de La Habana, Agosto de 1999.
58. Camaraza MA, Ochoa R, Arnet AG, Sotolongo F, Martínez I, Cuevas I. Assessment of immune response against C11 (ATCC) strain induced by Cuban meningococcal vaccine (VA-MENGOC-BC®) in adolescents of Ciego de Avila, Cuba. En: *Proceedings of 13th International Pathogenic Neisseria Conference, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; Sept.1-6, 2002.*
59. Camaraza MA, Ochoa R, Sotolongo F, Martínez I, Cuevas I. Inmunogenicidad inducida por la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC® contra la cepa de *N. meningitidis* ATCC C11 en adolescentes después de 12 años de vacunados. *Rev Cubana Med Trop.* 2004;56(1):26-30.
60. Cuevas I et al. Eventos adversos temporalmente asociados a la vacuna antimeningocócica contra serogrupo B, 1998-1999. En: *Enfermedades infecciosas y microbiología. Suplemento 2001; 21: 123.*
61. Gibson B, Product Stewardship in the Chemical Industry. *ATSE Focus* 1997 (98) Disponible en: <http://www.atse.org.au/index.php?sectionid=372>, accedido 12 de julio 2006.
62. Toledo G y otros. *Fundamentos de Salud Pública.* Ciudad de La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2005.

## Pharmacovigilance in the Pharmaceutical Industry

### Abstract

A bibliographical review to approach post-commercialization surveillance from the pharmaceutical industry was carried out. Adverse reactions to medicines and vaccines cause a significant increase in the costs of sanitary assistance; vaccines in particular have a deferred and unknown benefit and an immediate risk. This is the reason why higher surveillance standards are required. Pharmaco-surveillance by itself presents obstacles which can be greater when they are focused on from the pharmaceutical industry. Company or sponsorship as strategy allows overcoming these obstacles and establishing the post-commercialization surveillance system in the products with complete cycle. The Cuban experience in which all factors and conditions influencing on products are observed is an advance to obtain a better evaluation of the sanitary and economic impact on vaccine application. Implementation and starting of pharmaco-surveillance in the medicine industry is a challenge and a necessity to complete the development of the pharmaceutical industry.

**Keywords:** Vaccines, pharmacovigilance, adverse reactions.

*Recibido: Diciembre de 2006 Aprobado: Marzo de 2007*