

Generalidades De La Farmacovigilancia

Magda Rosa Pabón Ordóñez

Andrea Katherine Cala Medina

Yully Carolina Gómez Acevedo

Yessenia Chacón Rueda

Universidad Nacional Abierta y a Distancia -UNAD

Escuela en Ciencias de la Salud-ECISA

Tecnología en Regencia de Farmacia

Asesora: Ingrid Paola Bonilla Rodríguez

14 de diciembre de 2021

Tabla de Contenido

Índice de Tablas	4
Índice de Figuras	5
Dedicatoria	6
Resumen	7
Abstract.....	8
Introducción.....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	11
Objetivo General	11
Objetivos Específicos.....	11
Generalidades de la Farmacovigilancia	12
Historia de la Farmacovigilancia.....	12
Antecedentes Mundiales	14
Farmacovigilancia en Latinoamérica.....	14
Alcance de la Farmacovigilancia	18
Objetivos de la Farmacovigilancia	18
Definiciones	19
Normatividad Colombiana	21
Programas de Farmacovigilancia.....	22
Métodos de Farmacovigilancia.....	24
Vigilancia Intensiva	24
Vigilancia Pasiva.....	25
Eventos Adversos	26
Reacción Adversa a Medicamentos (RAM).....	27
Clasificaciones de RAM.....	27
Factores de Riesgos que Propician Aparición de RAM.....	31
Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)	31
Diferencia entre RAM Y PRM	31
Interacciones Medicamentosas	32
Medidores de Causalidad.....	32
Algoritmo de Naranjo	32
Protocolo de Londres.....	33
Quehacer del Farmacéutico y su Relación con la Farmacovigilancia	34
Atención Farmacéutica	35

Seguimiento Farmacoterapéutico en Adulto Mayor.....	38
Promoción de Uso Racional de Medicamentos.....	38
Evaluación de la Seguridad y Efectividad de los Tratamientos Farmacológicos.....	39
Plan de Gestión de Riesgos (PGR)	41
Conclusiones	44
Referencias bibliográficas.....	45

Índice de Tablas

Tabla 1 Farmacovigilancia en Latinoamérica	16
Tabla 2 Marco Legal de la Farmacovigilancia	21
Tabla 3 Clasificaciones de RAM.....	27
Tabla 4 Algoritmo de Naranjo para Analizar la Causalidad de una RAM.....	32
Tabla 5 Clasificación de PRM.....	37
Tabla 6 Factores que Influyen en la Prestación de Asistencia Sanitaria, URM y Atención Farmacéutica	37
Tabla 7 Medidas Administrativas de Riesgo en Medicamentos.....	43

Índice de Figuras

Figura 1 Productos Cubiertos por la Farmacovigilancia	18
Figura 2 Actores Involucrados en el Programa Nacional de Farmacovigilancia ...	23
Figura 3 Componentes del Programa Nacional de Farmacovigilancia	24
Figura 4 Notificación de Eventos Adversos.....	26
Figura 5 Clasificación de la RAM Según el Mecanismo	29
Figura 6 Clasificación de la RAM Según Causalidad	30
Figura 7 Factores de Riesgo que Propician Aparición de RAM.....	31
Figura 8 Modelo Organizacional de Causalidad de Sucesos Adversos.....	34
Figura 9 Desarrollo Clínico de los Medicamentos	40
Figura 10 Ciclo de Gestión de Riesgos.....	42

Dedicatoria

Este trabajo lo dedicamos a Dios, nuestra prioridad en la vida porque nos ha permitido llegar a esta etapa esencial en el crecimiento profesional, ha sido nuestra inspiración y nos ha dado fuerza para continuar en la consecución de nuestros objetivos. A nuestras familias por ser un apoyo incondicional, ejemplo de sacrificio, solidaridad y entrega en estos años. A todas las personas que de una u otra manera nos colaboraron para lograr un excelente trabajo, en especial a aquellos que nos compartieron sus conocimientos y su tiempo.

Resumen

Relatar la historia y evolución de la farmacovigilancia, desde sus principios en los años sesenta, donde el detonante que hizo surgir dicha ciencia fueron las reacciones adversas a la talidomida; causante de un desastre de grandes proporciones que cambió el campo de la investigación farmacológica, porque fue aquí donde los ensayos clínicos controlados se hicieron obligatorios para comprobar la seguridad, efectividad y eficacia de los medicamentos que iban a ser comercializados. Además se describe el marco legal de la farmacovigilancia en nuestro país, sus métodos, principios, la labor del Regente de Farmacia y su relación con la materia y la evaluación de seguridad y efectividad de los tratamientos farmacológicos.

Palabras clave:

Farmacovigilancia, Farmacéutico, Reacción Adversa a Medicamentos, paciente, tratamiento.

Abstract

Report the history and evolution of pharmacovigilance, since its beginnings in the sixties, where the trigger that gave rise to this science was the adverse reactions to thalidomide; that caused a disaster of great proportions that changed the field of pharmacological research because it was here where controlled clinical trials were made mandatory to verify the safety, effectiveness and efficacy of the drugs that were to be marketed; It also describes the legal framework of Pharmacovigilance in our country, its methods, principles, the work of the Regent of Pharmacy and its relationship with the matter and the evaluation of safety and effectiveness of pharmacological treatments.

Keywords:

Pharmacovigilance, Pharmaceutical, Adverse Drug Reaction, patient, treatment.

Introducción

Cuando un medicamento sale al mercado, se conoce poco sobre su efectividad, eficacia y seguridad, puesto que, en los estudios que se hacen previos a su comercialización son desarrollados en grupos pequeños de pacientes y en condiciones diferentes a las habituales, generalmente todos los medicamentos tienen la probabilidad de causar eventos adversos. En Colombia el programa de farmacovigilancia está vigente desde el año 1997, es dirigido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, “el cual es la institución en materia sanitaria, este programa fue elaborado como herramienta en relación de la epidemiología para aumentar la seguridad del paciente” (INVIMA, 2006). Además de tomar medidas o se ejecuten cambios como en el prospecto de dichos medicamentos e incluir advertencias relacionadas con su uso, este es uno de los objetivos de la farmacovigilancia, constituyéndose, así como una actividad que se realiza en pro de la salud pública y se ocupa de la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos que circulan en el mercado.

En Colombia se ha instaurado una promoción de la ejecución de la Farmacovigilancia desde el primer semestre en las facultades de ciencias de la salud estimulando la notificación de las RAM. Es necesario mejorar la articulación de funciones entre todos los actores involucrados y hacer de la detección y el reporte de RAM una práctica sistemática por parte de todos los profesionales de la salud, en especial de los medicamentos que han sido recientemente comercializados. (Calderón et. al, 2011)

Justificación

Las actividades de farmacovigilancia se desarrollan debido a que es de vital importancia desarrollar mecanismos que contribuyan a la disminución del potencial error humano e identificación y gestión de los riesgos y problemas asociados con el uso de los medicamentos.

Colombia, es un país que no se ha mantenido apartado en cuanto a la mejora de la seguridad de los medicamentos; a través del monitoreo de las RAM que se presentan postcomercialización en los pacientes y/o usuarios. El ente encargado (INVIMA) contribuye a impulsar la cultura del reporte de RAM por parte de profesionales de salud y pacientes, esto con el fin de percibir la problemática y analizar su causalidad. Con un esfuerzo conjunto se establecen mecanismos que ayudan a mejorar el Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNF) donde se toman acciones denominadas gestión de riesgo que pueden incluir la limitación en la prescripción del medicamento, toma de medidas de prevención sobre su uso o el retiro definitivo del mercado.

Objetivos

Objetivo General

Profundizar en las generalidades de la farmacovigilancia como componente importante en el quehacer del farmacéutico relacionado al uso racional de los medicamentos, en pro de proteger la salud del paciente a través de la detección, evaluación y prevención de las RAM.

Objetivos Específicos

Conocer aspectos relevantes de la farmacovigilancia que permitan tener herramientas para la correcta gestión en el uso adecuado de los medicamentos.

Identificar el rol del farmacéutico dentro del programa de farmacovigilancia.

Comprender la importancia de la evaluación de la seguridad, eficacia y efectividad en los tratamientos farmacológicos.

Generalidades de la Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es una ciencia que contiene actividades de detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con los mismos, como es una disciplina científica y clínica se hace indispensable para enfrentar los problemas que traen consigo la cantidad desmesurada de medicamentos que cada vez son más potentes y variados, pues todo fármaco tiene el potencial de causar eventos adversos, es por ello que el Regente de Farmacia al estar en contacto directo con los pacientes; conoce de primera mano sus tratamientos y tiene mayor posibilidad de detectar una RAM, al hacerlo, debe analizarla y notificar al ente encargado el INVIMA, además al dispensar los medicamentos debe brindar una amplia información que se caracterice por ser clara, detallada, entendible. Gracias a los principios de la farmacovigilancia el Regente de Farmacia mejora su desempeño laboral, puesto que, se requiere un estudio más profundo de la farmacología que permite optimizar la prescripción y el ofrecer mejores opciones farmacoterapéuticas garantizando así la seguridad en el uso de los medicamentos; se podría decir que la prescripción y el ofrecimiento de opciones farmacoterapéuticas son temas en los que solo interviene el médico, pero actualmente el Regente de Farmacia ya no solamente es un dispensador sino un actor importante en el sector salud, que debe trabajar en coordinación con los demás para garantizar el bienestar e integridad de los pacientes.

Historia de la Farmacovigilancia

El ser humano ha creado remedios para sus patologías desde tiempos inmemorables, después del uso de sustancias se dio cuenta que muchas de ellas causaban daño, efecto contrario a lo que esperaban, gracias a la observación de los efectos que ocurren luego de la administración de estas se desarrolló la ciencia de la farmacovigilancia, su evolución ha sido vertiginosa por acontecimientos trágicos que hicieron que las personas se concientizaran de la importancia de brindar seguridad a los pacientes ante el uso de los medicamentos, se

considera que el inicio de esta ciencia se dio a mediados del año de 1845 cuando hubo 109 fallecidos en Reino Unido por el uso de cloroformo como anestésico para procedimientos quirúrgicos, la revista médica The Lancet invitó a los galenos a notificar las muertes por el uso de dicho fármaco, este hecho se constituyó en la primera notificación espontánea y voluntaria ante sospecha de una reacción adversa a un medicamento; una reacción adversa es cualquier respuesta nociva y no intencionada que aparece tras la administración de un fármaco, luego en 1939 en Estados Unidos hubo el fallecimiento de 105 personas por la administración de la sulfonamida como antimicrobiano donde se determinó que estas muertes no fueron producto de una reacción adversa del medicamento como tal, sino de un excipiente llamado dietilenglicol, este medicamento fue retirado del mercado y se reforzó la seguridad de los medicamentos comercializados; luego vino el famoso caso de la talidomida a finales de los años 50 que afectó a más de 50.000 personas en Europa, Australia, Japón y algunos países africanos, su uso produjo malformaciones congénitas en bebés de madres que la consumieron durante el embarazo y miles de fallecimientos, fue retirada del mercado en 1962 pero 30 años después salió nuevamente para su comercialización para pacientes con enfermedades como el cáncer. En 1963 la OMS convocó a una asamblea mundial donde el tema principal fue el hallar un medio para reportar los efectos adversos de los medicamentos, se diseñó la Tarjeta Amarilla, que en países como Colombia se tomó como ejemplo para crear el FOREAM.

“Las instituciones deben desarrollar programas de Farmacovigilancia, ya que estos sirven para intercambiar y transferir información y los conocimientos sobre los riesgos de eventos adversos u otros problemas relacionados con los medicamentos”. (Ministerio de protección social, 2016)

En la fabricación de un medicamento se evalúa su seguridad y eficacia a corto plazo en un medio científico, a través de ensayos clínicos en un grupo reducido de personas seleccionadas, cuando este sale para consumo público se requiere la evaluación de su seguridad y eficacia en el mundo real, generalmente en grupos más concisos como en niños,

mujeres embarazadas, ancianos, qué efectos tiene cuando se usa por un tiempo prolongado y continuo, además, qué ocurre si se usa junto con otros medicamentos, el Regente de Farmacia puede responder a las nuevas tendencias que aparecen gracias al internet, el incremento vertiginoso de medicamentos de venta libre que propician la automedicación y el uso irracional de los mismos, es por ello que se hace imprescindible su voluntad de colaboración para anticiparse, describir y satisfacer la demanda por parte de la comunidad, los entes gubernamentales sanitarios (velan por el suministro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad) y demás profesionales de la salud.

La formación teórica y práctica del Regente de Farmacia sobre seguridad de los medicamentos; la existencia de comunicación entre la experiencia clínica y la investigación y la política farmacéutica nacional son temas que ayudan a mejorar la atención al paciente.

Lo ideal es que el Regente de Farmacia en su práctica laboral posea la información suficiente sobre los principios de la farmacovigilancia y ejerza su trabajo de acuerdo con ellos para lograr la máxima calidad posible en la atención sanitaria. Asimismo, contribuya a la salud pública y promueva la confianza de los pacientes en los medicamentos que consumen.

Antecedentes Mundiales

Farmacovigilancia en Latinoamérica

La OMS desarrolló un programa de promoción de la eficacia y seguridad de los medicamentos llamado Vigilancia Farmacéutica Internacional.

La Farmacovigilancia en Latinoamérica ha surgido crecientemente desde los años 90, 17 países forman parte del Uppsala Monitoring Centre (UMC), que es una fundación independiente y un centro de servicio internacional e investigación científica, que gestiona aspectos relacionados a la red de trabajo conformada por los países miembros del Programa Internacional de Vigilancia de los Medicamentos, los que hasta la fecha mayo de 2016 son 127, y cuenta además con otros 29 países asociados; a este

respecto, sigue los lineamientos que le entregan las oficinas centrales de la OMS, situadas en la ciudad de Ginebra, en Suiza. (Roldan, 2016)

Roldan (2016) El UMC gestiona la base de datos internacional de los reportes sospechosos de RAM que llegan desde los centros nacionales. En diciembre de 2015, esta base contenía trece millones de notificaciones, gracias a su labor se ha hecho más fácil la comunicación entre países que ha acrecentado la rápida identificación de señales de alerta ante medicamentos.

Cuba, se vinculó al Programa Internacional de Farmacovigilancia por medio del Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el año de 1999, que sirvió como base para establecer la reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública, haciéndolos más eficaces, han creado un sistema muy organizado y posee una base de información denominada FarmavigiC que almacena las notificaciones que llegan de todo el país y publica anualmente informes de RAM (Tarragó et. al, 2019)

En México la Farmacovigilancia comenzó en 1989 con un programa llamado Programa de Notificación de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) y en 1995 se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)

El Centro Nacional de Farmacovigilancia, monitorea la seguridad de todos los medicamentos a través un reporte llamado: Reporte de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM), Eventos Adversos (EA), Reacciones Adversas a un Medicamento (RAM), también incluye cualquier problema proveniente del personal sanitario, pacientes, comerciantes y distribuidores en todo el país. (Guardado et. al, 2017)

“La farmacovigilancia en México se realiza a través de los siguientes participantes en las actividades de este tipo:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia.

- Los Centros Estatales y Centros Institucionales de Farmacovigilancia.
- Los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia.
- Los profesionales de la salud.
- Los pacientes o consumidores”. (Guardado et. al, 2017)

En Chile se comenzó el Programa Nacional de Farmacovigilancia como proyecto de prueba en 1995, con un ralentizado aumento en el número de notificaciones, según la experiencia en el mundo luego de implementados los programas pasan 10 años para la obtención de un número significativo de reportes, por lo tanto, se requiere de un trabajo constante y de difusión entre todos los profesionales sanitarios, igual que con los estudiantes de pregrado, fomentando así en su práctica diaria la cultura de la notificación de las RAM. (Morales et. al, 2002)

Tabla 1

Farmacovigilancia en Latinoamérica

País	Ente encargado de la Farmacovigilancia
Argentina	<u>Autoridad Reguladora de Referencia Regional para Medicamentos (ANMAT)</u>
Brasil	<u>Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)</u>
Canadá	<u>Health Canada</u>
Chile	

	<u>Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)</u>
Colombia	<u>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)</u>
El Salvador	<u>Dirección de medicamentos y productos sanitarios</u>
Guatemala	<u>Servicio de Farmacovigilancia</u>
México	<u>Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Sanitario (COFEPRIS)</u>
Panamá	<u>Dirección Nacional de Farmacia y Drogas</u>
Estados Unidos	<u>U.S. Food and Drug Administration (FDA)</u>
Venezuela	<u>Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"</u>

Fuente: OPS/OMS (2020)

Alcance de la Farmacovigilancia

La farmacovigilancia ha alcanzado un avance exponencial en los últimos años, convirtiéndose en un sistema efectivo que garantiza el monitoreo de los medicamentos, su disponibilidad y uso seguro. Este alcance incluye lo que se observa en la siguiente figura(1).

Figura 1

Productos Cubiertos por la Farmacovigilancia



Fuente: OMS(2019)

Es importante tener en mente todo el alcance de la farmacovigilancia y el espectro de productos considerados durante el desarrollo y uso de cualquier conjunto de indicadores que sirvan como herramientas para su monitoreo y evaluación.

Objetivos de la Farmacovigilancia

La farmacovigilancia tiene como objetivo principal promover el uso seguro y eficaz de los medicamentos y de la evaluación del balance beneficio/riesgo de los mismos, tomando acciones para minimizar el riesgo y maximizar el beneficio; es así como la farmacovigilancia está alerta ante la sospecha de una RAM o a cualquier respuesta nociva, no intencional a un medicamento ocasionada o no por el mal uso de este.

En general la Farmacovigilancia vigila la eficacia y la seguridad de los medicamentos que están en el mercado, pues a través de ella se identifica las RAM que atentan contra la salud de los consumidores, por consiguiente, decrece la aparición de dichas RAM y disminuyen los casos de hospitalización y contribuye al mejoramiento de la calidad del servicio de salud del país.

Definiciones

Evento Adverso al Medicamento (EAM): Cualquier evento que se presenta durante el tratamiento con un medicamento, pero no necesariamente es causado por ese tratamiento.

Fármaco: Sustancia usada para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una patología o para modificar funciones fisiológicas.

Medicamento: Preparado farmacéutico que se obtiene uno o más principios activos con o sin excipientes que se presenta en una de las formas farmacéuticas y se usa para la prevención, mitigación, diagnóstico, tratamiento, curación de una patología.

Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM): Aquellas situaciones que durante el uso de medicamentos producen la aparición de un resultado con la farmacoterapia.

Reacción Adversa a Medicamentos (RAM): Cualquier reacción nociva no intencionada que se produce con la dosis habitual usada en humanos.

Automedicación: Selección y uso de los medicamentos que no requieren prescripción, por parte de las personas, con el fin de tratar enfermedades o síntomas que ellos mismos pueden identificar.

Alerta sanitaria: Es una situación riesgosa para la salud de la población frente a la cual se necesita tomarse acciones prioritarias de salud pública eficaces.

Autoridad Sanitaria: Ente encargado de la vigilancia e inspección de la calidad de los productos, para así minimizar riesgos potenciales en las personas.

Farmacovigilancia: Ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos.

Seguridad y Efectividad de un Medicamento: son considerados como los principales objetivos del desarrollo del mismo, se puede decir que la definición de seguridad es relativa porque todo medicamento puede ser beneficioso o contraproducente y es aquí donde aparece el margen de seguridad que es la diferencia entre la dosis eficaz habitual y la dosis que causa RAM y riesgo mortal, por lo tanto, es mejor un margen de seguridad amplio, aunque en el caso de enfermedades graves o peligrosas se acepta el uso de un fármaco con un margen de seguridad más estrecho porque pueden no haber más opción.

Reporte: Es el medio a través del cual las personas notifican un evento adverso al ente encargado, en Colombia el INVIMA.

Riesgo: Es un suceso que puede causar un daño.

Uso Racional de Medicamentos: Es un proceso en el cual los pacientes reciben la medicación adecuada acorde a sus necesidades clínicas, brindando la información adecuada en cuanto a su posología, vía de administración, duración de tratamiento y al menor costo posible.

Normatividad Colombiana

Tabla 2

Marco Legal de la Farmacovigilancia

Marco normativo	Objetivo
Decreto 677 de 1995	Se reglamenta parcialmente el régimen de vigilancia sanitaria. En Artículo 146. Se habla del reporte de información al Invima. El Invima reglamentará lo relativo a los reportes, su contenido y periodicidad, recibirá, procesará y analizará la información recibida, la cual será utilizada para la definición de sus programas de vigilancia y control. (Ministerio de Salud y Protección Social, 1995)
Resolución 9455 de 2004	“Se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de los fabricantes de medicamentos”. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2004)
Resolución 1403 de 2007	Se adopta dentro del manual de condiciones esenciales y procedimientos del servicio farmacéutico la Farmacovigilancia, además se menciona acerca de los programas institucionales de Farmacovigilancia y los formatos de reporte.
Decreto 780 de 2016	“Artículo 7. En este decreto se dan a conocer la participación en los programas de farmacovigilancia y el uso adecuado de medicamentos, al igual que se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones”. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016)
Conpes 155 de 2012	El Ministerio de Protección Social y de Planeación, de la mano con el INVIMA, dieron a conocer este documento sobre la Política Farmacéutica Nacional. Surge principalmente en pro del derecho a la salud y el desarrollo del sector Farmacéutico. El conpes ; incluye 10 estrategias que promueven el fortalecimiento, uso seguro, calidad y selección de los medicamentos para toda la población. 2 de estas estrategias se relacionan con la FV, las cuales son el uso racional de los medicamentos y el fortalecimiento del Sistema de Vigilancia.

Fuente: Pabón (2021)

Programas de Farmacovigilancia

Existe una obligación por parte del personal de salud de velar por la seguridad de los pacientes y optimizar la atención, aunque los medicamentos son sometidos a varias pruebas y controles cuando se están desarrollando esos son insuficientes y no evitan la aparición de problemas que afecten la salud del paciente.

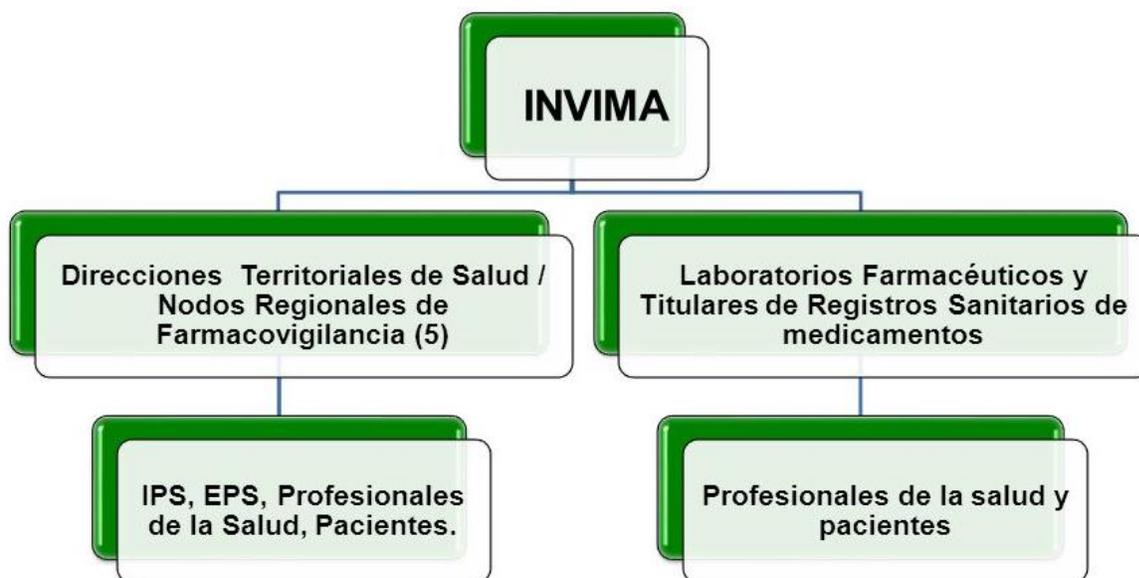
Colombia cuenta con el Programa Nacional de Farmacovigilancia que tiene como objetivo vigilar los medicamentos que se están comercializando para determinar su seguridad, este programa la encabeza el Instituto Nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos INVIMA. El programa de Farmacovigilancia contribuye a: mejorar el cuidado presente y futuro de los pacientes, pues, la monitorización de eventos adversos disminuye su gravedad, al mismo tiempo promueven el uso racional de los medicamentos.

Para que el Programa Nacional de Farmacovigilancia logre sus objetivos es importante desarrollar unas estrategias como: sensibilizar al personal de salud sobre la importancia de reportar los efectos adversos de un medicamento, socializar este programa, capacitarlos para que consigan hacer los reportes correctamente, socialización del FOREAM (Formato de notificación al INVIMA), difundir las alertas emitidas por el INVIMA sobre medicamentos, etc.

Este programa es manejado por el ente gubernamental encargado de la siguiente manera, luego de la detección e identificación de una RAM:

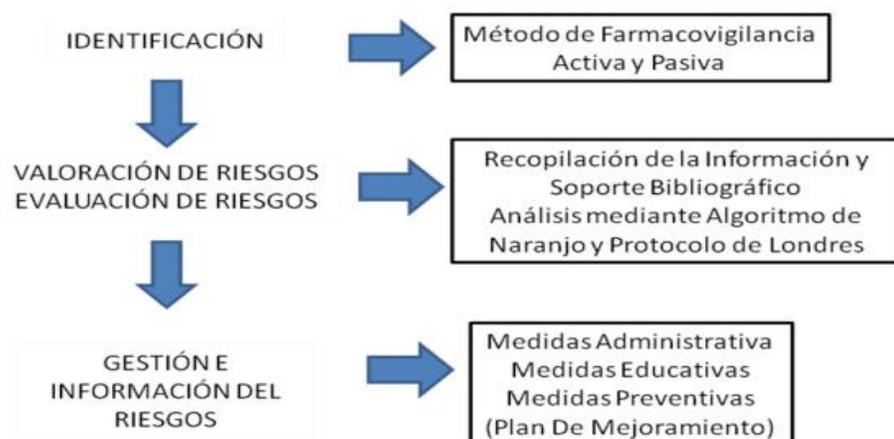
Figura 2

Actores Involucrados en el Programa Nacional de Farmacovigilancia



Fuente: INVIMA (2012)

Todo esto funciona a través de una red nacional donde se mantiene contacto entre sí a través de los reportes de eventos adversos, comunicaciones e información en relación con problemas de seguridad o uso de los medicamentos.

Figura 3*Componentes del Programa Nacional de Farmacovigilancia*

Fuente: Manual de Farmacovigilancia (2011)

Métodos de Farmacovigilancia

Es un deber del Regente de Farmacia en pro del bienestar de la comunidad, fomentar la recolección de información sobre los medicamentos que se comercializan, el notificar la aparición de RAM y a partir de la información obtenida y analizada por el ente encargado.

Se adoptarán las medidas oportunas tales como la restricción del uso de determinados medicamentos a situaciones específicas, la suspensión de la comercialización o incluso la retirada del mismo para garantizar que todos los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para el conjunto de la población en las condiciones de uso autorizadas. (Salas, 2013)

Entre los métodos que se usa la farmacovigilancia para recolectar la información están:

Vigilancia intensiva

Según Amaro et. al (2014), este método se basa en la recolección sistemática de datos sobre los efectos nocivos que se suponen pueden ser causados por los medicamentos en

grupos determinados de la población; se dividen en dos grupos: los que se centran en el medicamento y los que se centran en el paciente. Cuando se dice que se centra en el paciente se refiere a hacer un seguimiento al medicamento y cuando se centra en el medicamento se refiere a hacer un seguimiento a los pacientes con factor de riesgo a las RAM.

Estudios epidemiológicos: Estos tienen como objetivo la comprobación de una hipótesis, donde se establece una causalidad entre las RAM y su uso. Pueden ser:

Estudio de cohortes: Es un método de estudio observacional prospectiva donde hay un grupo de control y no de intervención.

Casos y controles: “Es un estudio observacional retrospectivo donde hay un grupo de control que no presenta la RAM, un grupo de casos que presentan la RAM en estos se investiga la exposición al fármaco sospechoso y se compara la frecuencia del uso de dicho medicamento en ambos grupos, los controles, o pacientes sin la enfermedad o evento de interés, se seleccionan de la población de origen que dio lugar a los casos”. (INVIMA, 2021)

Ensayo clínico controlado: “Son estudios prospectivos en un grupo de personas con la misma condición y al azar se selecciona el grupo de control y el de intervención; en el grupo de control no se realiza la intervención”. (Pino et. al, 2020)

Vigilancia Pasiva

Se basa en los reportes espontáneos enviados por el personal de salud y los consumidores.

Notificación espontánea: Es el método más usado en el mundo, es económico y sencillo, permite detectar RAM en todos los pacientes y condiciones de uso, detecta RAM de baja frecuencia, se basa en la comunicación voluntaria de un profesional sanitario.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia, en nuestro país, es voluntaria, como el Regente de Farmacia se ha convertido en un apoyo esencial para las autoridades sanitarias, puede aplicar la farmacovigilancia a través de éste método, diligenciando el formato FOREAM que es el mecanismo oficial para reportar cualquier Evento Adverso.

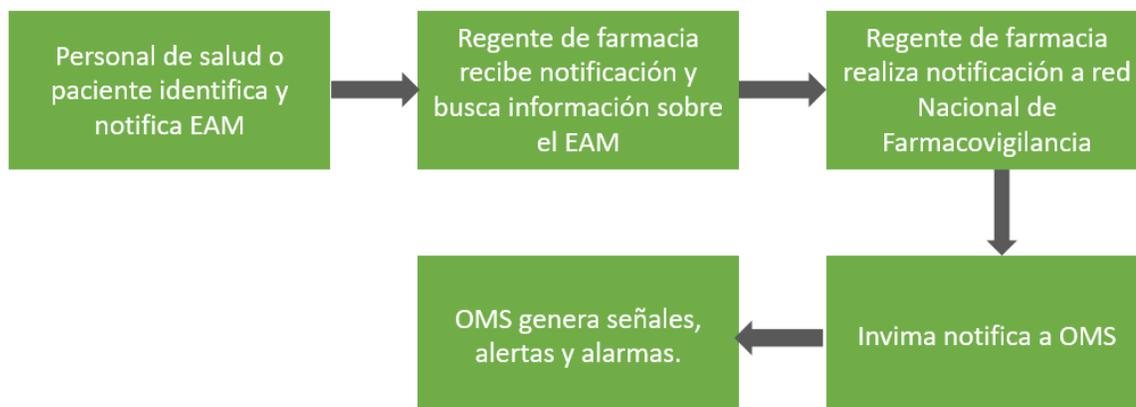
Pino et. al (2019) Para que cualquiera de los sistemas de farmacovigilancia aplicados sea eficaz, todos los profesionales de la salud en contacto con pacientes que consuman medicamentos deben involucrarse en la notificación, cabe recordar que toda la información recolectada debe ser centralizada por el INVIMA y ser avalada por la autoridad sanitaria colombiana.

Eventos adversos

“Un Evento Adverso es el resultado negativo de una medicación, que de manera no intencional ocasionó un daño en la salud del paciente”. (Ministerio de la Protección Social, 2007)

Figura 4

Notificación de Eventos Adversos



Fuente: Gómez (2021)

En la clasificación de los eventos adversos existen:

Evento adverso prevenible:

“Resultado no deseado, no intencional, que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado”. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2019)

Evento adverso no prevenible: “Resultado no deseado, no intencional, que se presenta a pesar del cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial”. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2019)

Reacción adversa a Medicamentos (RAM)

“Se define como ese efecto perjudicial o indeseado que aparecen luego de la administración de un medicamento como tratamiento o prevención de alguna patología” (Valsecia, 2000).

Clasificaciones de RAM

Tabla 3

Clasificaciones de RAM

Según Gravedad	Según Mecanismo	Según causalidad
Letal	Tipo A	Probada o definida
Grave	Tipo B	Probable
Moderada	Tipo C	Posible
Leve	Tipo D	Dudosa
	Tipo E	Condicional
	Tipo F	No evaluable/inclasificable

Fuente: Valsecia (2000)

Según la gravedad de la RAM:

Leves: “Son aquellas que no afectan en la vida del paciente por ser de menor gravedad. Por tal motivo no es necesaria la suspensión del tratamiento”. (Bustamante, 2001)

Moderadas: “Afecta con la actividad normal del paciente y es requerida la atención por un médico para dar solución. En ciertos casos no se necesita la suspensión de los medicamentos. Puede generar por ejemplo: diarrea o vómito y gastritis por AINES”. (Bustamante, 2001)

Graves: “Se ve afectada la vida del paciente, colocándola en peligro por lo tanto se requiere de una observación más profunda hospitalizándolo e ir prolongando los efectos. Es una causa de invalidez. Es causa de malformaciones en un recién nacido. Ejemplo: convulsiones, arritmias cardíacas, shock anafiláctico, necrosis tubular renal, lupus”. (Bustamante, 2001)

Letales: “Aquí se ve implicada la vida del paciente falleciendo por daños colaterales hepáticos u otro aspecto que acarreo el episodio”. (Bustamante, 2001)

Según mecanismo de la RAM:

Figura 5*Clasificación de la RAM según el Mecanismo*

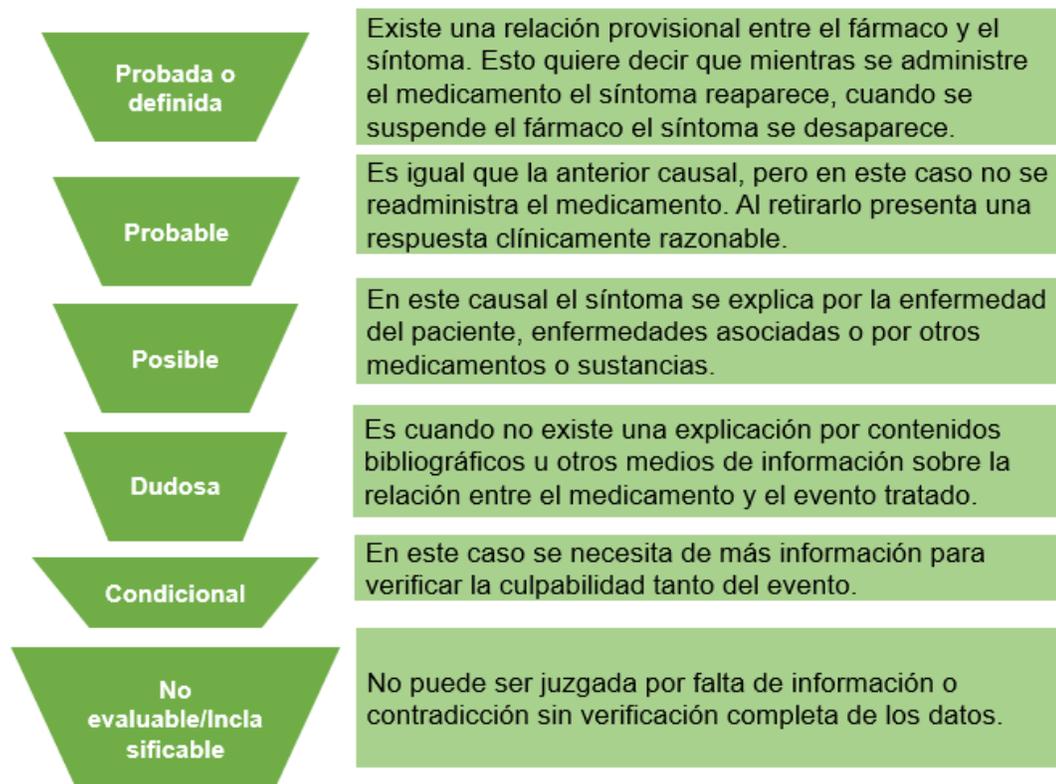
Tipo A	Exageración del efecto. Dosis dependiente (reducir dosis). Baja mortalidad.
Tipo B	Mecanismo inmunológico (alergias). No dosis dependiente. Suspender tratamiento. Alta mortalidad.
Tipo C	Tras la administración prolongada (farmacodependencia)
Tipo D	Aparecen tiempo después de suprimir la administración.
Tipo E	Tras la supresión muy brusca de un fármaco (insuficiencia renal por corticoides)

Fuente: Gómez (2021)

Según causalidad de la RAM:

Figura 6

Clasificación de la RAM según Causalidad

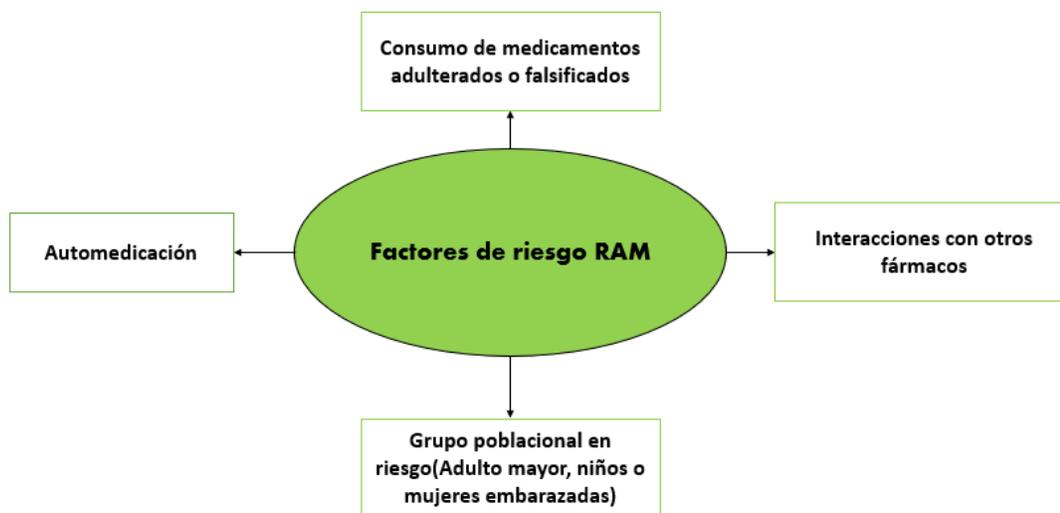


Fuente: Cala (2021)

Factores de Riesgos que Propician Aparición de RAM

Figura 7

Factores de Riesgo que Propician Aparición de RAM



Fuente: Cala (2021)

Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)

Son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un Resultado Negativo asociado a la Medicación (Machuca et. al, 2003)

Diferencia entre RAM Y PRM

Los PRM ocurren cuando tras la utilización de un medicamento se obtiene un resultado negativo, estos abarcan a los demás conceptos como RAM que es cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no intencionada, los EAM que son los eventos(experiencias)desafortunadas con probabilidad de presentarse durante un tratamiento con un medicamento pero que no tiene relación causal con dicho tratamiento, por tal razón se afirma, que en principio una RAM es también un EAM; sin embargo no todos los EAM pueden considerarse RAM hasta que sea demostrada la imputabilidad.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas ocurren cuando se mezclan o consumen 2 o más medicamentos al mismo tiempo, lo que va a causar que disminuya la eficacia farmacológica de estos u ocasione un efecto nocivo indeseado. “Las interacciones medicamentosas pueden afectar su condición de salud, causando efectos secundarios inesperados”. (Machuca et.al, 2003)

La interacción de los medicamentos cuenta con dos categorías importantes como lo son:

-Farmacocinéticas: a nivel de la liberación, absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos.

-Farmacodinámicas: A nivel del efecto; con frecuencia del Receptor

Medidores de Causalidad

La valoración de la causalidad individual de los reportes consiste en la implementación de algoritmos y escalas, que hacen que el personal a cargo de la evaluación realicen análisis más profundos sobre cada caso individual de RAM.

Implementar este tipo de herramientas permite conocer qué tan completa es la información que se recibe desde un formato de sospecha de RAM. “Algunas autoridades en la materia han cuestionado seriamente la utilidad de la evaluación sistemática de la causalidad los casos de sospecha de RAM, especialmente a nivel de los entes regulatorios” (Meyboom ,1998)

Algoritmo de Naranjo

Tabla 4

Algoritmo de Naranjo para Analizar la Causalidad de una RAM

Pregunta	Si	No	No se sabe

¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

La RAM es: segura: > 9; probable: 5–8; posible: 1–4; improbable

Fuente: MSH (1996).

Protocolo de Londres

Es una versión revisada y actualizada de un documento previo conocido como Protocolo para Investigación y Análisis de Incidentes Clínicos. Las teorías que soportan este protocolo están basadas en estudios e investigaciones realizados fuera del ámbito de la salud. Sin embargo, especialistas en seguridad han desarrollado una gran variedad de métodos de análisis, que han sido adaptados para uso en contextos clínico -asistenciales. Este protocolo se basa en el modelo organizacional de accidentes de James Reason, el cual es aplicado a la causalidad de errores y de eventos adversos. Para poder analizar los eventos adversos de

deben tener en cuenta en primera instancia las acciones inseguras, las barreras y defensas que fallaron y otros elementos involucrados.

En la figura 8 se explica más detalladamente este modelo organizacional.

Figura 8

Modelo Organizacional de Causalidad de Sucesos Adversos



Fuente: Reason J. (2000)

El Protocolo de Londres además incluye preguntas que ayudan a abordar por qué se presentó el evento adverso. Asimismo este protocolo desarrolla una metodología que ayuda a analizar los eventos adversos más allá de la habitual identificación del evento adverso y el culpable. Esta metodología fue publicada en la revista Vía Salud N° 41.

Quehacer del Farmacéutico y su Relación con la Farmacovigilancia

El Regente de Farmacia tiene una responsabilidad y compromiso con el paciente y/o usuario, desde el momento de la dispensación del medicamento, de igual modo, el establecimiento farmacéutico debe regirse bajo una normativa (Resolución 1403 de 2007)

donde se contemple la eficacia, la eficiencia y la calidad de un servicio que fomente el autocuidado en los usuarios a través de una atención integral que los beneficie y mitigue los riesgos asociados con el uso de medicamentos. Si bien, no se puede garantizar al 100% que no habrá riesgos o eventos adversos con el uso de los medicamentos, pero sí se puede ayudar a generar alertas de RAM. Asimismo, en la labor diaria del Regente de Farmacia se debe infundir en el usuario una responsabilidad para el uso adecuado de los medicamentos, debido a que en algunos casos el usuario accede libremente a ellos, sin consultas previas ni diagnósticos adecuados. Por lo tanto, el Regente de Farmacia más que un dispensador de medicamentos, es una pieza clave que contribuye a generar una buena cultura de Farmacovigilancia y seguridad en el uso de medicamentos a través de la atención farmacéutica donde se asegura de cumplir con la prescripción del médico para los pacientes y coopera con el seguimiento farmacoterapéutico.

Atención Farmacéutica

La atención Farmacéutica es “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente”. (Hepler et. al, 1990)

En 1993 la OMS dio a conocer en un informe de Tokio la responsabilidad del farmacéutico con respecto a las necesidades del paciente y de la comunidad. Ese mismo año la American Society of Pharmacists elaboró guías y recomendaciones sobre la atención farmacéutica.

Los aspectos más esenciales de la atención farmacéutica son: identificar, evaluar y valorar los denominados PRM que son "una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados en el paciente". (Hepler et. al, 1990). Además es ahí cuando se lleva a cabo un proceso asistencial sistemático, continuo y documentado lo que a su vez permite al farmacéutico trabajar en

colaboración con otros profesionales en salud alrededor de un proceso asistencial donde se evalué y monitoree la farmacoterapia, en función de las necesidades particulares del paciente.

Tabla 5.

Clasificación de PRM

Necesidad	PRM 1	El paciente no usa los medicamentos que necesita.
	PRM 2	El paciente usa medicamentos que no necesita.
Efectividad	PRM 3	El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado.
	PRM 4	El paciente usa una dosis, pauta y/o duración inferior a la que necesita.
Seguridad	PRM 5	El paciente usa una dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita.
	PRM 6	El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa a medicamentos.

Fuente: Granada (2007)

Tabla 6

Factores que Influyen en la Prestación de Asistencia Sanitaria, URM y AF

<u>Factores Demográficos</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Población adulta -Población pediátrica vulnerable -Aumento de la población -Cambios en las características epidemiológicas -Distribución geográfica de la población
<u>Factores Económicos</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento del costo de la asistencia sanitaria -Economía nacional y mundial -Desigualdades entre pobres y ricos
<u>Factores Tecnológicos</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Desarrollo de nuevos medicamentos -Técnicas nuevas de la infusión de la información y los nuevos datos de los medicamentos existentes -Medicamentos más potentes y de acción más compleja -Biotecnología
<u>Factores Sociológicos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Expectativa y participación de la comunidad Abuso y uso correcto de los medicamentos Uso de la medicina tradicional
<u>Factores Políticos</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Prioridad en empleo de los recursos nacionales (asignación a factores de salud) -Cambios en la asignación política -Criterio en las instancias normativas en materia de la farmacia -Reglamentación farmacéutica -Política farmacéuticas nacionales e lista de medicamentos esenciales.
<u>Factores Profesionales</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Variación en la enseñanza e formación impartida a los farmacéuticos. -Distribución del personal de farmacia -Cambios en lo que concierne en la atención al paciente dispensada en la farmacia -Base de remuneración de los farmacéuticos
<u>Factores de Prestación de Asistencia Sanitaria</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Acceso a la asistencia sanitaria -Aumento del tratamiento y la asistencia de las enfermedades graves fuera de los hospitales

Fuente: OMS(1993)

Seguimiento Farmacoterapéutico en Adulto Mayor.

Esta etapa de envejecimiento es un reto tanto en el ámbito médico, como social y familiar, debido a que son una población en riesgo. Son pacientes que están más expuestos a patologías crónicas, además la polifarmacia(Debido a sus problemas de salud y diversas patologías que tienen a esa edad es necesario que tengan que consumir varios medicamentos al mismo tiempo) , por lo cual es importante que a esta población se les realice el debido seguimiento farmacoterapéutico; con el fin de detectar y prevenir eventos adversos.

Promoción de uso Racional de Medicamentos

Según la organización mundial de salud define el Uso Racional de Medicamentos (URM): “cuando los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad”. (OMS, 1985) El farmacéutico es el profesional que contribuye en gran medida al uso racional de los medicamentos, a través de la educación en salud a los pacientes y que se concienticen sobre los riesgos que ocasiona usar medicamentos que no necesitan, como el incremento del riesgo de efectos no deseados tales como RAM y aumento de la resistencia del agente patógeno al medicamento. Desde el servicio farmacéutico se debe verificar procesos de selección, prescripción, dispensación, atención farmacéutica, estudios clínicos, los cuales se desarrollen de manera adecuada y consiente, lo que garantice la seguridad en los pacientes, y asimismo estén independientes de intereses económicos y en la búsqueda de la mejor terapéutica posible. Una estrategia viable para fomentar el URM es la capacitación, tanto aquella realizada al interior de los profesionales farmacéuticos como aquella destinada a la comunidad. Teniendo en cuenta que el URM promueve la calidad en el cuidado de la salud, asegurando que se usen los medicamentos sólo cuando sean requeridos, en primera instancia el farmacéutico debe realizar un seguimiento farmacoterapéutico de manera adecuada, asimismo el paciente debe

seguir todas las indicaciones brindadas para la efectividad y seguridad de su tratamiento, notificando a su médico o farmacéutico en caso de sospechar RAM. Asimismo, otra forma de aportar al URM es que la autoridad sanitaria vele porque los medicamentos autorizados sean de eficacia, calidad y seguridad demostrada.

Evaluación de la Seguridad y Efectividad de los Tratamientos Farmacológicos.

Los medicamentos en la actualidad son la mejor alternativa para combatir diversas enfermedades que presentan los seres humanos. “En buena medida, es un gran avance tecnológico en materia sanitaria, esta capacidad que hoy tiene la medicina de modificar el curso natural de las enfermedades, de prevenirlas o de disminuir la gravedad de daños”. (Manual Merck, 2007). Según la Organización Mundial de la Salud (2019), la enfermedad se presenta cuando se altera o produce un cambio en el estado fisiológico de una o varias partes del cuerpo por causas internas o externas. Sin embargo existe la probabilidad de aparición de eventos adversos tras la utilización de un medicamento, cuando Paracelso expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis” (Bousselet ,1982)

Según Calva(2000), antes de que un medicamento sea comercializado se realizan ensayos clínicos. El ensayo clínico es cualquier investigación en sujetos humanos o animales dirigida a descubrir o verificar cualquier tipo de RAM, efecto nocivo o tóxico del medicamento en investigación, lo que se atribuye al perfil de seguridad.

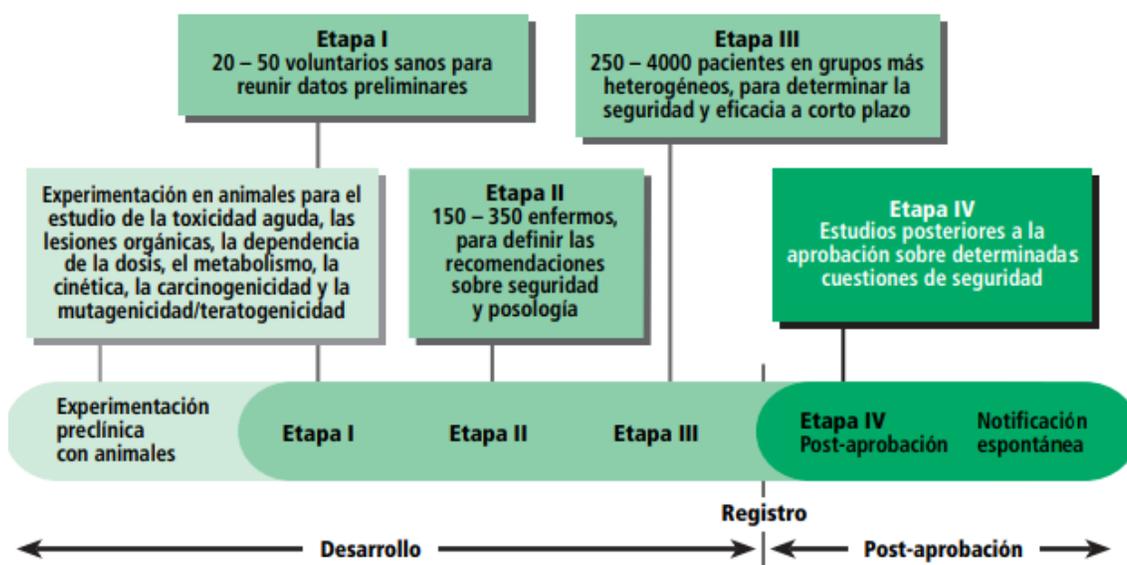
Sin embargo, estos ensayos clínicos resultan parciales debido a que no se llega a identificar en su totalidad todas las RAM, hay unas RAM que son de baja incidencia en cierto grupo poblacional o también las personas objeto de los estudios no tienen comorbilidades o están consumiendo más medicamentos (Polifarmacia). Solo hasta el post- mercadeo del medicamento se puede identificar más sobre las RAM en la población

En la figura 9 se puede observar las etapas del desarrollo clínico de los medicamentos. el cual es un proceso largo que requiere arduo trabajo de investigación.

El procedimiento aceptado para la realización de los ensayos clínicos mejora los indicadores de salud de la población, que se modifican con la introducción de nuevos productos y producen cambios en los patrones de atención médica de la enfermedad en que se evalúa el medicamento, ya que se exigen los mejores estándares de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad; y la introducción de nuevos métodos para el diagnóstico y nuevas alternativas de evaluación. (Pérez et. al, 2016)

Figura 9

Desarrollo Clínico de los Medicamentos



Fuente: OMS (2014)

La OMS, afirma que: “La seguridad y efectividad del tratamiento farmacológico garantiza que el paciente esté protegido durante el tiempo expuesto a dicho tratamiento, a su vez los medicamentos están constantemente monitoreados por el personal sanitario para detectar posibles RAM”. (Organización Mundial de la Salud, 2019)

Teniendo en cuenta esto la seguridad del tratamiento se determina por el tipo y la probabilidad de los efectos adversos que tiene el tratamiento farmacológico en los pacientes estudiados y la efectividad son las condiciones reales de uso del tratamiento farmacológico,

donde se espera que tenga un efecto beneficioso en los pacientes, esta efectividad se determina mediante estudios donde se evalúa el grado de aceptación que tiene entre los pacientes, puede obtenerse mediante la realización de ensayos clínicos controlados. Hincapié et. al (2019) considera que un ensayo clínico controlado es un tipo de experimento médico que sirve para identificar el grado de eficacia y seguridad que tiene un tratamiento farmacológico en un grupo de pacientes comparado con un grupo control tratado con un placebo.

El uso del placebo aplica cuando no existe una intervención de efectividad comprobada o se omite la intervención de efectividad comprobada, la cual expondría a los sujetos del estudio a una molestia temporal o retraso en el alivio de los síntomas que presentan. En otra instancia, se considera que el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no garantiza resultados científicamente confiables. (Council for International Organizations of Medical Sciencies, 2002)

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

Es una descripción detallada donde se identifica el perfil de seguridad del medicamento, eficacia, efectividad. Relacionado con las medidas de prevención y minimización de los riesgos asociados con su uso e intervenciones de la Farmacovigilancia. Se incluye documentación de las obligaciones posteriores que se imponen como condición de la comercialización del medicamento. (EMA/HMA, 2014).

Figura 10*Ciclo de Gestión de Riesgos*

Fuente: Modulo V –Risk Management System (2014)

Los medicamentos biológicos son definidos por la OMS como

“aquellos que han sido obtenidos a partir de microorganismos, células vivas, tejidos o secreciones, o bien a partir de la aplicación de la ingeniería genética” .(Organización mundial de la Salud, 2013). La farmacovigilancia está enfocada principalmente en la identificación de señales de alerta y seguridad, con el fin de proteger al paciente de los riesgos asociados al uso de los medicamentos. “El plan de Gestion de Riesgos para un medicamento se realiza por el titular de la autorización del medicamento, en Colombia, es presentado al INVIMA. El ente regulador podrá exigir un PGR o actualización de este si hay problemas con el medicamento que pudiera afectar la salud del paciente y el balance entre el beneficio/riesgo”. (Banerjee et. al, 2014).

Tabla 7*Medidas Administrativas de Riesgo en Medicamentos*

<i>Aceptabilidad del riesgo</i>	<i>Medidas reguladoras</i>
Riesgo aceptable en las condiciones aceptadas de uso	Información sobre RAM y medidas de prevención
Riesgo aceptable en ciertas condiciones	-Restricción de indicaciones -Introducción de contraindicaciones -Restricción a ciertos grupos de población -Realización de pruebas clínicas o analíticas -Restricción del ámbito de la prescripción
Riesgo inaceptable en cualquier condición	Retiro inmediato o progresivo

Fuente:EMA (2014)

Los fundamentos de un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) están basados en la planificación de la farmacovigilancia con criterio proactivo, a través de:

- Anticipación de los riesgos de los medicamentos partiendo de la información conocida.
- Identificación de áreas donde la información es incompleta.
- Proyección de estudios para identificar y/o caracterizar los riesgos sobre una base más científica.

Esta planificación se ayuda con:

- La notificación espontánea
- Estrategias complementarias (Farmaco-epidemiología)

Es importante, "enfocar las actividades de minimización a la toma de decisiones sobre el uso del producto desde la etapa de entendimiento de sus beneficios potenciales y los riesgos.

Esto debido a que los productos biológicos son prescritos y administrados por profesionales de la salud". (Balian et. al, 2010)

Conclusiones

Con el presente trabajo se logró profundizar en las generalidades de la farmacovigilancia , entendiendo así el valor de estos programas de Farmacovigilancia como deber moral, además como futuros Regentes de Farmacia resaltamos la importancia de esta ciencia dentro de la profesión.

El farmacéutico como comercializador de tecnologías en salud es responsable de garantizar el buen uso de los medicamentos para lograr los objetivos terapéuticos y disminuir los riesgos con el uso de los medicamentos.

Podemos concluir que el papel que desempeña el Regente de Farmacia es de vital importancia para el crecimiento y correcto funcionamiento de las actividades que permitan un buen desarrollo de la farmacovigilancia dentro de todas las instituciones prestadoras de salud, bajo la condición de prestar un mejor servicio de atención en las farmacias y así cumplir con todos los procesos para llevar a cabo un correcto uso de medicamentos, lo cual nos va a llevar a prever morbilidades ocasionadas por EAM.

Referencias bibliográficas

- Aguzzi, A., & Virga, C. (2009). *Uso racional de medicamentos: La automedicación como consecuencia de la publicidad*. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 28(1), 28-30. <https://www.redalyc.org/pdf/559/55911661006.pdf>
- Amaro-Suarez, C.M., Rojas-Torres, C.E., Tito-Yepez, M., Avalos-Capristan, C.L. (2014). *Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia*. Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. http://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/boletines/farmacovigilancia/b10_2014_08.pdf
- Balian, J. D., Wherry, J. C., Malhotra, R., & Perentesis, V. (2010). *Hoja de ruta al riesgo éxito de las estrategias de evaluación y mitigación (REMS)*. Avances terapéuticos en Seguridad de los medicamentos, 21–38. <http://doi.org/10.1177/2042098610381419>
- Banerjee, A. K., Zomerdijk, I. M., Wooder, S., Ingate, S., & Mayall, S. J. (2014). Evaluación posterior a la aprobación de la efectividad de la minimización de riesgos: métodos, desafíos e interpretación. Seguridad de los medicamentos, 37 (1), 33–42. <http://doi.org/10.1007/s40264-013-0126-7>
- Boussel, P., Bonnemain, H. & Bové, J. (1982). *History of pharmacy and pharmaceutical industry*. Paris. France: Aslepios Press.
- Bustamante, C. (2001). *Fases del desarrollo de un nuevo fármaco. Estrategias de investigación en medicina clínica*. El Manual Moderno.
- Calderón-O, Y., Bonilla-U. (2011). *La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualizaciones de conceptos y clasificaciones*. Logros y retos para el futuro en Colombia. Revista Médicas UIS, 24(1), 25-34 <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/2>
- Calva, J. (2000). *Estudios clínicos experimentales*. Sal Púb Méx . <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v42n4/2883.pdf>
- CIOMS. (2002). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva. <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-biomedical-research-involving-human-subjects-2/>
- Comité de consenso. (2007). *Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM)*. Ars Pharmaceutica, 48(1), 5–17

- Cuevas, I. E. (2007). *Presente y futuro de la farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica*. Revista VaccMonitor (Vacunología y Temas Afines), 16(1), 23–28
- EMA/HMA. (2013, June 6). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module XVI – Risk Minimization Measures: Selection of Tools and Effectiveness Indicators. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144010.pdf
- García-Milián, A. J., Y Delgado Martínez, I. (2003). *Promoción racional de medicamentos, una necesidad de estos tiempos*. Revista Cubana de Farmacia, 37(1), 34-37. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000100005
- Guardado, J., Emmons, D., & Kane, C. (2017). *Los efectos de una gran fusión de salud Aseguradoras*. Un estudio de caso de UnitedHealth-Sierra. <https://hmpi.org/wp-content/uploads/2017/02/HMPI-Guardado-Emmons-Kane-Price-Effects-of-a-Larger-Merger-of-Health-Insurers.pdf>
- Hepler-CD., & Strand-L. (1990). *Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical*. Revista de la sociedad Española, 47(1), 533-543. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000400001
- Hincapié Tabares, D., Pérez Carrillo, V., & Donado Gómez, J. H. (2019). *Clasificación de los desenlaces en los ensayos clínicos*. Medicina UPB, 38(2), 147-157. <https://doi.org/10.18566/medupb.v38n2.a07>
- HMA Heads of Medicines Agencies. (2016). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*. Module (V). Risk management systems (Rec). EUROPEAN MEDICINES AGENCY. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
- INVIMA (2006). Buenas prácticas de farmacovigilancia y su impacto en procesos sancionatorios - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos <https://www.invima.gov.co/buenas-practicas-farmacovigilancia-y-su-impacto>
- INVIMA. (2012, 16 de octubre). *Programa Nacional de Farmacovigilancia* [presentación de diapositivas]. SlideServe. <https://www.slideserve.com/dirk/programa-nacional-de-farmacovigilancia>
- Machuca, M. Oñate, M.B., Faus, M.J. (2003, 3 de octubre). *Problemas Relacionados con Medicamentos: PRM y riesgo de PRM*. Pharmacy Practice. Vol. (1), 2-3. <https://www.redalyc.org/pdf/690/69010310.pdf>

- Manual de Farmacovigilancia. (2011). Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia AVANZAR. <https://www.avanzar.com.co/wp-content/uploads/2017/11/manual-de-farmacovigilancia.pdf>
- ManualMERCK.(2007).*Reacciones adversas de los fármacos*. En: ManualMERCK(ed).
Fármacos (pp.2797-2799). Editorial Médica
- Maza Larrea, J. A., Aguilar Anguiano, L. M., & Mendoza Betancourt, J. A. (2018).
Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Revista de Sanidad Militar, 72(1), 47–53.
- Mejía Restrepo, S., Vélez Arango, A. L., Buriticá Arboleda, O. C., Arango Mejía, M. C., & Ríos Gómez, J. A. D. (2002). *La política farmacéutica nacional en Colombia y la reforma de la seguridad social: acceso y uso racional de medicamentos*. Cadernos de Saúde.Pública, 18, 1025-1039. <https://www.scielosp.org/article/csp/2002.v18n4/1025-1039/>
- Meyboom, R.(1998). Causality assessment revisited. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Editorial books of medicine
- Ministerio de Salud y de la Protección Social. (1995, 26 de abril). Decreto 677 de 1995. [Invima.gov.co](https://www.invima.gov.co)
https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/decreto_677_1995.pdf
- Ministerio de Salud y La Protección Social. (2016, 06 de mayo). Decreto 780 de 2016. [Minsalud.gov.co](https://www.minsalud.gov.co).
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20780%20de%202016.pdf
- Ministerio de Salud y Protección Social (2007). Resolución 1403 de 2007 por medio de la cual se determina el modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el manual de condiciones esenciales y procedimientos y se dictan otras disposiciones. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+1403+de+2007.pdf/6b2e1ce1-bb34-e17f-03ef-34e35c126949>
- Ministerio de Salud y Protección Social (2019). Informe al Congreso de la Republica 2018-2019. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PES/informe-congreso-minsalud-20018-2019.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2012, 30 de agosto). Conpes 155 de 2012. [Minsalud.gov.co](https://www.minsalud.gov.co). <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/medicamentos-conpes-155.aspx>
- Morales, M .(2002). *Farmacovigilancia en Chile y el mundo*. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100008>

MSH.(1996). *Manual for the development and maintenance of hospital drug formularies*. Russia Rational Pharmaceutical Management Project. Management Sciences for Health, Arlington, VA, Estados Unidos. <http://www.msh.org>

Organización Mundial de la Salud . (1993, 3 de septiembre). *El papel del Farmacéutico en el sistema de atención de salud*. Informe de la reunión de la OMS Tokio, <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/el%20papel%20del%20farmaceutico.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2014). *La Farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los Medicamentos*. OMS https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Organización Mundial de la Salud. (1985). *Uso racional de los medicamentos*: informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, Kenya, 25–29 de noviembre. OMS. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37403>

Organización Mundial de la Salud. (2013). *Medicamentos biológicos*. Boletín farmacológico. https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=104&Itemid=79#:~:text=de%20su%20monitorizaci%C3%B3n.-,Definici%C3%B3n%20de%20Medicamento%20Biol%C3%B3gico,en%20distintos%20tipos%20de%20sustratos

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Definición de enfermedad*. Scielo. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2016000200006#:~:text=La%20segunda%20variable%20es%20la,es%20m%C3%A1s%20o%20menos%20previsible%22

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Indicadores de Farmacovigilancia: Un Manual Práctico para la Evaluación de los Sistemas de Farmacovigilancia*. OMS <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325851/9789243508252-spa.pdf?ua=1>

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Reacciones Adversas a Medicamentos*. Scielo. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2016000200006#:~:text=La%20segunda%20variable%20es%20la,es%20m%C3%A1s%20o%20menos%20previsible%22

Organización Mundial de la Salud. (2020). *Farmacovigilancia*. paho.org/es/temas/farmacovigilancia

Organización mundial de la salud. (2002). *Promoción del uso racional de medicamentos : componentes centrales*. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67532>

- Organización Panamericana de la Salud. (2008). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/BPFv-de-las-Americas--5-nov.pdf>
- Pérez, J., Cires, M., Freijoso, E., Lara, M.C., Cruz, M.A., Furones, J.A., Diogenes. (2010). *Modelo cubano de la red nacional de Farmacoepidemiología. Promoción del uso adecuado de los medicamentos* (pp. 63 –78). LaHabana: Editorial Academia
- Pino M, D., Madrigal Cadavid, J., Ceballos, M., Cano, A. & Amariles, P., (2018, 30 de mayo). *Resultados de la implementación del reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por pacientes: revisión estructurada*. Revista UIS. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072018000200136&lng=en&nrm=iso&tIng=es
- Pino-Marín, D. (2019, 8 de junio). OVI *Métodos de recolección de información en farmacovigilancia*. [Archivo de video]. <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/37491>
- Reason, J. (2000). *Protocolo de Londres*. Min salud. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/PROTOCOLO_DE_LONDRES_INCIDENTES%20CLINICOS.pdf
- Rodriguez-Betancour, L., Garcia-Vigil, J.L., Giral-Bames, C., Hernandez-Santillan, D., Gutierrez, L.J. (2004). *Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos*. Rev Med IMSS, 42(5), 419-423. https://www.researchgate.net/profile/Luis_Jasso-Gutierrez/publication/240643008_Farmacovigilancia_II_Las_reacciones_adversas_y_el_Programa_Internacional_de_Monitoreo_de_los_Medicamentos/links/00b4953284c9d9cec2000000/Farmacovigilancia-II-Las-reacciones-adversas-y-el-Programa-Internacional-de-Monitoreo-de-los-Medicamentos.pdf
- Roldán, Q. (2016). *Farmacovigilancia: datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300839>
- Salas Rojas, S., Castro Pastrana, L. y Angulo Molina, A., (2018). *Retos actuales en farmacovigilancia: una visión integral de los desafíos de la atención sanitaria* Elibronet. bibliotecavirtual.unad.edu.co.net/bibliotecavirtual.unad.edu.co/es/ereader/unad/172496?as_all=farmacovigilancia&as_all_op=unaccent__icontains&prev=as
- Saldaña, M., (2021). *La atención farmacéutica*. Scielo.isciii.es. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000400001
- Salud.gob.ar. (2021). *Uso racional de medicamentos | DELS*. <https://salud.gob.ar/dels/entradas/uso-racional-de-medicamentos>

- Stable, G., González-Atá, A., M. Cuba Venereo, M., & García Agustín, D. (2021). *Aspectos de farmacovigilancia: adulto mayor y susceptibilidad de reacciones adversas por medicamento*. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 52(2), 177–191
- Tarragó, S., Gravier, R. y Gil, L. (2019). La Farmacovigilancia en Cuba y las Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horizonte Sanitario*. Volumen 18, (Número 1). Págs. 7-15. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6674434>
- Uppsala Monitoring Centre . (6 de Mayo de 2018). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. https://www.who-umc.org/media/164200/whoumc-causality-assessment_new-logo.pdf
- Valsecía, M. (2000). Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. *Farmacología Médica*, 5, 135-148. https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovi gi.pdf
- Velo, G., & Moretti, U. (2012, 20 de noviembre). *Ecofarmacovigilancia para una mejor salud*, 33(11), 963–968. *Revista Médica*. <https://doi.org/10.2165/11539380-000000000-00000>