

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMERICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL PROCEDIMIENTO UTILIZADO PARA  
REPORTAR SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A  
MEDICAMENTOS EN LA CLÍNICA DEL ÁREA DE SALUD DE  
NARANJO, ALAJUELA, ENTRE SETIEMBRE DEL 2017 Y  
JUNIO DEL 2018**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ÁLVARO ROBERTO SANTAMARÍA GONZÁLEZ**

**TUTOR: DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ**

**SEDE ARANJUEZ**

**AGOSTO, 2018**

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA</b> .....	1
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	2
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCION</b> .....	4
<b>Planteamiento del problema</b> .....	4
<b>Hipótesis</b> .....	6
<b>Objetivos</b> .....	7
<b>General</b> .....	7
<b>Específicos</b> .....	7
<b>Justificación</b> .....	8
<b>Antecedentes</b> .....	10
<b>Antecedentes internacionales</b> .....	11
<b>Antecedentes nacionales</b> .....	13
<b>Proyecciones y limitaciones</b> .....	15
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	17
<b>Medicamentos dentro del sistema de salud pública.</b> .....	17
<b>Concepto de salud pública.</b> .....	20
<b>Seguridad de medicamentos</b> .....	21
<b>Estudios clínicos</b> .....	22
<b>Fase preclínica.</b> .....	23
<b>Fase de los estudios clínicos.</b> .....	24
<b>Fase I.</b> .....	24
<b>Fase II.</b> .....	25
<b>Fase III.</b> .....	25
<b>Fase IV.</b> .....	26
<b>Sospecha de una reacción adversa</b> .....	28
<b>Reacciones adversas a medicamentos</b> .....	30
<b>Tipos de reacciones adversas a medicamentos</b> .....	34
<b>En relación con las dosis.</b> .....	34
<b>Clasificación de las RAM de acuerdo con su gravedad.</b> .....	40
<b>Clasificación de las RAM de acuerdo con el mecanismo de producción.</b> .....	41
<b>Factores de riesgo para presentar RAM</b> .....	44
<b>Factores relacionados con el paciente.</b> .....	44

<b>Prevención de reacciones adversas a medicamentos.....</b>	<b>46</b>
<b>Farmacovigilancia .....</b>	<b>46</b>
<b>Conceptos de farmacovigilancia .....</b>	<b>49</b>
<b>Objetivos de la Farmacovigilancia.....</b>	<b>50</b>
<b>Importancia de la Farmacovigilancia.....</b>	<b>52</b>
<b>Orígenes de la Farmacovigilancia.....</b>	<b>53</b>
<b>Historia de la Farmacovigilancia en Costa Rica. ....</b>	<b>59</b>
<b>Buenas prácticas de farmacovigilancia .....</b>	<b>61</b>
<b>Centros de farmacovigilancia (CFV).....</b>	<b>62</b>
<b>Notificación voluntaria .....</b>	<b>65</b>
<b>Información que deben poseer las notificaciones voluntarias.....</b>	<b>68</b>
<b>Farmacovigilancia activa.....</b>	<b>69</b>
<b>Detección de señales .....</b>	<b>71</b>
<b>Análisis y gestión de los riesgos .....</b>	<b>73</b>
<b>Análisis del riesgo .....</b>	<b>74</b>
<b>Identificación de los riesgos.....</b>	<b>74</b>
<b>Cuantificación de los riesgos. ....</b>	<b>75</b>
<b>Evaluación del riesgo. ....</b>	<b>76</b>
<b>Gestión del riesgo .....</b>	<b>77</b>
<b>Infranotificación (subnotificación) .....</b>	<b>79</b>
<b>Causas de la infranotificación .....</b>	<b>81</b>
<b>Procesamiento de datos de las tarjetas amarillas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia .....</b>	<b>82</b>
<b>Marco normativo de farmacovigilancia en Costa Rica.....</b>	<b>84</b>
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>88</b>
<b>Enfoque .....</b>	<b>88</b>
<b>Método.....</b>	<b>88</b>
<b>Fuentes de información.....</b>	<b>89</b>
<b>Variables para el análisis de resultados .....</b>	<b>89</b>
<b>Procedimiento de recolección y análisis de los datos .....</b>	<b>92</b>
<b>Fase 1. Visita a la Clínica para la apertura del tema. ....</b>	<b>92</b>
<b>Fase 2. Recolección de datos.....</b>	<b>93</b>
<b>Fase 3. Análisis de resultados .....</b>	<b>94</b>

<b>Fase 4. Planteamiento de conclusiones y recomendaciones</b> .....	94
<b>Fase 5. Presentación de la investigación</b> .....	94
<b>CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	95
<b>Procedimiento utilizado para notificar sospechas de RAM en la clínica del Área de Salud de Naranjo</b> .....	95
<b>Análisis de la cantidad y calidad de las notificaciones referentes a sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas</b> .....	97
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	118
<b>Conclusiones</b> .....	118
<b>Recomendaciones</b> .....	121
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	124
<b>APÉNDICES</b> .....	133

## TABLAS

Tabla 1. Comparación del sistema de notificación voluntaria (espontánea).....	67
Tabla 2. Variables para el análisis de resultados.....	90
Tabla 3. Distribución de las notificaciones recibidas por sexo del paciente.....	99
Tabla 4. Distribución de las notificaciones recibidas según la edad del paciente.....	101
Tabla 5. Distribución de las notificaciones recibidas de acuerdo con el peso de los pacientes ...	103
Tabla 6. Distribución de las notificaciones recibidas por profesional que reporta .....	106
Tabla 7. Distribución de las notificaiones recibidas de acuerdo con el medicamento reportado	108
Tabla 8. Distribución de las notificaciones recibidas de acuerdo al tipo de reporte .....	111
Tabla 9. Distribución de las notificaciones recibidas según las principales reacciones adversas reportadas .....	114
Tabla 10. Distribución de la las notificaciones por desenlace de la reaccion adversa.....	116

## FIGURAS

Figura 1. Resumen de las características de las diferentes fases de ensayos clínicos.....	28
Figura 2. Relación entre los eventos adversos y reacciones adversas a medicamentos.....	32
Figura 3. Clasificación de las RAM de acuerdo con dosis aplicadas.....	35
Figura 4. Diferencias principales de las reacciones tipo A y B de acuerdo con la dosificación de los medicamentos.....	37
Figura 5. Clasificación de las RAM de acuerdo a la relación de las dosis de los medicamentos. .	40
Figura 6. Tipos de reacciones de hipersensibilidad según los criterios de Gell y Coombs. ....	43
Figura 7. Principales incidentes en la historia de la creación de la Farmacovigilancia. ....	58
Figura 8. Diario Oficial La Gaceta del 25 de marzo del 2005. ....	60
Figura 9. Componentes que alimentan el Sistema de Farmacovigilancia y permiten la detección de señales a partir de la información recopilada. ....	72
Figura 10. Esquema de gestión y manejo de riesgos.....	79
Figura 11. Procedimiento estándar utilizado para el reporte de una sospecha de RAM en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela. ....	96
Figura 12. Distribución de las notificaciones recibidas por sexo del paciente. ....	99
Figura 13. Porcentaje de las notificaciones recibidas según la edad del paciente. ....	102
Figura 14. Porcentaje de las notificaciones recibidas de acuerdo con el peso de los pacientes...	104
Figura 15. Distribución del porcentaje de las notificaciones recibidas por profesional que reporta. ....	107
Figura 16. Porcentaje de las notificaciones recibidas de acuerdo a los principales medicamentos reportados.....	109
Figura 17. Porcentaje de las notificaiones recibidas de acuerdo al tipo de reporte.....	112
Figura 18. Porcentaje de las notificaciones recibidas según las principales reacciones adversas reportadas. ....	115
Figura 19. Porcentaje de las notificaciones recibidas por desenlace de la reacción adversa. ....	117

## **DEDICATORIA**

A mi familia por estar siempre conmigo por su apoyo siempre en todas mis aventuras en esta vida.

A mi novia Martha Moya por ser el soporte cuando mis fuerzas ya no daban.

A mis Abuelos Beto, Mireya y Tana que se que desde el cielo están orgullosos de este nieto que los extraña y ama.

## AGRADECIMIENTO

Antes que nada agradecerle a Dios la oportunidad que me da todos los días de levantarme y mostrarme el camino para ser una mejor persona, por esas lecciones de vida que me muestra y que han hecho crecer como persona.

A mi familia, que en todos los proyectos en los que me he involucrado a lo largo de mi vida han estado ahí para darme el soporte y el apoyo para que siguiera y luchará por cumplir cada uno de mis sueños.

A mi novia Martha Moya Blanco, que gracias a ella retome las ansías por luchar por el sueño de ser farmacéutico, de ser cada día una mejor persona, y que junto a ella he despertado las ganas de crecer cada día más, por un mejor futuro para mí y uno mejor juntos. Gracias Amor, porque todo juntos es mejor.

Al doctor Honorio Pérez Martínez, por ser mi tutor en esta investigación. Recuerdo mi primer día en esta universidad luego de venir de otra y como fue él quien me dio la bienvenida dentro de la misma al ser mi primer profesor. Recuerdo esos lunes y martes en las mañanas cuando, a pesar de lo cansado que llegaba por mi situación laboral en ese tiempo, las clases de Fisiopatología despertaron en mi el gusto por el desarrollar la comprensión del porqué se daban las cosas por encima del memorizar todo. De verdad Doctor fue un placer haber sido alumno suyo y que fuera el tutor de esta investigación.

A la Clínica del Área de Salud de Naranjo en Alajuela, en especial al Dr. Montero director de dicho centro y a la Dra. Ramírez, jefa del Departamento de Farmacia, por la facilidades que, dentro de sus posibilidades, me otorgaron para la realización de esta investigación.

A cada una de los amigos y compañeros que estuvieron a lo largo de mi proceso de mi educación, porque de todos ellos aprendí cosas importantes y positivas que me harán ser un mejor profesional día a día.

*“Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque el Señor tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas.”*

**Josue 1:9**

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCION**

### **Planteamiento del problema**

De acuerdo con lo que explica la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2010), los medicamentos ayudan a modificar la forma de tratar las enfermedades y las diversas patologías del estado de salud de las personas. A pesar de todas sus propiedades beneficiosas, existen cada vez más pruebas de que provocan reacciones adversas, siendo una causa frecuente, la mayoría prevenibles, de enfermedades, discapacidades o, incluso, la muerte. Se calcula que, en algunos países, las reacciones adversas a los medicamentos representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad.

Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en Suecia su programa de farmacovigilancia, como consecuencia de la catástrofe del medicamento Talidomina en la década de los 60. La idea era crear un registro sobre las reacciones adversas a medicamentos y, con base en esa información, alertar a los profesionales de salud y a la población sobre el riesgo asociado a su uso. A finales del 2015, alrededor de 123 países eran miembros de ese programa, el que, actualmente, forma el Programa de Farmacovigilancia de la OMS. (Calderón, 2016)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2015), la farmacovigilancia es definida como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con medicamentos”. (p.1)

La búsqueda de mejorar los diferentes programas de farmacovigilancia trae consigo el aumento en la información necesaria para que el profesional de la salud ayude a incrementar la calidad de vida de los pacientes.

Según Vega (2007), en Costa Rica la farmacovigilancia adquiere un papel importante a partir de 1985, cuando se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), ente que inicialmente fue operado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS); sin embargo, para el

2005, este Centro pasó a formar parte del Ministerio de Salud (MINSA), con el fin de poseer toda la información sobre las reacciones adversas a medicamentos, tanto del lado institucional como del privado. Sin embargo, nuestro país afronta la problemática de que el sistema para notificar este tipo de reportes no es del todo efectivo a nivel nacional.

Según datos suministrados por el CNFV a Roverssi y Vargas (2015), la mayoría de los reportes de sospechas relativos a reacciones adversas a medicamentos son recibidos por el sistema de salud público, propiamente el 78% son provenientes de la CCSS (2012-2104). Sin embargo, este número podría crecer si tomamos en cuenta que dentro de la institución no se cuenta con un programa específico en este sentido, sino que más bien son las clínicas y áreas de salud las que establecen sus programas de farmacovigilancia, de acuerdo con las capacidades que posean.

Al no contar con programas para notificar, de manera voluntaria, las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a nivel nacional, la detección de estos casos recae propiamente en el área de atención que se encuentre el caso, provocando que las posibles notificaciones sean muy diferentes de un lugar respecto a otro. Lo ideal sería que la institución como tal maneje un programa de notificación que se cumpla a nivel nacional, para optimizar las alertas enviadas al CNFV y captar correctamente la información.

Conociendo esta dificultad que se presenta en la institución, es necesario evaluar si los diferentes establecimientos siguen de manera correcta un programa de notificación de sospechas de reacciones adversas. También, es necesario observar la capacitación que recibe el profesional de la salud para la correcta notificación de estas situaciones.

De esta manera, surge la inquietud de preguntar: ¿Cuál es el proceso que se utiliza para reportar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en la clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela?

## **Hipótesis**

Se considera que el conocimiento que tienen los profesionales en salud de la Clínica del Área de Salud de Naranjo sobre el tema de la farmacovigilancia y de reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos es bajo, ya que el uso de la tarjeta amarilla, instrumento para las notificaciones espontáneas de RAM, es casi desconocido para las partes involucradas en este proceso en dicha área de salud.

Una de las razones de peso para no notificar es no saber llenar de manera correcta la boleta amarilla, de ahí su subutilización.

Actualmente, el país cuenta con dos sistemas para notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos: el llenado de la tarjeta amarilla por parte de los profesionales en salud y la plataforma digital denominada Noti-Facedra, donde profesionales y población en general pueden reportar las sospechas de reacciones adversas de una manera más ágil. Este fue creado en el 2017.

A nivel de la Clínica del Área de Salud de Naranjo, únicamente se está trabajando con la notificación mediante la tarjeta amarilla, la cual conlleva una serie de desventajas al ser llenada, ya que posee una gran cantidad de datos necesarios para la notificación adecuada de las sospechas de reacciones adversas; sin embargo, esta misma condición genera cierto grado de sesgo, ya que muchos profesionales no llenan ese tipo de notificaciones o lo hacen de una manera inadecuada.

Por esta razón, mediante el análisis de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos realizadas entre setiembre del 2017 y junio del 2018, se determina que el incorrecto llenado de la boleta amarilla dificulta el proceso para reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela. Esta es la hipótesis para desarrollar la investigación.

## **Objetivos**

### **General**

Analizar el proceso utilizado para reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela, entre setiembre del 2017 y junio del 2018.

### **Específicos**

Determinar los elementos claves en los procedimientos que se realizan para reportar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela.

Identificar las causas principales de los reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela.

Indicar los efectos de reportar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela.

## **Justificación**

De acuerdo con lo que citan Roverssi y Vargas (2015), del Ministerio de Salud de Chile, los medicamentos son la principal herramienta que tiene el área de la salud para prevenir, curar y tratar las distintas patologías que aquejan a ser humano. Sin embargo, hay que considerar la relación riesgo-beneficio cuando estos son utilizados, ya que todo medicamento puede presentar efectos tóxicos, llamados reacciones adversas, que podrían significar una amenaza real a la salud de los pacientes.

Según el Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de las Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2010):

Las posibles consecuencias toxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas son una causa importante no solo de consulta médica sino también de ingreso hospitalario, y, en ocasiones, de la muerte del paciente. (p.1)

Cabe destacar que, de acuerdo con datos suministrados a la OPS en los últimos años, se han retirado gran cantidad de medicamentos, debido a que su relación riesgo-beneficio resulta desfavorable, luego de los estudios realizados postcomercialización.

La Organización Mundial de la Salud (2015) define la Farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión, y la prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado a los medicamentos.” (p.1)

Los objetivos de la Farmacovigilancia son mejorar la atención y seguridad de los pacientes en relación con el uso de los medicamentos, así como apoyar los programas de salud pública, al proporcionar información fiable y equilibrada para la evaluación efectiva del perfil riesgo-beneficio de los medicamentos. (Calderón, 2016)

Según la OPS (2010), todos los sistemas de farmacovigilancia son imperfectos, debido a la dificultad al recoger información básica para su desarrollo.

La OPS habla, específicamente, de que los servicios de farmacovigilancia de nuestra región (América Latina y Caribe) son muy débiles, esto porque presentan las mismas fallas que los sistemas de países desarrollados como los son las subnotificaciones, notificación redundante de RAM, conflictos de intereses de fabricantes y distribuidores y falta de interés de profesionales de la salud. A esas fallas hay que agregar a nuestra región la problemática de los sistemas de salud no equitativos, la gran cantidad de personas que no tienen acceso a servicios de salud y la escasa interacción entre pacientes y profesionales en salud.

En Costa Rica, desde 1985, se estableció el Centro Nacional de Farmacovigilancia, conscientes de que la seguridad de los medicamentos es fundamental para el cuidado de la salud y que un sistema de ese tipo puede influir significativamente en la prevención y gestión de los problemas de su seguridad. Para el 2005, este Centro pasó a formar parte del Ministerio de Salud y, para el 2009, se creó, mediante el Decreto Ejecutivo 35244-S, el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. (Roverssi y Picado, 2015)

De acuerdo con información suministrada a Roverssi y Picado (2015), la CCSS brinda más de 17 millones de consultas al año y para cada paciente se prescriben, en promedio, cuatro medicamentos en el área de Consulta Externa, dos en Urgencias y 10 en Egresos Hospitalarios. Con estos datos, se intuye que, a medida que se aumenta el uso de medicamentos de manera conjunta, la probabilidad de aparecer reacciones adversas aumenta.

La confirmación de estos datos nos lleva a determinar la importancia de los profesionales de salud en el sistema, ya que son los encargados de detectar estas reacciones adversas en cualquiera de las etapas en las cuales se tenga contacto con el paciente.

Según lo que expone la OPS (2010) acerca de la problemática de los programas de farmacovigilancia en nuestra región, en Costa Rica el reporte de sospechas de reacciones adversas

a medicamentos no es un tema que esté del todo bien desarrollado ni existe evidencia sobre la implementación de programas a nivel de clínicas de salud.

El principal propósito de esta investigación es conocer los procedimientos que se utilizan en la Clínica del Área de Salud de Naranjo de Alajuela para reportar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, como un ejemplo de la situación actual en las diferentes clínicas de nuestro país.

De este análisis se desea establecer una serie de aspectos por mejorar en el proceso de reporte de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que se implementan en la clínica, para que sea un ejemplo e implementarlo en otras clínicas, de manera que se fortalezca el sistema de farmacovigilancia en nuestro país.

### **Antecedentes**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2015), la Farmacovigilancia es “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con medicamentos.” (p.1)

Banahan (2016) establece en “Medication Safety and Pharmacovigilance” (“Seguridad de los medicamentos y farmacovigilancia”) que el concepto de farmacovigilancia empezó a tomar forma a nivel mundial a partir de la problemática que tuvo el medicamento Talidomina, el cual causó la malformación genética de entre 10 mil y 20 mil niños, de los cuales una gran cantidad murió, debido a la incompatibilidad de dichas malformaciones, hechos ocurridos en las décadas de 1950 y 1960.

Luego de este lamentable hecho, la OMS estableció, en 1968, un proyecto piloto de investigación de la vigilancia farmacéutica internacional, esto, con el fin de desarrollar un sistema para detectar los efectos adversos poco conocidos de los diferentes medicamentos. Dicho proyecto

es la base del programa que posee la misma OMS y es coordinado por el Centro de Vigilancia de Uppsala, Suecia.

En Costa Rica, el tema es relativamente nuevo y, como lo expone Vega en su proyecto de tesis para obtener el título de Máster en Gerencia de la Salud (2007), titulado “Análisis del proceso que es utilizado para el reporte de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos en la clínica Dr. Carlos Durán Cartín”, este tema inició en 1985 con la creación del Departamento de Farmacovigilancia en la Caja Costarricense de Seguro Social. Luego, en 1991, ingresó a la Red Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

La misma autora explica que en el 2005, el Centro Nacional de Farmacovigilancia pasó a manos del Ministerio de Salud para que fuera el ente que regulara las notificaciones de reacciones adversas en el sistema de salud, tanto público como privado, dentro de nuestro país.

A nivel internacional, se han realizado gran cantidad de estudios, cuyo fin es analizar el crecimiento de los diferentes sistemas de farmacovigilancia en cada país, los cuales demuestran la importancia del tema, en la búsqueda de una mejor capacitación al profesional en el área de la salud, para un correcto reporte de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

### **Antecedentes internacionales**

En Europa, Suecia es uno de los precursores en este tema, tal como lo exponen Lövborg, Ring et al. (2012) en su estudio “A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden” (“Análisis prospectivo de la posibilidad de prevenir las reacciones adversas a medicamentos notificadas en Suecia”), cuyo objetivo fue describir la proporción y el patrón de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) evitable.

Se analizaron 1255 informes de RAM enviados a un centro regional de farmacovigilancia en el sudeste de Suecia, entre el 2008 y 2009. Ciento setenta y dos reportes se consideraron evitables, si hubiera existido una buena educación al paciente. De las RAM prevenibles, 96 se

relacionaban con la prescripción, 35 con la administración y 41 con el seguimiento clínico del tratamiento.

Otros países, siguiendo los parámetros interpuestos por la OMS, han desarrollado programas muy efectivos de farmacovigilancia, tal es el caso de Portugal, donde Marques, Ribeiro et al. (2013) en “A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal” (“Encuesta de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en 10 años de actividad en un centro de farmacovigilancia en Portugal”), recolectaron aproximadamente el 36% de las notificaciones a nivel nacional. Estas mostraron que los médicos fueron los profesionales en salud que más reportaron ese tipo de reacciones adversas, de las cuales un 56% fueron consideradas graves. Este estudio ha sido fundamental en Portugal para reconocer aspectos generales de reacciones adversas a medicamentos.

Siguiendo en Europa, Salgueiro et al. (2013) nos explican, en su revisión “La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España”, que el sistema español de farmacovigilancia de medicamentos está integrado por los centros respectivos de cada una de las comunidades autónomas, coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Las notificaciones se registran en una base de datos nacional denominada Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA), siendo este un claro ejemplo por seguir en otros países.

En el continente americano, Cuba es pionero en el tema, pues realizaron una gran cantidad de estudios que determinan el gran auge que ha tenido el correcto reporte de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Un claro ejemplo de esto es el que realizaron Furones et. al (2016), denominado “Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos (2003-2013)”. Este comprendió el análisis de 26.489 notificaciones de RAM en pacientes de 60 años o más, provocando un promedio de 2681 anuales, cuya población predominante fue la de adultos mayores, de entre 60 y 69 años.

México es otro de los países que están concientizando sobre la responsabilidad del profesional de salud en el tema de la farmacovigilancia, tal y como lo demuestra el estudio,

realizado por Novoa, Asbún y Sevilla (2016), “Responsabilidad profesional aplicada a la farmacovigilancia: un estudio de caso en México”, en el cual se demostró la importancia de crear reportes de reacciones adversas, sin embargo, se observó que la mayoría de médicos de dos hospitales en el Distrito Federal no realizaban ese tipo de notificaciones por desconocimiento del llenado de las notificaciones de RAM.

Este estudio concluye que se necesita más capacitación hacia los médicos, para un avance mayor en el área de la farmacovigilancia local, con el fin de mejorar el servicio de atención a los pacientes.

Colombia es otro país a nivel latinoamericano que busca mejorar el programa de Farmacovigilancia, tal y como lo exponen Pino y Amariles (2016) en su artículo científico “Propuesta de formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por pacientes ambulatorios en Colombia”. Exponen, mediante la revisión de artículos científicos, una lista de chequeo para elaborar el posible reporte de notificación de RAM en pacientes ambulatorios. Dicha lista se diseñó y presentó como una propuesta por utilizar en el sistema de salud en Colombia y está a la espera de validación por parte de las autoridades sanitarias en ese país, con el fin de mejorar el reporte respectivo.

### **Antecedentes nacionales**

En Costa Rica, como se mencionó, se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia en 1985, actualmente es dirigido por el Ministerio de Salud.

Para el 2009, mediante el Decreto Ejecutivo N° 35244-S publicado en el Diario Oficial La Gaceta, se creó el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, que regula el reporte de RAM a nivel nacional.

Este reglamento es un gran aporte para consolidar el sistema de farmacovigilancia nacional, ya que, antes de su creación, existían vacíos en el conocimiento del tema por el personal médico. Muestra de ello lo expone González (2007) en su investigación acerca del conocimiento que tenían

los médicos sobre farmacovigilancia, donde quedó en evidencia que una gran mayoría de ellos en nuestro país no saben cómo reportar una RAM, mientras que los que sí saben hacerlo no lo realizan por una serie de situaciones, entre las que se destacan la falta de interés, la insuficiente información para su realización, entre otras.

Sin embargo, a raíz del fortalecimiento del Comité Nacional de Farmacovigilancia, con la creación del Reglamento, se han hecho esfuerzos por mejorar los sistemas de farmacovigilancia a nivel nacional. Ejemplo de ello se muestra en la tesis realizada por Ortega (2012), titulada “Elaboración de una propuesta para incentivar a médicos, farmacéuticos y enfermeros a que realicen la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con el propósito de consolidar el Programa de Farmacovigilancia de la Clínica Carlos Durán Cartín”.

Se analizaron las causas de la no notificación de RAM, siendo la principal la falta de conocimiento acerca del procedimiento para realizar dicho informe. Cabe destacar que dentro de las conclusiones de este estudio está la importancia de la educación al personal médico en ese campo.

Desde el 2012, la Caja Costarricense del Seguro Social ha instado a realizar diferentes estrategias con la finalidad de mejorar los procesos de notificación de RAM en la institución, situación que es expuesta por Roverssi y Vargas (2015) en su tesis “El impacto de la implantación de los procesos y flujogramas en el abordaje de las reacciones adversas y fallas terapéuticas en la Caja Costarricense del Seguro Social y la calidad y cantidad de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia: agosto 2012-agosto 2014”.

Aquí, se analizaron la calidad y cantidad de notificaciones de RAM recibidas por el CNFV en el periodo 2012-2014, concluyendo que la creación de estos procesos ha fortalecido el Programa Nacional de Farmacovigilancia mediante la educación al personal sobre el correcto llenado de la boleta de notificación de RAM, conocida como tarjeta amarilla.

La realización de este trabajo de investigación busca aumentar el interés por parte del personal de la salud en cuanto a notificar cuando se sospeche alguna reacción adversa a medicamentos por parte de los pacientes, provocando un aumento en las fuentes de información relativa a farmacovigilancia.

Además, se propone que el personal de la salud y los mismos pacientes posean conocimiento sobre el tema de la farmacovigilancia y que comprendan su importancia para mejorar la atención al paciente, la prevención y el tratamiento oportuno de las diferentes reacciones adversas a medicamentos, a fin de evitar fallas terapéuticas en aquel.

### **Proyecciones y limitaciones**

#### **Proyecciones**

Mediante esta investigación, se tratará de analizar los procedimientos para reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos en la clínica de Área de Salud de Naranjo, Alajuela, con el fin de mejorarlos, para el beneficio de la población que asiste a este centro médico.

Se pretende mostrar las posibles carencias del programa dentro de la clínica, con el fin de buscar una propuesta para mejorar el desarrollo del programa de notificaciones.

#### **Limitaciones**

En la Clínica del Área de Salud de Naranjo no se maneja un registro de los procedimientos por aplicar en el Programa de Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, por lo cual el análisis de esos procedimientos recae más en la interpretación al llenar la tarjeta amarilla.

Para este análisis, se tiene la problemática que no existe una base de datos amplia por un período de tiempo prolongado, debido a que empezaron a manejarla a partir del segundo semestre del 2017; anterior a esa fecha no se manejaba ningún respaldo de datos para el reporte de la tarjeta

amarilla, razón por la cual se delimita el tiempo de estudio entre setiembre del 2017 y junio del 2018.

## MARCO TEÓRICO

A continuación, se presentan una serie de fundamentos teóricos que sustentan la investigación, entre ellos, algunos conceptos fundamentales, como qué es un medicamento y sus etapas de desarrollo, lo que significa una reacción adversa y el formulario oficial para reportar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

### **Medicamentos dentro del sistema de salud pública.**

Jiménez (2013) explica que, luego de la Segunda Guerra Mundial, se dieron grandes avances a nivel farmacológico que permitieron mejorar la calidad de vida de los seres humanos. Esto, debido a que dichos avances permitieron incrementar las probabilidades de luchar contra las enfermedades que, en esa época, se encontraban. Este crecimiento farmacológico dio pie a incrementar la cantidad de medicamentos creados.

El Decreto N° 35244-S que establece el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en Costa Rica (2009) define un medicamento como

Toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semi-sintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen para el diagnóstico, prevención o tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el establecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas. (artículo 2, inciso 17)

De este concepto de medicamento, Alesso y Herrera (2012) infieren que un producto medicinal es aquella sustancia o combinación de sustancias administradas, cuyo objetivo es mejorar, corregir o modificar la fisiología normal del ser humano mediante su acción farmacológica, metabólica o inmune. En síntesis, es cualquier sustancia que, al ser utilizada, puede ayudar a tratar o prevenir enfermedades.

Dentro de la conceptualización del término medicamentos, se debe diferenciar dos conceptos de fármaco: principio activo y droga, debido a que estas tres definiciones tienden a crear

confusión, por las similitudes que comparten, de ahí la importancia de establecer las principales diferencias y su correcta aplicación en el ámbito farmacológico y de la salud pública.

La palabra fármaco proviene del vocablo griego *Pharmakon* y se refiere a toda sustancia química capaz de interactuar con el organismo vivo. Desde el punto de vista médico, es toda sustancia utilizada para tratar, curar, prevenir o diagnosticar una enfermedad. (Levy, 2018)

Los fármacos poseen la particularidad de que pueden ser de orígenes varios, ya sean vegetales, animales o minerales. La síntesis orgánica permite modificar estructuras químicas para obtener mayor actividad farmacológica. A un fármaco también se le puede llamar, a partir de esta explicación, un principio activo, siendo la base de un medicamento. (Levy, 2018)

Un fármaco, de acuerdo con Viruete, Barrios y García (2015), es toda sustancia química que, sin importar el origen, cuando interactúa con el organismo, da lugar a una respuesta biológica, generalmente positiva. Para clasificar a una sustancia como fármaco, debe administrarse de manera exógena y buscando fines médicos. Esta definición tiene interés clínico, debido a que se puede utilizar para la prevención, el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

Chávez y Díaz (2014) definen a un fármaco así:

Sustancia de origen diverso o principio activo obtenido de extractos vegetales que se emplean con propósitos preventivos, terapéuticos, diagnósticos o de control de entidades nosológicas. Algunas de tales sustancias persisten en su empleo cotidiano por su valor lúdico, como es el caso de la cafeína (café), la nicotina (tabaco), la teofilina (el té) e incluso el alcohol con todo su espectro de aplicaciones y consumo.  
(p. 1)

Estos mismos autores diferencian un fármaco de una droga, mediante la explicación del concepto que se le da al segundo. Una droga es una sustancia vegetal que se asocia con efectos adictivos, ya sean curativos o adictivos, provocando que tengan restricciones de índole legal y de salud. Este concepto está más asociado a los medicamentos en la literatura y cultura anglosajona,

donde se puede indicar que son términos semejantes, cosa que no ocurre a nivel general. (Chávez Díaz, 2014)

Lorenzo (2008) expone que la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015) define el término droga como “toda sustancia que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce una alteración del funcionamiento natural del sistema nervioso central del individuo y es, además, susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas”, diferenciando más este concepto en la posible creación de reacciones adversas o dependencia de los individuos que consumen ese tipo de sustancias.

Viruete et al. (2015) también expone el concepto de medicamento como uno o varios fármacos, en conjunto con otras sustancias llamadas excipientes, que ayudan a mejorar su rendimiento cuando son administrados. Esta definición está acorde con lo que se expone en el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica.

De acuerdo con Roverssi y Vargas (2015), a nivel general, existe la impresión de que los medicamentos están exentos de riesgos para los pacientes que los consumen. Sin embargo, esto no está del todo desarrollado, a pesar de los grandes avances en el tratamiento, la prevención y curación de las enfermedades, estos siempre pueden ocasionar efectos no deseados en el organismo de los pacientes que los consumen.

James W. Black, farmacólogo inglés ganador del Premio Nobel de Medicina en 1988, describió con la frase “Los medicamentos son venenos útiles”, de una manera más simple de entender, las dos aristas que poseen los medicamentos: son capaces de llevar a un estado de alivio o cura de enfermedades, pero también pueden causar daños o reacciones no favorables al desarrollo del paciente que los consume, situación que es difícil de determinar antes de su consumo. (Vega, 2007)

Viruete et al. (2015) indican que los medicamentos han ayudado a la humanidad a conseguir avances en el campo de la salud logrando una mejor calidad de vida. Sin embargo, pueden afectar la vida de cientos de millones de personas cada día.

Los medicamentos no están exentos de riesgos, causan daños leves, moderados o, incluso, graves a muchas personas, mientras que los mismos pueden proporcionar beneficios a otras personas. También, hay muchos que no experimentan ningún efecto adverso ni beneficioso evidente con lo que toman (efecto placebo).

Roverssi y Vargas (2015) expone que contar con mecanismos para evaluar y controlar los niveles de seguridad que ofrecen los usos clínicos de los medicamentos ayuda a prevenir y, en mayor medida, a reducir sus efectos adversos nocivos para los pacientes que los consumen y, de esta manera, mejorar la salud pública de la población. Estos mecanismos suponen poner en marcha programas esquematizados para abarcar todas las reacciones adversas posibles que se susciten dentro de la población.

### **Concepto de salud pública.**

Existe un sinnúmero de definiciones del concepto de salud y Santoro (2016) las agrupa en tres grandes categorías: orientadas hacia la enfermedad como tal, la ausencia de la enfermedad y como una serie normativa. Sin embargo, estos conceptos deben ser ampliados, para una mejor comprensión.

La misma autora (2016) establece dos definiciones: la salud con un componente de bienestar y otro social.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) expresa, con respecto a la salud pública, que:

(sic) incorpora y adopta una gran diversidad de conocimientos originados desde las ciencias sociales, administrativas, biológicas, de la comunicación, entre otras, que se articulan con métodos y técnicas desarrollados de la bioestadística y la epidemiología, que se complementan con diversas metodologías de investigación para reducir la cuantía de las enfermedades, los fallecimientos prematuros y los trastornos e incapacidades producidos por la enfermedad en la población. (OPS, 2002, p.589)

González, Reina y Fonseca (2015) dan una definición más detallada de la salud, explicando que:

La salud de la población ha sido definida como “un estado de completo bienestar físico, psíquico y social transitorio, y no sólo la ausencia de enfermedad”. Se considera en la mayoría de los estados un derecho fundamental (humano y de justicia social). Afirma Frenk que “es en la salud donde confluyen lo biológico y lo social, el individuo y la comunidad, lo público y lo privado, el conocimiento y la acción. (párrafo 1)

### **Seguridad de medicamentos**

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el concepto de seguridad de los medicamentos se define como el que se utiliza y provoca una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos no justificados, siendo esto una característica muy relativa.

Se deben diferenciar la seguridad de un medicamento y la toxicidad. Mientras que la seguridad es una función de aquel relacionada con las condiciones de uso, la toxicidad es una característica propia. (Roverssi y Vargas, 2015)

En la actualidad, millones de personas dependen del consumo de determinados medicamentos para tratar diferentes enfermedades y mejorar su calidad de vida. Conociendo todas las bondades que nos ofrecen, se debe reconocer que ninguno es cien por ciento seguro, ya que por su naturaleza inherente pueden desarrollar eventos adversos durante su administración, llegando a provocar un descenso en la salud o, incluso, la muerte de los pacientes. (Vega, 2007)

Virga y Aguzzi (2011) recalcan la importancia de demostrar la eficacia, seguridad e inocuidad de un fármaco con un principio activo nuevo, antes de que este sea utilizado en la terapéutica humana. Por esta razón se realizan investigaciones preclínicas y clínicas, para que, mediante su desarrollo, se demuestren de manera científica esos aspectos y obtener el derecho a comercializar el nuevo medicamento. Estos estudios son exigidos por ley en todos los países.

## **Estudios clínicos**

Martínez (2017) define un estudio o ensayo clínico de la siguiente manera:

Un ensayo clínico es una evaluación experimental planificada realizada en humanos de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que pretende valorar su eficacia y seguridad. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son las investigaciones clínicas que más alta evidencia científica general. (p. 31)

De acuerdo con Rivera y Goodman (2012), los estudios clínicos para confeccionar nuevos fármacos son investigaciones realizadas en personas, con la idea de obtener información a nivel de farmacocinética y farmacodinamia.

En estos estudios de investigación de nuevos fármacos, pacientes y personas sanas pueden participar. En ellos se prueban nuevos tratamientos o comparan diferentes tipos de aplicación de tratamientos ya existentes.

Cuevas, Molina y Fernández (2016) exponen que el ensayo clínico resulta de la metodología idónea en términos de evaluar un medicamento o implementar un tratamiento farmacológico que pueda llegar a ser aplicado en seres humanos. Es conocido como el estándar de oro de la investigación científica en el campo de la salud. El ensayo resulta fundamental para obtener un registro sanitario y, posteriormente, comercializarlo, este es un requisito obligatorio en los diferentes sistemas de salud a nivel mundial.

El objetivo de la investigación farmacológica es describir interacciones, relaciones y asociaciones genéticas, inmunológicas, fisiopatológicas y farmacológicas entre las moléculas químicas constituyentes del paciente, además de las relaciones socioculturales con el padecimiento en estudio. También, pretende descubrir, verificar o identificar los eventos adversos de las nuevas técnicas, procedimientos, productos de la investigación o todos ellos. (Roverssi y Vargas, 2015)

Dentro de los requisitos de este tipo de estudios está la necesidad de experimentar con pacientes en condiciones de salud determinadas, con el fin de establecer los efectos clínicos, farmacológicos, posibles reacciones adversas, perfil de seguridad, parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos, eficacia, seguridad y toxicidad, entre otras características por conocer del medicamento antes de su comercialización.

El procedimiento aceptado para realizar estos estudios sigue los parámetros establecidos por la Conferencia Internacional de Armonización. (ICH, por sus siglas en inglés).

Dentro de las características que define la ICH se encuentran las siguientes, que se deben cumplir en los ensayos clínicos ECA

- Controlados: Comparación de efectos de tratamiento entre un grupo intervenido y otro de control, para observar la eficacia y efectividad real del tratamiento.
- Aleatorio: Los participantes del ensayo tienen la misma probabilidad de formar parte de un grupo u otro, no hay criterios que se establezcan previamente para incluir o excluir participantes en grupos determinados.
- Enmascarado: Llamado también ciego, ya que ni los pacientes, el personal de salud ni los evaluadores conocen la intervención a la cual se somete un paciente determinado, esto, con el fin de evitar el sesgo.

En cada uno de estos estudios farmacológicos, antes de iniciar la fase clínica, debe existir una fase previa, conocida como preclínica, en la cual se realizan pruebas a este nuevo medicamento, pero en animales de laboratorio.

Si se supera esta etapa, se pasa a la investigación clínica, la cual se ejecuta en humanos y comprende cuatro partes cuidadosamente planeadas: las tres primeras tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta, una vez que el fármaco haya sido aprobado para ser usado en terapéutica. (Anke, 2014)

### **Fase preclínica.**

Esta etapa del proceso de elaboración de un nuevo medicamento ocurre luego de que ha superado las etapas de preformulación y formulación. En esta etapa, Roverssi y Vargas (2015)

exponen que se evalúan los efectos *in vivo* e *in vitro* del medicamento únicamente en animales de laboratorio, analizando las condiciones de eficacia, seguridad y toxicidad del nuevo fármaco, así como propiedades farmacocinéticas y de farmacodinamia, tales como absorción, metabolismo, velocidad de excreción, entre otras.

### **Fase de los estudios clínicos.**

Esta etapa del periodo de investigación para crear nuevos medicamentos es la primera que se realiza en seres humanos. Se divide en cuatro fases, de las cuales las primeras tres ocurren antes de que el medicamento sea comercializado y la última, cuando ya se encuentra aprobado y comercializado. En otras palabras, la fase clínica se divide en dos: una antes y otra después de la aprobación del medicamento para su administración a la población.

#### **Fase I.**

Esta fase es la primera en la que se administra el nuevo medicamento al ser humano. En esta, se estudian aspectos como los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos en pacientes generalmente sanos, siendo estos un número pequeño. Dichos participantes están bajo un estricto control clínico, pasando las 24 horas de día monitoreados, con el objetivo de determinar la seguridad y la tolerabilidad del medicamento administrado. Esta fase tiene una duración aproximada de seis meses a un año. (García & Gandía, 2011)

Estos ensayos ayudan a orientar temas propios de la posología del medicamento, tales como dosis, vía y pauta de administración, herramientas que sirven de base para otras fases de los ensayos clínicos que se realicen posteriormente. Son imprescindibles para valorar la seguridad de la molécula en estudio. Los riesgos que se puedan ocasionar al paciente deben ser evaluados de manera completa, de ahí la importancia de realizar la fase preclínica. (Martínez, 2017)

Existen estudios fase I que no se realizan con participantes voluntarios sanos por cuestiones de ética y seguridad. Entre los ejemplos de ensayos donde no se permiten voluntarios sanos se encuentran medicamentos sumamente tóxicos, como los antineoplásicos o antiretrovirales. Otra

situación particular es cuando se desea estudiar ese tipo de propiedades en poblaciones especiales, como pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Abad, Martínez y Gálvez, 2011).

## **Fase II.**

En esta fase se determina el efecto del tratamiento con un grupo limitado de pacientes no sanos, en otras palabras, con aquellos que posean la patología para la cual se ha estudiado el nuevo fármaco, esto, con la finalidad de estudiar la actividad biológica específica, el control o la profilaxis de la enfermedad. Se puede dividir en dos partes: la fase II-a, donde se observa la primera evidencia de la eficacia, y la fase II-b, con estudios para obtener respuestas definitivas acerca de seguridad y uso terapéutico del medicamento estudiado. (Cuevas et al., 2016)

En esta etapa de las investigaciones se aplican diseños de tipo aleatorios, doble ciegos, con una serie de criterios de selección sumamente detallados. La evaluación de la eficacia del producto es el principal objetivo de esta fase.

Otro aspecto importante que se considera en esta etapa es la relación de efectos secundarios a largo y corto plazo, por esta razón, ese tipo de estudios duran aproximadamente tres años, para tener el análisis completo de las variables en la población a la que se le administra el medicamento. (Anke, 2014)

De acuerdo con Cuevas et al. (2016), estos estudios sirven como un proceso de selección para elegir los verdaderos medicamentos que tengan el potencial para ser comercializados y, por ende, llevarlos a realizar la fase III, con el fin de dotar a los próximos con el rango de dosificación apropiado para continuar el ensayo. La validez de ese tipo de estudios en esta fase permite llevar una relación e intuir el desarrollo de los estudios en la fase III.

## **Fase III.**

Conocida como el ensayo clínico controlado, donde se realizan estudios mucho más amplios, con el fin de determinar tanto efectos terapéuticos como adversos de administrar el rango de dosificación del medicamento estudiado. En este tipo de ensayos se excluyen poblaciones especiales, tales como embarazadas, niños y adultos mayores, sesgando un poco el estudio. Este

posee un costo económico más elevado, por lo que en la fase anterior (fase II), se determina cuáles de los medicamentos nuevos pueden seguir siendo estudiados. (Roverssi y Vargas, 2015)

Cuevas et al. (2016) expone que en esta fase de la investigación clínica se utiliza una cantidad mayor de pacientes, para obtener una muestra más representativa de la población a la cual se le va a destinar el producto. Una situación importante por controlar es realizar el ensayo en las condiciones que se aproximen lo más cercano posible a la situación real, cuando este producto salga a la comercialización.

Karlberg & Speers (2010) determinan el objetivo principal de esta fase de estudio, el cual es “demostrar o confirmar el beneficio terapéutico” (p54), mediante los ensayos diseñados, confirmando la evidencia ya obtenida.

Los resultados de esta fase del ensayo clínico son importantes para obtener la aprobación y que el medicamento sea comercializado en el mercado. Otros objetivos de este estudio son estudiar el desarrollo de la terapia en diferentes etapas de la enfermedad para la cual es indicado el nuevo fármaco.

#### **Fase IV.**

Estos estudios son conocidos como *postmarketing*, según lo explican Cuevas et al. (2016), debido a que se realizan cuando el fármaco haya recibido la aprobación y se inicie su comercialización. Se utilizan para detectar reacciones o posibles efectos adversos del nuevo medicamento a largo plazo, así como estudios de morbilidad, de ahí que se usen para efectuar los procedimientos de farmacovigilancia del medicamento.

Karlberg & Speers (2010) también los definen como los ensayos clínicos de uso terapéutico, ya que en estos se realiza la vigilancia del producto en pacientes que lo consumen bajo la indicación que se le atribuye.

Existen otro tipo de estudios de fase IV que tienen que ver con la eficacia de la administración del medicamento, los cuales se hacen cada vez más comunes para darle un valor agregado a la investigación a nivel de eficacia y seguridad del producto ya comercializado.

Este tipo de estudios han servido para, incluso, retirar productos del mercado, a pesar de que hayan sido aprobados por lo realizado en las fases previas del ensayo.

Karlberg & Speers (2010) dan como ejemplos de esta situación medicamentos como Baycol® y Lipobay® (principio activo cerivastatina), Rezulin® (troglitazona) y el Vioxx® (rofecoxib), que tuvieron que salir del mercado por daños a la salud que fueron descubiertos en este tipo de ensayos. Dichos estudios no son necesarios para aprobar el medicamento, pero sí para optimizar su uso.

Roverssi y Vargas (2015) indican la importancia de que los medicamentos que posean cinco años o menos estén en estricto control y vigilancia, ya que en esa etapa se detectan gran cantidad de reacciones adversas, cosa que durante los estudios previos no se observan. Existe también la aparición de efectos adversos, dado que la mayor parte de la población que consume esos medicamentos viene con la administración de otras terapias, elementos que no se toman en cuenta en el desarrollo de ensayos previos.

Cuevas et al. (2015) definen la importancia de aplicar de manera correcta, ética y eficaz de los ensayos clínicos durante el desarrollo de nuevos medicamentos, en pro del bienestar de la población.

La investigación clínica resulta esencial para mejorar la calidad de vida de la población y el bienestar general de la sociedad. Los avances en el conocimiento fundamental solo se traducirán en calidad de vida y en bienestar para las personas cuando puedan ser aplicados para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. (p17)

**Figura 1. Resumen de características en diferentes fases de ensayos clínicos.**

<b>Tabla 4. Resumen de las características de los diferentes ensayos clínicos según la fase de desarrollo</b>			
<b>Fase del ensayo</b>	<b>Características</b>		
	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Diseño</b>
<b>Fase I</b>	Pequeño número de voluntarios sanos o, en algunos casos de enfermos	Seguridad Farmacocinética Farmacodinámica	No controlado
<b>Fase II</b>	Enfermos (100-400 aprox)	Seguridad Relación dosis-respuesta Eficacia	Controlados Asignación aleatoria
<b>Fase III</b>	Enfermos (muestra de gran tamaño, heterogénea y representativa)	Seguridad Confirmación de la eficacia Beneficios en salud	Controlados Asignación aleatoria Comparativos con el tratamiento estándar
<b>Fase IV</b>	Población general	Farmacovigilancia Nuevas indicaciones	Controlados Asignación aleatoria Larga duración

Fuente: Martínez. (2017).

### **Sospecha de una reacción adversa**

Santos, García, Ruiz, Bofill y Valenzuela (2017) relacionan la seguridad de un medicamento con la frecuencia con la que aparecen los efectos o las reacciones adversas y su gravedad. El conocimiento de esta variable en la administración de una terapia farmacológica es de suma importancia para evaluar la eficacia (grado en el que resulta beneficioso su uso en el

contexto experimental del ensayo clínico) y los riesgos a los que se somete al paciente al prescribir un determinado principio activo. Esta relación es conocida como la razón riesgo-beneficio.

De acuerdo con Roverssi y Vargas (2015), existe una hipótesis que relaciona la exposición de un medicamento con una manifestación clínica determinada. Como bien lo expresa la autora, es una sospecha que sería confirmada hasta que se analicen los casos individuales, para determinar la causalidad de la reacción ante la exposición del medicamento. Cabe recordar que la unidad de análisis en farmacovigilancia no atiende este tipo de casos, sino las señales, las sospechas.

Con base en esta premisa, la autora mencionada indica que se sospecha que existe una reacción adversa cuando se reciben notificaciones de un mismo medicamento que cumplan con una serie de características, entre ellas, que las fechas en las cuales se presenten las notificaciones sean similares con las respectivas de consumo del medicamento reportado. Para esto, es necesario recibir varios reportes.

Con base en estas afirmaciones, se demuestra la problemática que existe en la sociedad, ya que existen una gran cantidad de reacciones y eventos adversos no reportados por los pacientes a los profesionales de salud, provocando que exista ese vacío en la notificación correcta de esas sospechas, ello provoca la falta de literatura necesaria para combatir de la manera más idónea este tipo de situaciones que atentan contra el sistema de salud pública.

De acuerdo con Novoa, Bojail et. al (2016), esta situación es la gran limitante de los sistemas para la notificación de las sospechas de reacciones adversas, debido a que, según estos autores, se estima que apenas el 6% de las reacciones adversas son reportadas a nivel mundial, de ahí la importancia de mejorar la implementación de sistemas que contribuyan a mejorar ese tipo de reportes, sistemas que deben ser regulados para el beneficio de los pacientes que padezcan ese tipo de situaciones.

Cruz, Ruiz, Furones y Palenzuela (2015) consideran que los principales problemas que se han encontrado para la no notificación son factores que influyen directamente en esas tasas de reportes tan bajos, entre ellos están la falta de conocimiento del sistema de reportes, ya que se tiene el concepto equivocado de que solo los médicos pueden realizar estas notificaciones, siendo esta

una percepción muy distinta a la real, ya que cualquier profesional en salud lo puede realizar, incluso los mismos pacientes.

## **Reacciones adversas a medicamentos**

Bignone y Schiaffino (2016) exponen que las reacciones adversas a medicamentos (conocidas como RAM) representan uno de los problemas más importantes en la salud pública. Esto ocurre a pesar de los constantes avances de las autoridades sanitarias por reducir la incidencia de esos eventos adversos, ya que la morbimortalidad asociada a esta problemática sigue siendo alta. Sin embargo, los avances en el tema, la metodología para la detección, evaluación y monitoreo de las RAM continúan siendo insuficientes. Las autoridades estiman que dentro del 30% y 60% de las RAM pueden ser prevenibles.

Roverssi y Vargas (2015) expone que muchas de las RAM son consecuencia del uso irracional de los medicamentos, así como errores humanos, de ahí que considere que estas puedan ser prevenibles. Las principales causas que cita esta autora para el desarrollo de las RAM son:

- Diagnósticos erróneos
- Prescripciones o dosis equivocadas, a pesar de usar el medicamento correcto.
- Problemas médicos, alérgicos o de herencia genética asociados que causen la RAM a algún medicamento en específico.
- Automedicación.
- No cumplimiento del tratamiento prescrito.
- Interacciones en pacientes polimedicados.

Aunque evitemos estas situaciones, no se puede garantizar de manera efectiva que no aparezcan RAM, ya que todos los medicamentos -por su naturaleza- tienen la particularidad de provocar efectos secundarios, sean o no perjudiciales para el ser humano. Con base en esta premisa, se analiza la relación entre los beneficios y posibles riesgos que podría provocar un medicamento para su administración.

Gil, Amell y Manrique (2008) explican que la problemática de las RAM no solo influye negativamente en las condiciones de salud de los pacientes, sino que también existe un aumento

significativo en los costos por los servicios de salud. Al tratar estas RAM, se genera un costo extra a nivel económico, ya que se aumentan las condiciones que se deben prestar a pacientes que son tratados por estas situaciones, costos tales como la estancia en centros de salud, realización de exámenes clínicos, otro tipo de medicamentos, entre otros indirectos.

Alesso y Herrera (2012) exponen la importancia de las RAM, debido a su gravedad, ya que según estudios realizados en países desarrollados, en estos lugares cerca del 16,8% de las hospitalizaciones se deben a cuadros provocados por RAM. Incluso, va más allá de solo la hospitalización por esta causa, en otros estudios consultados por esos autores se demuestra que entre el 50% y 70% de las personas que ingresan a hospitalizaciones por RAM pudieron evitar dicha situación de haberla conocido.

El Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica define un evento adverso como aquel suceso nocivo para el paciente y que ocurre luego de que se le administre un medicamento, siendo esta la causa o no del evento.

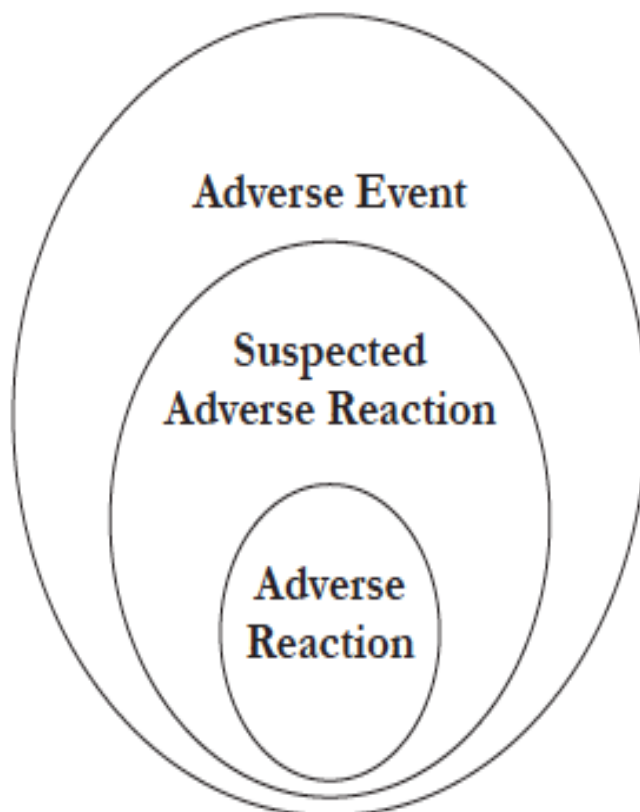
Se comprende que una reacción adversa es una respuesta nociva y no buscada por un medicamento administrado a dosis normales para un paciente, en búsqueda de mejorar su condición de salud (Reglamento Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica, 2009).

Bignone y Schiaffino (2016) diferencian los conceptos de evento adverso, reacción adversa y efecto secundario. El término evento adverso es un acontecimiento indeseado que ocurre durante o tras la administración de un fármaco, pero que puede o no ser atribuido a aquel. De esto se desprende que todas las reacciones adversas son eventos adversos, pero no todos los eventos adversos son necesariamente reacciones adversas.

Un efecto secundario generalmente es conocido como efecto adverso, sin embargo, esta es una manera incorrecta de reconocerlos. Un efecto secundario, según la OMS, es cualquiera no intencionado, de manera principal, de un medicamento que ocurre a dosis normales y es relacionado con su propia farmacología. No siempre será un efecto no deseado, sino que es una acción del mecanismo que no es la indicada, un ejemplo de ello son los medicamentos que provocan

somnolencia, siendo este efecto uno secundario, no la principal acción farmacológica del medicamento (Bignone y Schiaffino, 2016)

**Figura 2. Relación entre los eventos adversos y reacciones adversas a medicamentos.**



Fuente: Bignone y Schiaffino (2016)

De acuerdo con Cruz et al (2015), una reacción adversa es definida por la Organización Mundial de la Salud como una de tipo nociva no deseada, que es provocada por la dosificación de manera usual que se utiliza para tratar las patologías para las cuales está indicado determinado medicamento.

Sin embargo, la definición más utilizada actualmente explica que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una reacción nociva y no deseada atribuida a la administración de un medicamento.

Las RAM, entonces, podemos definir las de una manera más clara como la interacción que ocurre entre un medicamento que es administrado y ciertas características propias que ocurren en el paciente que lo consume y alteran su respuesta normal. Estas RAM se pueden clasificar en las relacionadas propiamente con características inherentes al medicamento, las provocadas por situaciones muy propias del paciente y otras por errores de medicación. (Cruz et al, 2015)

Las RAM son un problema que crece día a día, debido a una serie de problemas que Bignone y Schiaffino (2016) nos enumeran a continuación:

- Incremento en la expectativa de vida en la población.
- Desarrollo acelerado de las industrias farmacéuticas en el descubrimiento de fármacos para el tratamiento de patologías que no tienen un esquema de tratamiento definido.
- El alto grado de desconocimiento de los profesionales en salud, de los pacientes y las autoridades sanitarias acerca de las complicaciones e interacciones que generan los nuevos medicamentos que salen al mercado.

Las RAM asociadas a las características del medicamento son las inherentes a él; entre ellas se pueden encontrar las relativas a las propiedades físicas, químicas, farmacocinéticas, formulación, posología, interacciones (siendo estas las más preocupantes para el paciente, debido a efectos que deben ser de conocimiento inmediato antes de iniciar el tratamiento) e, inclusive, vía de administración.

Existen RAM independientes de las condiciones propias de los medicamentos, proporcionadas por las características propias de los pacientes, las cuales determinan su severidad. Dentro de esas particularidades podemos citar la edad, el sexo, la herencia genética, las enfermedades asociadas, los malos hábitos de salud, entre otros.

Los errores de medicación pueden ser cometidos por los médicos, los profesionales de la salud, los farmacéuticos y los mismos pacientes, en el momento en que los fármacos se recetan, entregan, toman o almacenan.

Según su naturaleza, los errores se clasifican como: medicamento erróneo, omisión de dosis o de medicamento, dosis o posología incorrecta, error de preparación o manipulación o acondicionamiento, falta de seguimiento del tratamiento, no cumplimiento del paciente, entre otros. (Pasto et al, 2009)

### **Tipos de reacciones adversas a medicamentos**

Las RAM pueden clasificarse de varias maneras, dependiendo el marco de estudio que se quiera profundizar. Gil, Amell y Manrique (2008) clasifican las RAM de acuerdo con la relación de las dosis, la gravedad de las reacciones adversas y una última tiene que ver con el mecanismo de producción de las RAM, siendo estas tres clasificaciones las más conocidas a nivel mundial.

#### **En relación con las dosis.**

Para Roverssi y Vargas (2015) la clasificación de acuerdo con las dosis fue propuesta por Rawlins y Thompson (1977), es la más conocida y aceptada a nivel mundial.

Según varios autores, es la manera más correcta de diferenciar las RAM. Esta es una clasificación donde las categorías se dividen con las primeras letras (en el idioma inglés) que describen el tipo de reacciones que se provocan. (Bignone y Schiaffino, 2016)

**Figura 3. Clasificación de las RAM de acuerdo con dosis aplicadas.**

Tipos de reacciones adversas	
A ( <i>Augmented</i> ):	Relacionadas con la dosis
B ( <i>Bizarre</i> ):	No relacionadas con la dosis
C ( <i>Chronic</i> ):	Relacionadas con la dosis y el tiempo
D ( <i>Delayed</i> ):	Relacionadas con el tiempo
E ( <i>End of use</i> ):	Relacionadas con la retirada
F ( <i>Failure</i> ):	Falta de eficacia

Fuente: Bignone y Schiaffino. (2016).

### ***Reacciones tipo A.***

Bignone y Schiaffino (2016) las definen como aquellas reacciones que se producen como consecuencia del exceso en la acción, a nivel farmacológico, de los medicamentos utilizados en pacientes, cuando se consideren que fueron aplicados en dosis normales o están dentro del rango terapéutico de la sustancia. Su nombre viene de la palabra en inglés *augmented*, que significa aumentado.

De acuerdo con Roverssi y Vargas (2015), se relacionan con el mecanismo de acción, son dependientes de su dosificación y resultan ser las menos graves y muy predecibles, a tal punto de que la mayoría son reconocidas y estudiadas desde antes del proceso de comercializar el medicamento que la genera; por lo tanto, se pueden llamar predecibles para el paciente.

Gil et al. (2008) explican que estas reacciones son efectos farmacológicos exagerados, de ahí su nombre, de un fármaco cuando es administrado en dosis que, después de estudios clínicos, resulta estar dentro del intervalo normal de dosificación.

Estas RAM pueden ser producto de efectos colaterales, interacción con otros medicamentos, efectos citotóxicos, alteraciones de índole farmacodinámicas y farmacocinéticas que provoquen un aumento en la concentración del medicamento en el organismo que provoque una sobredosis relativa. Constituye la mayor cantidad de RAM conocidas (alrededor del 75%).

### ***Reacciones tipo B.***

Roverssi y Vargas (2015) las definen como todas aquellas RAM que no se relacionan con el mecanismo de acción del medicamento, ni con la dosis a la cual se administra. Estas reacciones tienden a ser impredecibles y su mecanismo de acción desconocido. No tienen una incidencia tan alta como las de tipo A, pero sí resultan más graves y poseen, incluso, una alta tasa de mortalidad.

Bignone y Schiaffino (2016) les dan la característica de ser muy extrañas en aparecer, de ahí que su nombre sean RAM bizarras (del inglés *bizarre*), ya que aparecen de manera inesperada e, incluso, en dosis subterapéuticas, de ahí su diferenciación con las dosis dependientes. Dentro de este grupo se encuentran las reacciones de tipo idiosincrático que resultan de las características específicas del paciente que las presenta.

Analizando el hecho de que resultan específicas a los pacientes que las presentan, Gil et al. (2008) indican que este tipo de RAM pueden ser de tipo inmunológico, incluso, manifestarse en pacientes con factores hereditarios que las predisponen y, en su mayoría, no lo saben; por ende, no las llegan a prevenir. Dentro de las reacciones de tipo inmunológico se pueden encontrar pacientes con *rash* muy marcados, anafilaxia, vasculitis, entre otros.

Existen también las RAM de corte no inmunológico, que consisten en intolerancias de los pacientes a medicamentos sin conocer dicha intolerancia y la predisposición genética que traigan asociada a su consumo. Dichas intolerancias pueden deberse a defectos congénitos en cualquier parte del recorrido que realice el medicamento dentro del organismo, tal como fallo en su metabolismo o en zonas adyacentes al sitio de acción. Un ejemplo de este tipo de RAM ocurre en pacientes que han sido reportados con hepatitis a causa del uso de Isoniazida. (Gil et al., 2008)

Roverssi y Vargas (2015) determinan la importancia de detectar todas las RAM tipo A posibles que ocurran a dosis que se ajusten a los rangos terapéuticos, esto, con la finalidad de crear la cultura de notificar, dentro de los profesionales en salud, ya que al reconocer las más comunes, se pueden diferenciar de una manera más eficaz de las tipo B, con el fin de asegurar una correcta y rápida intervención en el tratamiento de ambos tipos.

**Figura 4. Diferencias principales de las reacciones tipo A y B, de acuerdo con la dosificación de los medicamentos.**

**Cuadro No. 1 Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson**

<b>Tipos de efectos adversos</b>	<b>TIPO A</b>	<b>TIPO B</b>
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Farmacológicamente Predecible	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia y morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar dosis	Suspender el fármaco

Fuente: Roverssi y Vargas. (2015).

Estos dos tipos de reacciones (A y B) de acuerdo con Bignone y Schiaffino (2016) fueron las primeras desarrolladas por Rawlins y Thompson en 1977; sin embargo, en la actualidad, a estos tipos se les sumaron las siguientes clasificaciones que se diferencian en el tiempo de duración de la dosificación, de administración e, incluso, por agentes externos al principio(s) activo(s) de los medicamentos que las presentan. Dichas clasificaciones son las siguientes.

### ***Reacciones tipo C.***

Su nombre proviene del inglés *chronic* (crónicas). Bignone y Schiaffino (2016) explican este tipo de reacciones como las que aparecen cuando se da un consumo prolongado del medicamento, en otras palabras, son administrados a pacientes que padecen de enfermedades conocidas como crónicas, donde la administración de un fármaco determinado es casi que continua.

Estas reacciones, de acuerdo con Roverssi y Vargas (2015), son las más recientes en ser diferenciadas, de modo que la frecuencia de una enfermedad espontánea aumenta conforme se

consume el medicamento; en otras palabras, a mayor tiempo de administración del fármaco, mayor la frecuencia de aparición de esa reacción, la cual puede ser grave.

### ***Reacciones tipo D.***

La clasificación proviene del inglés *delayed* (retrasada). De acuerdo con Gil et al. (2008), ese tipo de reacciones aparecen tiempo después de que se administra el medicamento. Se diferencian de las tipos C en que suelen ser culpa de la administración ocasional del fármaco.

Dichas RAM resultan ser ajenas al tratamiento y se presentan en los pacientes que reciben el medicamento o, incluso, en su descendencia. Un ejemplo de este último caso es la administración de un fármaco en el primer trimestre del embarazo, ya puede dar pie a malformaciones congénitas en recién nacidos.

Tienden a ser poco frecuentes. Las más importantes son los efectos teratogénicos de algunos medicamentos contraindicados en embarazo, ya que su administración puede desarrollar mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos. Un ejemplo de este tipo de reacciones es la aparición de malformaciones genéticas causadas por la utilización de la Talidomina. (Bignone y Schiaffino, 2016)

### ***Reacciones tipo E.***

Son conocidas con esta letra, ya que provienen del inglés *end of use* (fin del uso). Existen dos definiciones que se relacionan; una la exponen Roverssi y Vargas (2015), en el sentido de que este tipo de reacciones aparecen cuando se da la supresión de manera brusca, luego de que fuera administrado de una manera prolongada.

Con base en esta afirmación Bignone y Schiaffino (2016) le dan a este tipo de reacciones el nombre de Síndrome de abstinencia, que es la RAM que aparece al eliminar el fármaco. Son reacciones que se manifiestan de manera rápida luego de retirarlo y no son comunes.

### ***Reacciones tipo F.***

Roverssi y Vargas (2015) las definen como aquellas que se dan cuando ocurre una falla en la eficacia de la acción farmacológica del medicamento, que altera el efecto deseado.

Dentro de este tipo de RAM se puede encontrar los efectos no deseados que ocurren al no tener una adecuada dosificación del medicamento, de ahí proviene su clasificación (de la palabra en inglés *failure* o fracaso, en español).

Un ejemplo de esta situación es la de un embarazo no deseado que ocurrió producto de una incorrecta dosificación del anticonceptivo utilizado o una interacción a nivel medicamentosa. (Roverssi y Vargas, 2015)

**Figura 5. Clasificación de las RAM de acuerdo con la relación de las dosis de los medicamentos.**

Tabla 5-1. Clasificación de las reacciones adversas			
Tipo de reacción	Características	Ejemplos	Manejo
A) Relacionada con la dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunes</li> <li>• Relacionadas con el mecanismo de acción farmacológico</li> <li>• Predecibles</li> <li>• Baja mortalidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglucemia por antidiabéticos orales</li> <li>• Broncoconstricción por <math>\beta</math>-bloqueantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir la dosis o suspender</li> <li>• Considerar el efecto de tratamientos concomitantes</li> </ul>
B) No relacionadas con la dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco comunes</li> <li>• No relacionadas con el mecanismo de acción farmacológico</li> <li>• Impredicibles</li> <li>• Alta mortalidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad a la penicilina</li> <li>• Hipertermia maligna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender el tratamiento y evitarlo en el futuro</li> </ul>
C) Relacionadas con la dosis y el tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco comunes</li> <li>• Relacionadas con la acumulación de dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal por corticoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir la dosis, retirar paulatinamente</li> </ul>
D) Relacionadas con el tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco comunes</li> <li>• Normalmente relacionadas con la dosis</li> <li>• Se hacen evidentes tiempo después del tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogénesis</li> <li>• Carcinogénesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalmente intratables</li> </ul>
E) Síndrome de abstinencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco comunes</li> <li>• Aparecen al retirar el tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de abstinencia a opiáceos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reintroducir el tratamiento y retirar paulatinamente</li> </ul>
F) Fallo del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunes</li> <li>• Relacionadas con la dosis</li> <li>• A menudo causadas por interacciones farmacológicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosificación inadecuada de anticonceptivos orales cuando se administran con medicamentos inductores enzimáticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar la dosis</li> <li>• Considerar los efectos del tratamiento concomitante</li> </ul>

Adaptada de: Edwards y Aronson, 2000.

Fuente: Durán, Mestres y Nogues. (2017).

### Clasificación de las RAM de acuerdo con su gravedad.

Roverssi y Vargas (2015) determinan que, actualmente, existen cuatro categorías para clasificar las RAM, de acuerdo con la información de reacciones adversas que se tiene a mano y ha sido analizada. Estas cuatro categorías son:

- Letales: Estas provocan, de manera directa o indirecta, la muerte del paciente.

- Graves: Pueden provocar la muerte de un paciente si no son tratadas con la seriedad del caso. Dicha seriedad conlleva la hospitalización en un tiempo largo, para que pueda ser tratada. Requiere la suspensión por completo del medicamento que la provoca.
- Moderadas: Estas pueden llevar al paciente a una hospitalización o una atención importante dentro de un centro de salud (Urgencias). Provocan un cambio en el tratamiento farmacológico, sin causar la supresión del medicamento que la produce (puede provocar un cambio en la dosificación, por ejemplo).
- Leves: Las más comunes, sus síntomas son tolerados sin mucha complicación a nivel de salud. Generalmente, no requieren de atención a nivel médico ni aplicar cambios en la utilización del medicamento que la provoque.

### **Clasificación de las RAM de acuerdo con el mecanismo de producción.**

Bignone y Schiafifino (2016) exponen que, por lo general, no hay un conocimiento preciso de los mecanismos de producción de las RAM, de ahí que no se pueda determinar a ciencia cierta por qué se produce en un paciente y en otro no. No obstante, se sabe que los mecanismos de las RAM pueden venir de una variedad de situaciones que se pueden explicar de manera general para dar una noción de cómo se producen las reacciones. Dentro de los principales mecanismos están los siguientes.

#### ***Sobredosis relativa.***

Gil et al. (2008) indican que este mecanismo sucede cuando el medicamento es administrado a dosis dentro del rango terapéutico, pero por alguna razón las concentraciones plasmáticas superan las normales dentro del organismo.

En la mayoría de estas situaciones está presente algún tipo de alteración en procesos farmacocinéticos. Este mecanismo es uno de los causantes principales de la mayoría de las RAM tipo A.

### ***Efectos colaterales.***

Son los llamados eventos adversos de los medicamentos, ya que forman parte de la acción farmacológica, sin la necesidad de que sean el efecto deseado para el paciente. Gil et al. (2008) nos muestra el ejemplo de la xerostomía producida durante un tratamiento con fármacos anticolinérgicos como un claro ejemplo de ese tipo de reacciones.

### ***Efectos secundarios.***

Son consecuencia de la acción propia del medicamento, pero no es su acción principal; en otras palabras, no es la acción farmacológica para la cual se fue indicado para un paciente determinado. Ejemplo de ello son medicamentos como la difenhidramina, utilizado para tratar ciertas reacciones alérgicas que provoca también somnolencia. Gil et al. (2008) aclaran que no siempre es fácil distinguir un efecto secundario de uno colateral, por lo que en ocasiones tienden a confundir términos.

### ***Idiosincrásicas.***

Son aquellas que se manifiestan como una respuesta anormal de un paciente determinado hacia el medicamento. Estas reacciones son independientes de las dosis que consume aquel, de tal manera que pueden presentarse en dosis subterapéuticas, por ejemplo.

Estas RAM están generalmente relacionadas con la genética propia del paciente y con deficiencias enzimáticas propias del individuo. Dentro de esta clasificación y junto a las de hipersensibilidad, podemos encontrar las RAM tipo B. (Gil et al, 2008)

### ***Hipersensibilidad.***

Según lo explican Durán et. al (2017), muchos medicamentos tienden a desarrollar reacciones pseudoalérgicas, en otras palabras, síntomas similares a los de una alergia, pero no tienen una base de tipo inmunológico para clasificarlas como una alergia.

Al igual que las alergias, estas reacciones necesitan de un contacto previo para sensibilizar al organismo y provocar el factor desencadenante. Un ejemplo de este tipo de reacciones ocurre con la vancomicina o los opioides, que generan una activación y degranulación de mastocitos en determinados pacientes.

De acuerdo con Durán, Mestres y Nogues (2017) los criterios utilizados para definir los tipos de reacciones de hipersensibilidad son los de Gell y Coombs, que se explican en la siguiente figura.

**Figura 6. Tipos de reacciones de hipersensibilidad según Gell y Coombs.**

Tabla 5-2. Reacciones alérgicas a fármacos: características y ejemplos				
Tipo de reacción	Mecanismo	Manifestaciones clínicas	Tiempo en aparecer la reacción (después de la exposición)	Ejemplos de fármacos
Tipo I: Hipersensibilidad inmediata (mediada por IgE)	Unión de complejos fármaco-IgE a mastocitos y liberación de histamina y mediadores inflamatorios	Anafilaxis, urticaria, angioedema, broncoespasmo	Minutos-horas	Penicilinas Anestésicos locales Contrastes radiológicos
Tipo II: Citotóxica	Anticuerpos IgG o IgM de acción directa sobre células sanguíneas	Anemia hemolítica, leucopenia, trombopenia	Variable	Quinina Rifampicina Metronidazol
Tipo III: Mediada por inmunocomplejos	Depósito tisular de complejos fármaco-anticuerpo, con activación del complemento e inflamación	Enfermedad del suero, vasculitis, nefritis intersticial	1-3 semanas	Anticonvulsivantes Diuréticos
Tipo IV: Celular. Hipersensibilidad retardada	Complejo histocompatible presentado por el fármaco a células T, acompañado de liberación de citocinas y mediadores inflamatorios	Dermatitis, <i>rash</i>	2-7 días	Fármacos aplicados por vía tópica: anestésicos locales, antibióticos, antihistamínicos
Apoptosis mediada por ligando Fas/Fas	Necrosis de los queratocitos por aumento de la unión de Fas (receptor de la superficie celular que induce la apoptosis)	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	24 horas-2 semanas	Sulfamidas Oxicams Anticonvulsivantes
Síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes	Acumulación de productos intermedios tóxicos del metabolismo de anticonvulsivantes	Fiebre, <i>rash</i> , compromiso de órganos internos	1-8 semanas	Anticonvulsivantes

Fuente: Durán, Mestres, Nogues. (2017).

## **Factores de riesgo para presentar RAM**

Se debe tener claro que no todas las personas poseen las mismas predisposiciones a presentar RAM, ya que cada organismo actúa de manera diferente ante la administración de los medicamentos. Sin embargo, sí existen factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de que ese tipo de reacciones ocurra en determinados pacientes.

De acuerdo con Durán et. al (2017), existen una serie de factores de riesgo, entre los que se destacan los relacionados con el paciente, el consumo de sustancias, el medicamento propiamente, la enfermedad y los factores genéticos.

### **Factores relacionados con el paciente.**

#### ***Edad.***

Este factor es uno por tomar en cuenta en edades extremas del ser humano. Los neonatos, por ejemplo, son una población sumamente sensible por su inmadurez en el desarrollo de muchas funciones, tales como la renal, hepática, entre otros sistemas.

Otro grupo que ejemplifica este factor de riesgos son los adultos mayores, los cuales empiezan a disminuir funciones a nivel renal, hepático; existe la probabilidad de que sean polimedicados y sufran enfermedades concomitantes.

#### ***Sexo:***

Existe una tasa mayor de mujeres que presentan RAM en comparación con los hombres, sin embargo, este dato no implica que ser mujer predisponga a su aparición. La explicación a esta situación en concreto se da, más que todo, por diferencias a nivel de composición corporal entre ambos sexos. El sexo femenino tiende a poseer menos peso, órganos más pequeños, entre otras cosas.

### ***Peso corporal y distribución de grasa.***

Estos son factores de riesgo en RAM ante medicamentos que poseen condiciones especiales, tales como los absorbidos de manera prolongada.

### ***Factores relacionados con consumo de sustancias.***

Los ejemplos más claros de estos factores son el consumo de alcohol y tabaco, los cuales alteran el metabolismo de muchos fármacos y facilitan la aparición de muchas RAM. Incluso, los mismos efectos de estas sustancias potencian reacciones asociadas a medicamentos en específico.

### ***Factores relacionados con el medicamento.***

#### ***Dosis.***

Muchas de las RAM dependen de las dosis, más del 75% de las descritas son del tipo A (dependientes de las dosis administradas).

#### ***Duración de tratamiento.***

A mayor duración del tratamiento, más probabilidad de la aparición de las RAM descritas para un medicamento.

#### ***Polifarmacia.***

A mayor cantidad de medicamentos administrados a un paciente, una probabilidad más alta de que aparezcan interacciones entre ellos, de ahí la aparición de RAM asociadas.

### ***Factores relacionados con enfermedad tratada o patologías asociadas.***

La existencia de la misma enfermedad o patologías asociadas al paciente puede desencadenar un aumento en la aparición de RAM, ya que estas pueden modificar respuestas del medicamento administrado, incluso, provocar eventos adversos o efectos secundarios.

### ***Factores genéticos.***

El polimorfismo en los genes codifica el metabolismo los fármacos, así como los receptores y canales iónicos responsables de su efecto, aumentando el riesgo de RAM o alterando la eficacia de la droga.

### **Prevención de reacciones adversas a medicamentos**

Alesso y Herrera (2012) nos indican que la aparición de la farmacovigilancia como una práctica de uso habitual en los diferentes sistemas de salud ayuda a prevenir las RAM. El principal objetivo de la farmacovigilancia es prevenir la ocurrencia de RAM y esta prevención depende del grado de conocimiento sobre la naturaleza de la reacción adversa, con base en la investigación cinética que se tenga a disposición, mejorando su identificación.

### **Farmacovigilancia**

El desarrollo de la farmacología de los medicamentos ha permitido una gran cantidad de avances en el tratamiento y la prevención de enfermedades. Esto, aunado al crecimiento de las economías, provoca que los pacientes tengan más facilidad para adquirir fármacos, incluso sin prescripción médica, ignorando los beneficios y riesgos de su administración. (Alesso y Herrera, 2012)

Al pasar los años, la cantidad y la variedad de medicamentos y terapias medicamentosas que se utilizan para tratar las patologías han ido en constante crecimiento, en gran parte por el avance en tecnologías aplicadas al área de la salud. A partir de esta premisa, las autoridades sanitarias a nivel mundial han considerado la necesidad de aplicar una serie de medidas de control para vigilar posibles efectos indeseados provocados por dichas terapias farmacológicas, esto, con el fin de mejorar su seguridad. (Anke, 2014)

Sánchez, Amador, Plaza, Correa y Amador (2014) exponen que la terapia farmacológica es una herramienta fundamental para el manejo y estabilización de las patologías. Para que los

medicamentos sean aprobados, deben superar diversos estudios, no sólo para demostrar su eficacia, sino también para determinar su seguridad y garantizar su uso antes de comercializarlos. Sin embargo, los fármacos no están libres de generar respuestas nocivas y no intencionadas, denominadas reacciones adversas.

De acuerdo con García, Ruiz y Alonso (2014), existe una preocupación por la seguridad en el uso de los medicamentos, acto que contribuyó a desarrollar estrategias y métodos adecuados para evaluar los beneficios y los riesgos de cualquier intervención terapéutica. Las estadísticas obtenidas de esas estrategias concluyen la necesidad de estudiar la seguridad de los productos farmacéuticos. Por esta razón, desde la perspectiva de la farmacoepidemiología, se plantea el desarrollo de la farmacovigilancia.

El concepto farmacovigilancia se implementa en los sistemas de salud pública, con el fin de proveer mejores estándares de vida a los pacientes en temas relacionados con la correcta administración y uso de los medicamentos, siendo este un tema que abarca a todos los entes relacionados con el área de salud, como las autoridades sanitarias reguladoras, los laboratorios fabricantes, los profesionales de salud y los pacientes. (Fonseca, 2016)

Novoa et. al (2016) exponen que el concepto de farmacovigilancia fue establecido a nivel mundial hace aproximadamente 45 años, con la finalidad de detectar de manera pronta y correcta los diferentes riesgos y las situaciones peligrosas asociados de manera inherente al uso de los medicamentos y cualquier tecnología de tipo médica, con el fin de evitar casos o situaciones que atenten contra la seguridad y salud de los pacientes, como el de la Talidomina.

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud estableció en Uppsala, Suecia, el Centro Internacional de Farmacovigilancia o Uppsala Monitoring Center (UMC), creado en 1978, donde se establecen los parámetros por seguir en los países miembros de la OMS. Aproximadamente siete millones de notificaciones recibidas en ese centro contribuyen a la evaluación global de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos y la identificación de patrones que podrían determinar un seguimiento adecuado de ellas. (Uppsala Monitoring Center [UMC], 2018)

Alesso y Herrera (2012) indican que la seguridad de un fármaco aparece, propiamente, con el inicio de su desarrollo. El principal marco de estudio de la farmacovigilancia está en determinar el grado de seguridad de los medicamentos en comercialización, ya que en esta etapa se detectan la mayoría de reacciones adversas, puesto que no hay un control estricto de los parámetros de su estudio.

La farmacovigilancia termina siendo, de acuerdo con Vega (2007), una actividad necesaria para ofrecer un mayor nivel de seguridad a los pacientes en cuanto al uso de medicamentos, ya que dichas actividades han mostrado análisis más profundos acerca de la aparición de RAM en comparación con los estudios clínicos que se realizan antes de comercializar los medicamentos, ya que estos incluyen una cantidad muy limitada de pacientes, provocando una falta de información precisa para una correcta identificación de una RAM asociada.

Con base en la anterior afirmación, Vega, Roverssi y Vargas (2015) explican la importancia de la farmacovigilancia en los sistemas de salud pública de cada uno de los países.

Los estudios preclínicos son los que se le realizan a los principios activos para adquirir la información necesaria y su correcto análisis, a fin de justificar la siguiente parte del proceso de producción de un nuevo medicamento que consiste en estudios en seres humanos.

Luego de estos análisis, se realizan los llamados estudios clínicos, los cuales consisten en tomar voluntarios sanos y con la patología en específico para la cual se desarrolla el nuevo medicamento. Estos estudios tienen la finalidad de conocer datos farmacocinéticos, farmacológicos, de dosificación, seguridad, toxicidad e, incluso, obtener las reacciones adversas principales ante el uso del nuevo producto en desarrollo. Esto, con el fin de aprobar su uso y comercializar el nuevo medicamento. (OPS, 2010)

En esto radica la importancia de tener un programa de farmacovigilancia eficaz, ya que gracias a ello se da el seguimiento necesario a los medicamentos, luego de ser comercializados, ya que, al ser estudiados en poblaciones muy pequeñas y con la condición únicamente de la

patología estudiada, no son del todo fiables. Al momento de salir al mercado, no se pueden conocer todos los efectos adversos al usarlos otro tipo de pacientes, con condiciones específicas, como embarazo, adulto mayor o, incluso, niños. (Roverssi y Vargas, 2015)

## **Conceptos de farmacovigilancia**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el término farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado a los medicamentos.” (OMS, 2018)

Asociado al concepto de salud pública, Roverssi y Vargas (2015) definen la farmacovigilancia como una actividad destinada a identificar, cuantificar, evaluar y prevenir riesgos por el uso de los medicamentos, cuando estos son puestos en el mercado para su consumo. Es una actividad necesaria para otorgarle herramientas al personal de salud y lograr mayor seguridad en cuanto al uso de aquellos.

Viruete et al. (2015) le dan otra perspectiva al concepto de farmacovigilancia, pues exponen que es el estudio de causas, características y efectos adversos que se asocian al uso de medicamentos, con el fin de realizar las actividades y los programas necesarios para la detección, valoración y comprensión de las diferentes reacciones adversas que pueden provocar los fármacos o cualquier sustancia relacionada con mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Cruz et. al (2015) comparten esta definición de Viruete e, inclusive, la amplían, al mencionar que la farmacovigilancia son las actividades mencionadas, relativas a las RAM, siendo desarrolladas después que los medicamentos se registran para su comercialización, ya que en ese momento sólo se conoce su eficacia y las RAM que puede provocar a corto plazo, en un pequeño número de personas seleccionadas, mediante los ensayos clínicos exigidos para que el producto salga a la venta. Sin embargo, estas personas son un grupo relativamente homogéneo, sin enfermedades o condiciones asociadas.

González (2007) introduce el concepto riesgo-beneficio en la definición de farmacovigilancia, ya que todas las actividades realizadas dentro de sus programas (registro,

evaluación, diferenciación de RAM postcomercialización) nos dan información necesaria para evaluar el riesgo-beneficio de usar los medicamentos en su etapa de comercialización, en pacientes determinados que reciban dichas terapias.

Por lo tanto, la Farmacovigilancia se ocupa de los efectos indeseados o reacciones adversas a medicamentos producidos por estos, principalmente, aunque no de manera exclusiva, ya que sus incumbencias se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. (Cortez y Álvarez, 2014)

### **Objetivos de la Farmacovigilancia**

Calderón (2016) determina que los objetivos de la aplicación de la Farmacovigilancia son “mejorar la atención y seguridad de los pacientes en relación como el uso de medicamentos, así como apoyar los programas de salud pública”. (p.7) Esto, gracias a la información obtenida de manera confiable y a la evolución de los riesgos y beneficios por el uso de los medicamentos, obtenidos de esa información.

El objetivo general de aplicar los diferentes sistemas de farmacovigilancia es contribuir con la utilización de manera segura y racional de los medicamentos y las terapias medicamentosas, mediante la supervisión y evaluación de manera permanente de sus beneficios y riesgos. Para esto, es necesario cumplir los siguientes parámetros:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
2. Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos. (Gil et al., 2008, p. 19)

La OMS (OPS, 2010) establece seis objetivos para la correcta aplicación de los programas de farmacovigilancia. Estos son:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y seguridad en el uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con los usos de medicamentos y comunicar hallazgos de manera oportuna.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.

Roverssi y Vargas (2015) son un poco más radicales en definir el objetivo principal de la Farmacovigilancia y lo limitan a la detección de RAM tipo B severas, de la forma más rápida posible. Esta definición tiene su sustento después de la tragedia de la década de los 60 con la Talidomina, en Alemania. Sin embargo, la importancia está en reconocer de manera temprana las reacciones adversas a los medicamentos, con el fin de detectar posibles interacciones por el uso concomitante de varios fármacos.

Este aumento en la frecuencia de detección temprana de sospechas de reacciones adversas ayuda al estudio de sus causas y si pueden ser aumentadas en frecuencia, según la genética, situaciones específicas de los pacientes o si están relacionadas con la calidad del producto farmacéutico. Dichas situaciones permiten, a los profesionales en salud, identificar y evaluar factores de riesgo por el desarrollo de determinadas reacciones adversas a medicamentos.

## **Importancia de la Farmacovigilancia**

De acuerdo con Raine (2012), una de las razones más importantes para implementar programas de Farmacovigilancia a nivel de salud pública es que se trata de una de las causas de morbilidad más importantes a nivel mundial, además, conlleva un costo económico extra para los sistemas de salud pública y privada. Esto ha llevado a analizar el porqué de estos datos y ha surgido que la mayoría de situaciones se deben a reacciones adversas a medicamentos.

Papale (2016) afirma, utilizando datos de la OMS (2004), que en la mayoría de sus países miembros, las reacciones adversas a medicamentos se ubican dentro de las 10 primeras causas de mortalidad, provocando que esta organización le ponga un énfasis especial a esta situación.

Otro dato que le llama la atención a Papale es el costo económico que puede llegar a tener el tratamiento de una RAM, por ejemplo, en países desarrollados, es de miles de euros.

Jeetu & Anusha (2010) indican que la finalidad de crear los sistemas de farmacovigilancia es prevenir, reducir y mejorar la salud pública, para evitar daños en los pacientes por RAM que pueden ser prevenidas con la correcta información en cuanto a su uso. De ahí que la farmacovigilancia esté en la obligación de brindar los datos necesarios para crear mecanismos, evaluar y monitorear la seguridad sanitaria en la práctica clínica habitual.

Un aspecto que preocupa a la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2010) es la situación actual de la comercialización de los medicamentos, debido a que es muy común observar, en los diferentes medios de comunicación, la automedicación para tratar síntomas de enfermedades comunes, incluso, el mejoramiento de condiciones propias de salud de la población. Esta problemática aumenta la aparición de reacciones adversas que, en la mayoría de los casos, son prevenibles con el buen consejo de profesionales en la salud.

Con base en esta premisa y en una sociedad donde el consumismo está creciendo a pasos agigantados, la preocupación que se expresa en el Manual de Farmacovigilancia para pacientes de la Bioered Sur es la manera en que las personas acceden a los medicamentos y su información, muchas veces equivocada. Esta evolución exige aplicar la farmacovigilancia en conjunto con

modalidades de uso correcto de los medicamentos, lo que implica la actitud de todos los involucrados. (Bioered Sur, 2017)

La OPS es muy clara en que, para que cualquier sistema de farmacovigilancia sea lo más certero posible, es necesario que todos los involucrados en la salud pública tomemos conciencia de las funciones que a cada uno nos corresponden. Los profesionales en salud deben informar a la población acerca del correcto uso de los medicamentos, los pacientes tienen que notificar cualquier situación anómala acerca de su uso y las autoridades sanitarias usar esta información para su difusión de manera oportuna. (OPS, 2010)

Cabe destacar la afirmación del Manual de Farmacovigilancia de la Bioered Sur, el cual nos da la pauta para entender el porqué de la importancia de que todos los miembros involucrados en la salud pública y la farmacovigilancia trabajen en beneficio de dichos sistemas, ya que gracias a ellos logramos:

Promover un mejor entendimiento sobre la importancia de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos como herramienta para mejorar la salud de la población, favorecerá un mejor cumplimiento de los sistemas de farmacovigilancia nacionales por parte de todos los actores involucrados, tanto sea, los profesionales de la salud como los propios consumidores. (Bioered, 2017, pp7)

## **Orígenes de la Farmacovigilancia**

Si bien el concepto de farmacovigilancia inició con más fuerza después de la catástrofe de la Talidomina en la década de los sesenta en Alemania, algunos antecedentes dieron la justificación necesaria para desarrollar investigaciones sobre las reacciones adversas a medicamentos y a los efectos de no poseer la información idónea acerca de ellos.

En 1864, se documentaron 109 muertes de pacientes que habían utilizado cloroformo en procedimientos que necesitaban anestesia general. Debido a esta curiosidad, “The Lancet”, una revista científica de las más influyentes en el Reino Unido creó una comisión en la cual los mejores

médicos de la época empezaron a reportar ese tipo de casos, con el fin de buscar una explicación científica a la gran cantidad de eventos mortales asociados al cloroformo. (Oliva y Juárez, 2009)

Gil et al. (2008) establecen que el predecesor de un sistema de reporte de sospecha de reacción adversa ocurrió en Inglaterra en 1893, luego de que una paciente llamada Hannah Greener muriera a causa de aplicarle cloroformo, producto que tenía un año de haber sido introducido en la práctica clínica, mediante un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general. La causa de la muerte, de acuerdo con la investigación de la revista *The Lancet*, fue un episodio de fibrilación ventricular.

Para 1906, en los Estados Unidos, se creó la Federación Nacional de Drogas y Alimentos, conocida como el precursor de la Food and Drug Administration (FDA), con la idea de que fuera el ente encargado de asegurar la pureza de los medicamentos y excipientes que se utilizan en la comercialización de productos farmacéuticos.

Este hecho es conocido como la creación de la primera agencia reguladora de medicamentos en el mundo. El problema recayó en que no se tenían estudios de eficacia de los fármacos que fueran analizados en ella. (Roverssi y Vargas, 2015)

Calderón (2016) expone otro antecedente importante en el desarrollo de la farmacovigilancia, ocurrido en la década de 1930 con la sulfonamida que, en ese entonces, estaba siendo indicado para tratar infecciones relacionadas con estreptococos.

El producto era comercializado en forma de tabletas y polvo. En 1937 la S.E. Massengill Co. demostró que, utilizando dietilenglicol como disolvente, la sulfonamida mejoraba su disolución, por lo cual empezaron a realizar pruebas organolépticas para sacar al mercado el jarabe de sulfonamida.

En ese momento, la regulación sanitaria no tenía estipulado realizar pruebas toxicológicas ni de seguridad para nuevos fármacos. Debido a este fallo al regular la producción y comercialización de medicamentos, el jarabe salió al mercado sin conocer sus condiciones. Este

producto provocó más de 100 muertes, conociéndose ese evento como el primer accidente realmente grave de la época moderna en cuanto a la terapia farmacológica. (Gil et al, 2008)

Este evento provocó la creación de normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su etapa de comercialización, dentro de las cuales está cambiar el nombre de Federación Nacional de Drogas y Alimentos por la de Food and Drug Administration, siendo el precursor a nivel mundial de la regulación de fármacos en cuanto a temas de seguridad y eficacia.

Sin embargo, todos los autores consultados concuerdan con que tuvo más repercusión a nivel mundial, dentro de la creación de sistemas para reportar sospechas de reacciones adversas y estudiar los efectos tóxicos, así como de seguridad y eficacia de los medicamentos en etapas de comercialización, el caso de la Talidomina en la década de los sesenta. Este evento es el principal precursor del sistema de farmacovigilancia a nivel mundial.

Romaguera (2012) expone que la Talidomina, cuyo nombre químico es el N-(2,6-dioxo-3-piperidil)ftalimida, es un derivado sintético del ácido glutámico del grupo de los sedantes hipnóticos no barbitúricos. Actualmente, este medicamento es utilizado para tratar mieloma múltiple. Sin embargo, en el inicio de su comercialización, se utilizaba para tratar náuseas en pacientes embarazadas, generalmente al inicio.

Este medicamento ingresó al mercado por primera vez en 1957, en Alemania, de acuerdo con Bahanan (2011) la marca registrada era Contergan®, cuyo impacto fue tan grande, que en el 1960 fue el sedante más vendido en ese país. Sin embargo, para 1961, la Talidomina se retiró del mercado, debido a que se encontraron más de 10 mil casos de niños con malformaciones genéticas, llamadas focomelia, los cuales tenían en común el uso de Talidomina por parte de las madres, en la etapa de su gestación.

Si bien se habla de 10.000 casos comprobados, Bahanan expresa que el número exacto de víctimas no se conoce de manera exacta, pero se estima entre los 10.000 y 20.000 casos, ya que muchos de ellos no se reportaron. debido a que los pacientes murieron antes de realizar dichos reportes. Los primeros profesionales que sospecharon de la relación entre la focomelia y la

Talidomina fueron el pediatra alemán Widukind Lenz y el obstetra de origen australiano William McBride. Con base en los reportes de ambos, se detectó este efecto adverso en 1961. (Bachanan, 2011)

Esta tragedia trajo consigo avances positivos para lo que hoy conocemos como Farmacovigilancia. Olivia y Juárez (2009) exponen que, a partir de la tragedia de la Talidomina en la década de los sesenta, los diferentes gobiernos iniciaron con medidas legales y sanitarias para obligar a las diferentes compañías farmacéuticas a realizar diferentes pruebas de toxicidad a los medicamentos. Esto exigía que los ensayos clínicos controlados fueran más que una herramienta básica en el proceso de producción de los nuevos medicamentos.

No obstante, esta no fue la única decisión importante que tomaron las diferentes organizaciones encargadas de la salud a nivel mundial. En la XVI Asamblea Mundial de la Salud, realizada en 1963, las autoridades reafirmaron la necesidad de implementar acciones cada vez más tempranas para difundir la información acerca de reacciones adversas producidas por usar medicamentos, iniciando una vigilancia de estos cada vez más estricta. (OMS, 2018)

La Bioered (2017) indica otro hecho importante en cuanto al nacimiento de la farmacovigilancia como la conocemos: en 1967, en la XX Asamblea Mundial de la Salud, los participantes acordaron la resolución que daba pie a iniciar un sistema internacional para la vigilar los efectos nocivos de los medicamentos, siendo este el comienzo del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud.

La OPS (2010) establece 1968 como el año en que la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, creado el año anterior, propuso crear un Centro Internacional para la Farmacovigilancia, siendo la ciudad de Uppsala, en Suecia, la sede elegida. En esta ciudad se creó el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC), con el objetivo de desarrollar el sistema para detectar los reportes de reacciones adversas a medicamentos de los países miembros de la OMS.

Otros eventos importantes en la inducción de la farmacovigilancia a nivel mundial, de acuerdo con la OMS (2018), fue la creación de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología en 1984 y, en 1992, la Sociedad Europea de Farmacovigilancia. Estas sociedades dieron pie a introducir la investigación y, por ende, el desarrollo académico de la farmacovigilancia, con la creación de una gran cantidad de revistas científicas orientadas a este tema.

En el campo regulatorio, la OMS también ha logrado tener avances significativos, ya que, en la década de 1980, en conjunto con el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS,) impulsaron el programa de desarrollo y uso adecuado de los medicamentos. Este programa sirvió de base para que los involucrados en su fabricación y comercialización tuvieran las herramientas necesarias para empezar a trabajar en conjunto con las autoridades regulatorias de la industria farmacéutica sobre el tema de seguridad y eficacia de los que serán comercializados.

En 1997, la FDA aprobó la Ley de Enmiendas (FDAAA) y para el 2012 entró en vigor en los Estados Unidos la Ley sobre Seguridad e Innovación de la FDA. Dichas leyes han permitido explicar, de manera más eficaz, las nuevas disposiciones de este ente regulador para comercializar medicamentos en el país norteamericano, dándole más capacidad de respuesta y trabajo en temas de seguridad y toxicidad de medicamentos. (Honig, 2013)

En Europa, para el 2012, se inició la aplicación, en todos los países miembros de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de legislación en el campo de farmacovigilancia, otorgándole a esta agencia una serie de instrucciones para cumplir con las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, ayudando a generar información más precisa y certera en cuanto al uso correcto y seguro de fármacos en sus estados miembros.

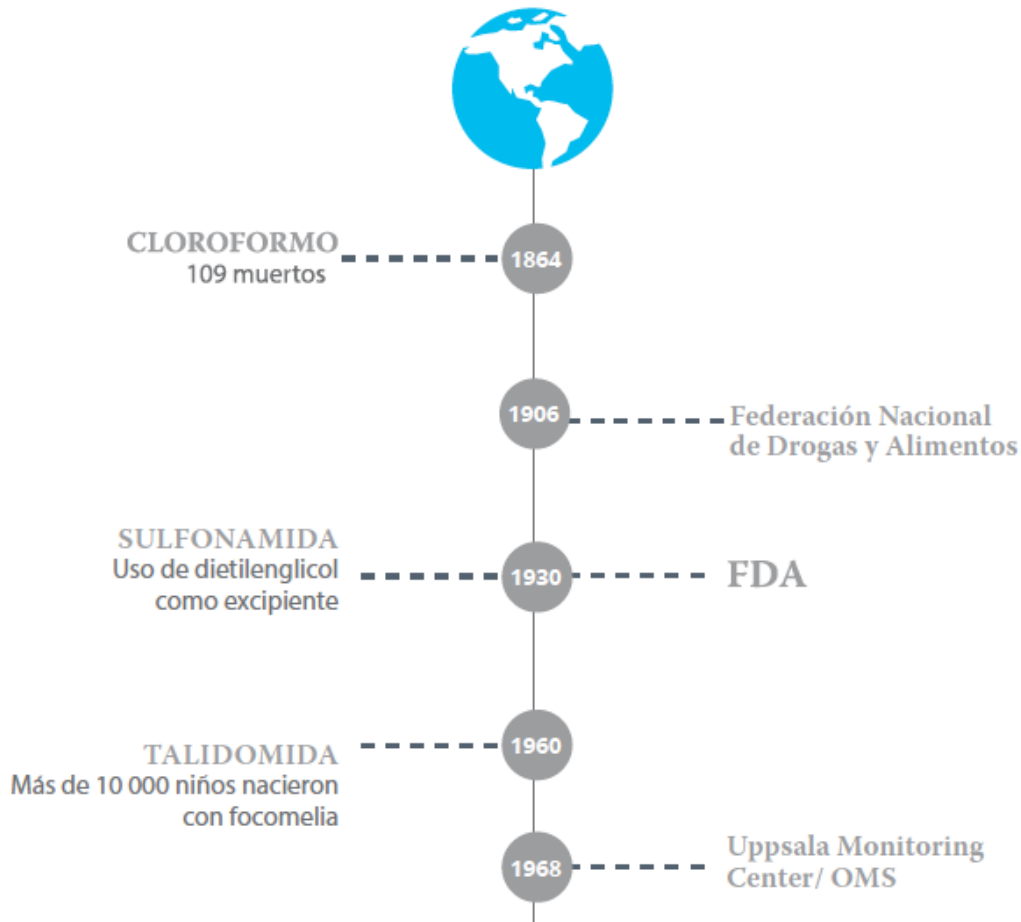
Sin embargo, la OPS (2010) es muy clara en explicar que, aunque se intente manejar una misma línea de trabajo para el reporte de RAM en el mundo, existen muchos y diversos sistemas de notificación. Un estudio publicado en el 2002, en el cual compararon las características de los sistemas de notificación espontánea de los entonces 19 países miembros de Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, determinó esas diferencias, entre las cuales se encuentran la

centralización o no de los sistemas, así como la inclusión o no del reporte de RAM de productos que no sean medicamentos como tales.

A nivel de América Latina, la OPS (2010) indica que los países americanos están actuando y realizando grandes avances en lo relativo al reporte de sospechas de reacciones adversas. Dichos avances van en la línea de mejorar la recolección de las notificaciones. Este esfuerzo es relativamente reciente.

En la actualidad, la gran mayoría de países miembros de la OPS tienen sistemas de farmacovigilancia -Costa Rica es uno de ellos- reconocidos y que forman parte del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS, en Uppsala, Suecia.

**Figura 7. Principales incidentes en la historia de la creación de la Farmacovigilancia.**



Fuente: Calderón. (2016).

## **Historia de la Farmacovigilancia en Costa Rica.**

La historia de la Farmacovigilancia en Costa Rica inició en 1985, con la creación de un plan piloto en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), con la implementación de un método de notificación voluntaria por parte de los profesionales en salud de la CCSS y pacientes, con el fin de ingresar a la Red Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Este hecho ocurrió en setiembre de 1991. (Roverssi y Vargas, 2015)

En esta etapa, el principal inconveniente del plan piloto desarrollado en Costa Rica fue ser desarrollado únicamente en la CCSS, por lo cual las notificaciones reportadas eran de esta institución, provocando que en el campo de la medicina privada y la industria farmacéutica existiera un vacío legal en el tema del reporte por sospechas de reacciones adversas a medicamentos que utilizados. (González, 2007).

Debido a esta incongruencia en la aplicación de la farmacovigilancia entre el sistema de salud público (CCSS), el privado y la industria farmacéutica, para el 2005 se decidió trasladar el Centro Nacional de Farmacovigilancia del CCSS al Ministerio de Salud (MINSAL), procurando con esto mejorar la detección y el seguimiento de los reportes de sospechas de reacciones adversas que se estaban presentando en el país. Este traslado ocurrió mediante la publicación del Decreto Ejecutivo N°32187-S.

A partir de este hecho se empezó a notar que el análisis de la seguridad de los medicamentos en pacientes dentro de nuestro país empezó a crecer. Debido a esto, González realizó, entre 200 y 2006, un estudio acerca de la percepción que tenían los profesionales de la salud sobre la farmacovigilancia, para determinar el conocimiento que tenían y la manera en que reportaban las notificaciones. Gracias a este estudio se denotó el desconocimiento que se había en ese entonces. (González, 2007)

Para mejorar esta problemática, en el 2009, mediante el Decreto Ejecutivo N°35244-S publicado en La *Gaceta* N°98 del 22 de mayo de ese año, se creó el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, cuyos objetivos principales son:

- Obtener información necesaria sobre sospechas de reacciones adversas de los medicamentos de uso humano, para la toma oportuna de decisiones y prevenir riesgos a la salud de la población por el consumo de los mismos.
- Establecer la vía oficial de comunicación para la notificación de sospechas de reacciones adversas. (Reglamento Sistema Nacional de Farmacovigilancia, 2009)

Figura 8. *Diario Oficial La Gaceta del 25 de marzo del 2005.*



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica (2018)

En este mismo decreto se crea la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, cuya finalidad es asesorar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, en cuanto a evaluar el riesgo-beneficio de los medicamentos comercializados en nuestro país.

Otro punto por destacar dentro de este Reglamento es la definición de los autores y sus obligaciones dentro del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, con el fin de unificar criterios para mejorar los reportes y el análisis de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. (Reglamento Sistema Nacional de Farmacovigilancia, 2009)

En el 2016, se creó el Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, mediante el Decreto Ejecutivo N°39417-S, con la intención de describir las responsabilidades y tareas que deben cumplir los diferentes personajes del sistema nacional de farmacovigilancia. Dentro de estos personajes se encuentran citados los centros de salud, profesionales de salud, la industria farmacéutica y la autoridad reguladora, en este caso, el CNFV del Ministerio de Salud. (Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de Costa Rica, 2016).

### **Buenas prácticas de farmacovigilancia**

De acuerdo con el Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2010):

Una farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Se funda en la recolección de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, es decir, la notificación de casos. (p.6)

El Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de Costa Rica, creado en el 2016, establece en su artículo 7 los parámetros de funcionamiento del sistema nacional de farmacovigilancia. En este apartado se define el flujo de procedimientos que se deben realizar dentro de nuestro sistema:

1. Profesionales en salud están en la obligación de enviar notificaciones al CNFV.
2. Esta información es evaluada por el CNFV según el Procedimiento Normalizado de Trabajo establecido para identificar de la manera más temprana problemas de seguridad de medicamentos.
3. Dichas informaciones serán discutidas y analizadas por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.
4. La Comisión asesora a la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario (DRPIS). (Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de Costa Rica, 2016)

### **Centros de farmacovigilancia (CFV)**

La farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que participan en el sistema de salud de una población, como lo establece la Organización Mundial de la Salud. Un centro de farmacovigilancia es “una estructura que integra las actividades que la autoridad de salud realiza para analizar y gestionar la información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos.” (OMS, 2015)

La necesidad de crear este tipo de centros en los diferentes países involucrados en la OMS recae en las diferencias que pueden presentar o, incluso, en las diversas regiones de un mismo país por la manifestación de RAM en productos similares. Esto puede ocurrir por diferentes factores como diferencias en la producción del medicamento (incluidos excipientes utilizados), distribución y uso, genética, dieta y tradiciones de una población en específico. (OMS, 2001)

Con esta premisa se establecen los centros de farmacovigilancia nacionales, encargados de dirigir y conducir los diferentes sistemas nacionales, los cuales aportan los diferentes análisis de relaciones riesgo-beneficio de los diferentes medicamentos y productos terapéuticos que se comercializan en cada uno de ellos. Esta relación se obtiene gracias a la base de datos que se debe tener en esos centros, mediante el registro de las diferentes notificaciones que se reporten en ellos. (Roverssi, y Vargas, 2015)

Otro aspecto importante que deben realizar estos centros es implementar canales de retroalimentación para los profesionales en salud, con el fin de tener la fuente primaria de información acerca de las RAM. Para esto, es importante crear informes y boletines de manera periódica, con el fin de que los miembros participantes de este centro sepan qué se hace con la información que suministran y motivarlos a que sigan participando en ese proceso tan importante para el desarrollo del centro. (OMS, 2001)

En cada país miembro de la OMS existen centros nacionales de farmacovigilancia (CNFV), regulados por un centro a nivel internacional encargado de dirigirlos. dicho centro internacional de monitoreo se encuentra ubicado en Upssala, Suecia. Actualmente, este cuenta con 131 países miembros, los cuales, para formar parte, han tenido que cumplir con una serie de características para ingresar y mantenerse, ejemplo de ello es la obligación de enviar las notificaciones. (UMC, 2018)

El Centro de Monitoreo de Upssala (UMC, por sus siglas en inglés) fue establecido en 1978 para apoyar el Programa para el Monitoreo Internacional de Drogas de la OMS. Surgió como una respuesta global a la tragedia de la Talidomina. El objetivo era recopilar información sobre los efectos adversos de los medicamentos de tantas fuentes como fuera posible en todo el mundo, para garantizar que no se perdieran los primeros signos de posible peligro por los medicamentos. (UMC, 2018)

La principal función del UMC es manejar una base de datos mundial de reportes de sospechas de reacciones adversas, conocida como VigiBase, la cual se nutre gracias a los reportes de casos individuales (ICSR, por sus siglas en inglés) recibidos de los centros nacionales en los diferentes países.

Para 2015, se determinó que esta base de datos poseía cerca de 12 millones de reportes. Esta información se encuentra para conocimiento de todos los países miembros mediante VigiFlow, herramienta que se encuentra a nivel digital. (Calderón, 2016)

Si bien a nivel internacional y mundial existen centros de farmacovigilancia, estos no necesariamente son los únicos que pueden funcionar para una población específica. De hecho, un buen lugar para desarrollar farmacovigilancia son las unidades de atención de salud primaria, un ejemplo de ello pueden ser las clínicas o los hospitales de las diferentes regiones de un país, para crear unas bases fuertes de cara a desarrollar la farmacovigilancia en la región.

La OMS (2001) expone que crear un nuevo centro de farmacovigilancia es un proceso que puede iniciar con facilidad, pero desarrollar un sistema que sea una organización efectiva necesita tiempo, visión, dedicación, competencia y continuidad de los diferentes actores que participen en el mismo. La localización idónea de un nuevo centro de farmacovigilancia depende de la organización y el desarrollo del sistema nacional de salud en el país, así como de otros aspectos locales y propios del lugar donde se instale el centro.

Independientemente de la localización del centro de farmacovigilancia, una de las premisas es que esté siempre vinculado de manera íntegra con la regulación que posean los medicamentos en dicha zona.

En este sentido, es sumamente importante el contacto que se tenga con las autoridades sanitarias gubernamentales para coordinar este punto. La colaboración, coordinación y comunicación asertiva con estos entes permiten el desarrollo idóneo de la farmacovigilancia a nivel del centro.

LA OMS (2001) establece una serie de puntos que un sistema de farmacovigilancia debe tener como funcionamiento básico. Dichos puntos son:

- Tener contacto con las autoridades sanitarias regionales y gubernamentales para desarrollar la importancia del proyecto.
- Crear un formulario de notificación y, con base en ello, generar las bases de datos necesarios para la zona en específico.
- Elaborar material didáctico para los profesionales en salud con definiciones, objetivos y todo lo relacionado con el sistema de farmacovigilancia.
- Crear el centro, con el personal debidamente capacitado, las herramientas tecnológicas idóneas para captación y creación de bases de datos.

- Capacitar al personal del centro en temas como: recolección y verificación de datos, interpretación y codificación de RAM, evaluación de relaciones de causalidad, codificación de fármacos, detección de señales, entre otros.
- Promover la importancia de la notificación de RAM a los profesionales de salud y pacientes mediante revistas, publicaciones, medios de comunicación, entre otros.

La notificación de reacciones adversas a medicamentos puede comenzar de forma local, quizás en una clínica u hospital y, después, ampliarse a otros hospitales y centros de salud en la región, progresando paso a paso hasta mejorar el sistema a nivel nacional, claro ejemplo de ello se da en España. Lo ideal a lo largo del tiempo sería implementar programas a nivel regional para que la información sea enviada a los centros nacionales y se cree una red interdisciplinaria que interactúe en el sistema.

### **Notificación voluntaria**

Los sistemas de notificación espontánea son los principales encargados de detectar las nuevas RAM, incluso, en muchos centros resulta el único método para recoger señales de medicamentos. Este sistema es la principal fuente de información en farmacovigilancia, dado que es el método más económico que se puede implementar dentro de los países miembros de la UMC. (Alesso y Herrera, 2012)

Alesso y Herrera (2012) indican que este sistema de notificación fue implementado por primera vez en 1964 con el nombre de Boleta Amarilla (*Yellow Card*) en Inglaterra. Este sistema fue aceptado y utilizado por la mayoría de los centros nacionales de farmacovigilancia de los países miembros del UMC, incluido Costa Rica, donde es conocido como “Tarjeta Amarilla”. Es el formulario oficial que se utiliza para notificar sospechas de reacciones adversas, esta es distribuida a las instituciones del sector salud para uso de los profesionales sanitarios.

El principal objetivo de la notificación espontánea, según Anke (2014), es detectar de manera temprana las señales de problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos que no han podido ser detectadas durante los ensayos clínicos, debido a las limitaciones propias de

estos. Dichas señales son la principal fuente de información reportada sobre una relación causal entre una reacción adversa y un medicamento.

Roverssi y Vargas (2015) determinan que, para que este sistema sea eficaz, depende en su totalidad de que los profesionales en salud tengan el conocimiento, la disponibilidad y el interés necesarios para realizar los reportes de sospechas de RAM. Bajo esta premisa, se hace necesario que los profesionales tengan estímulos continuos para realizar las notificaciones. La actitud positiva de los profesionales en salud acerca de estos reportes es importante para crear una rutina aceptada y continua.

Los siguientes son los aspectos más notables para estimular a los profesionales en salud a reportar sospechas de RAM:

- Fácil acceso a formularios (tarjetas amarillas).
- Notas de agradecimiento por entrega de boletas.
- Boletines de información con retroalimentación acerca de RAM.
- Capacitaciones mediante la participación en reuniones, congresos, entre otras actividades relacionadas.
- Integración en el desarrollo de la farmacovigilancia dentro de la farmacia clínica en el país. (Alesso y Herrera, 2012)

Dentro de las principales ventajas que posee este sistema de notificación, Alesso y Herrera (2012) mencionan que este tipo de notificaciones abarcan prácticamente a todos los pacientes bajo un tratamiento médico en cuanto a RAM raras, no afecta los hábitos de prescripción del medicamento ni al paciente reportado. Este sistema es el de menor costo, mejorando la relación costo-efectividad y, en países en vías de desarrollo, es prácticamente el único con el que se cuenta.

Este sistema cuenta con las desventajas de que este tipo de notificaciones no brindan un estimado de la incidencia de las RAM reportadas, debido a que no se conoce a ciencia cierta el número de informes ni pacientes que reciben el tratamiento.

Otra desventaja es que su naturaleza de voluntario provoca un alto índice de infranotificaciones, así como la cuantificación de las RAM.

La poca homogeneidad de los reportes resulta un inconveniente más, ya que la notificación puede contener información incompleta, provocando una gran cantidad de sesgo de los datos.

**Tabla 1. Comparación del sistema de notificación voluntaria (espontánea).**

Ventajas	Limitantes
Sencillez del método.	Infranotificación.
Abarca toda la población.	Tasa de notificaciones no es constante.
Incluye a todos los medicamentos desde que inicia la comercialización.	Detección de RAM de aparición retardada es más difícil.
No interfiere en hábitos de prescripción.	No se cuantifican las incidencias.
Ayuda a detectar RAM poco frecuentes.	

Fuente: Uppsala Monitoring Centre. (2001, p.2). *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*. Uppsala, Suecia.

La calidad de la información en cualquier reporte de sospecha de RAM es fundamental para establecer la existencia o no de una relación causal entre medicamento y la reacción. Dado que este tipo de notificaciones puede ser enviado por diferentes profesionales en salud, los datos pueden sufrir variaciones en cuanto a la calidad y el contenido.

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2018), el CNFV es el coordinador del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en nuestro país, siendo también el ente promotor de las buenas prácticas en farmacovigilancia. Es el encargado de promover este tipo de notificaciones

dentro de las profesionales de la salud en la parte clínica e industrial, quienes realizan notificaciones de todo tipo de medicamentos, incluyendo biológicos, radiofármacos, plantas medicinales, homeopatía, etc.

El Decreto Ejecutivo N° 35244-S establece qué se debe notificar mediante este sistema:

- Toda sospecha de RAM durante la práctica habitual.
- RAM graves que provoquen: muerte, amenaza de muerte, hospitalización, incapacidad laboral, defectos congénitos, entre otro.

Este mismo decreto establece tener cuidado cuando existen RAM producidas por medicamentos recientemente introducidos, cuando hay interacciones entre medicamentos o sustancias de consumo (alcohol, tabaco, alimentos), fármacos experimentales o que se encuentren en protocolos de investigación clínica, luego de inicio de comercialización. [Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSAL), 2018]

Es importante que el profesional de la salud sepa que toda la información que envía es de gran utilidad y sólo la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico es suficiente para notificarla. Cuanta mayor sea la cantidad de información enviada junto con la RAM, más ayudará a la creación de información científica para su base de datos y contar con las herramientas necesarias para su correcto tratamiento.

### **Información que deben poseer las notificaciones voluntarias**

De acuerdo con Alesso y Herrera (2012), la notificación voluntaria tiene que contener una serie de información básica dentro del reporte para recoger de la mejor manera la información necesaria para generar señales de RAM de una manera general. Se deben exponer características del paciente, el evento adverso y la patología asociada al tratamiento designado.

La OMS (2001) establece que una notificación debe contener, como mínimo, los siguientes datos:

- Del paciente: Edad, sexo, historia clínica.

- RAM: Naturaleza, localización, intensidad, características, diagnóstico diferencial, pruebas laboratorio (si fuese el caso), fecha de inicio, desenlace.
- Medicamento: Nombre (marca comercial o genérico), dosis, vía administración, fechas de inicio y final de uso.
- Otros medicamentos usados por el paciente (análisis de posibles interacciones) con la misma información anterior.
- Factores de riesgo del paciente, posibles patologías asociadas (Alteración renal, hepática, alergias, etc.), consumo de alcohol, tabaco.
- Nombre y dirección de la persona que notifica, esto con el fin, únicamente, de corroborar o completar mejor la información.

### **Farmacovigilancia activa**

El concepto de sistemas de farmacovigilancia activa lo define Alesso y Herrera (2012) como estrategias para “determinar el número y características de efectos adversos en un grupo de pacientes, a través de un proceso organizado previamente con este fin.” (p. 255)

Existen varios sistemas de este tipo de farmacovigilancia, como los de vigilancia hospitalaria, el Prescription Event Monitorin (PEM), entre otros.

La finalidad de la farmacovigilancia activa, de acuerdo con Alarcón, Barrera et al. (2013), es obtener la información de sospechas de RAM de una manera más sistemática, con una mayor calidad. Su principal característica son altas tasas de sensibilidad y fiabilidad, en específico cuando se necesita conocer la frecuencia de las RAM estudiadas, así como sus factores predisponentes o los patrones de administración del medicamento asociado a la RAM.

Este modelo de farmacovigilancia resulta afectado por directrices regulatorias a nivel nacional e internacional, un ejemplo de ello ocurre en Europa, donde la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) adoptó las guías de la Conferencia Internacional de Armonización de Medicamentos de Uso Humano (ICH) publicadas en el 2010, con el fin de que en este tipo de programa se establezca un plan de manejo de análisis de riesgos que sea desarrollado

en conjunto con el fabricante del medicamento y la autoridad gubernamental regulatoria. (Wiktorowicz, Lechin, & Moscou, 2012)

En este tipo de sistemas, las autoridades regulatorias realizan el seguimiento de pacientes tratados con determinados medicamentos y que tienen una alta probabilidad de generar RAM, ejemplos como la Talidomina y la Clozapina se han desarrollado en la historia.

Dichos seguimientos se realizan de manera conjunta con el laboratorio fabricante del medicamento, con el fin de mejorar la información clínica del fármaco y la condición de vida de los pacientes que consumen dichos productos.

La farmacovigilancia activa se compone, básicamente, de un esquema de monitorización intensivo, por medio del cual se establecen mecanismos o métodos para detección temprana o previa de una RAM. Existen dos sistemas de notificación activa muy utilizados actualmente: los sistemas de vigilancia hospitalaria y el Prescription Event Monitoring.

El sistema de vigilancia hospitalaria consiste, según Alesso y Herrera (2012), en el estudio de todos los pacientes ingresados a un hospital o servicio determinado. En esa etapa se documentan los medicamentos que toma el paciente antes y durante la estancia, sus patologías asociadas, evolución y las condiciones con las que se le da el alta al paciente. Esta base de datos es útil para el análisis de efectos agudos, la detección de nuevas RAM o interacciones, con la respectiva cuantificación de ambas.

Estos mismos autores explican que el Prescription Event Monitoring (PEM) es un sistema que se aplica en medicamentos recientemente incluidos al mercado. Este sistema se encarga de recoger toda la información relacionada con cualquier efecto adverso que presenten paciente que reciban tratamiento con el medicamento analizado. Este es un sistema que se implementó como complemento de la boleta amarilla, ya que es más especializado durante los primeros años de comercialización del medicamento.

El PEM presenta una serie de ventajas dentro de su aplicación, entre ellas se pueden citar que notifican eventos, no sospechas, evitando que el profesional cree una relación causal entre medicamento y RAM, también tiene la ventaja de que en el sistema se puede establecer una tasa de incidencia del efecto ya que, al conocer la cantidad de pacientes tratados, se puede establecer la relación. Otra ventaja es que tiene un índice de respuesta mayor que la boleta amarilla, por su naturaleza activa en la búsqueda de información.

### **Detección de señales**

De acuerdo con Calderón (2016), la detección de señales es uno de los componentes esenciales para desarrollar, de manera correcta, la farmacovigilancia, ya que:

El objetivo más importante de la Farmacovigilancia es la identificación de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos. La observación clínica y la notificación de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar alertas (señales) o hipótesis de causalidad, y también para diseñar estudios específicos de Farmacovigilancia activa, que permitirán conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población general y de los destinados a subpoblaciones específicas. (p33)

Alarcón, Barrera et. Al (2013) definen el concepto de señal o alerta como la información que relaciona una posible causa entre un evento adversos y un fármaco, siempre y cuando se desconozca esta relación anteriormente o mientras que no se encuentre documentada de forma completa. Se necesita más de una notificación para generar una señal y la cantidad de notificaciones necesarias dependerá de la gravedad del evento y de la calidad y cantidad de la información presente en ellas.

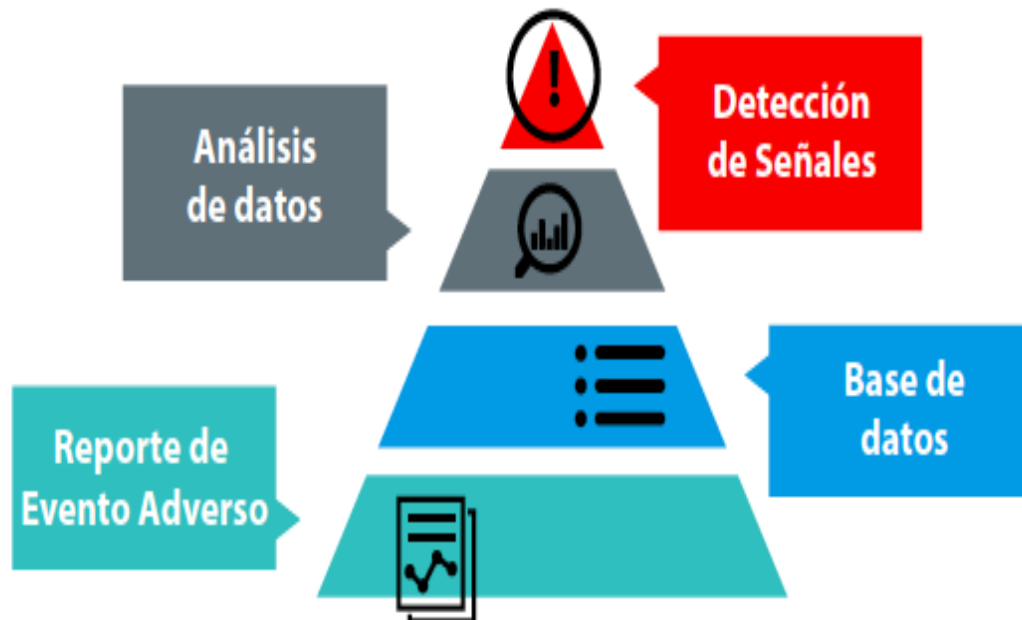
La Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas (OPS, 2016) resalta que dentro de la definición de señal que establece la OMS existen una serie de elementos implícitos. Dichos elementos pueden ser:

- La señal se basa en uno o más reportes de RAM asociadas.
- La señal proviene de una o varias fuentes, evidencia clínica o experimental.
- Asociación entre eventos “nuevos” y su falta de estudio previo.
- Necesidad de verificar y crear una acción correctiva ante el evento.

Las fuentes de información para generar señales son muy diversas: toda la información clínica previa sobre el medicamento, datos de análisis de su calidad, ensayos farmacoepidemiológicos e información de farmacovigilancia. Las fuentes específicas de señales son las notificaciones de sospechas de RAM tramitadas por los sistemas de farmacovigilancia. (OPS, 2016)

Calderón (2016) establece que la información obtenida dentro del proceso de notificación, en conjunto con la base de datos que se obtenga son los pilares fundamentales para que, con su correcto análisis, se puedan generar las señales para el medicamento que genera el evento adverso, tal y como lo muestra la siguiente pirámide organizacional.

**Figura 9. Componentes que alimentan el sistema de farmacovigilancia y permiten detectar señales a partir de la información recopilada.**



Fuente: Calderón (2016)

Es responsabilidad del personal especializado en farmacovigilancia la actualización periódica de la información que contienen estos componentes en la base de datos de las notificaciones registradas, con el fin de que se detecten las señales lo más temprano posible y que sean evaluadas de la manera más efectiva, presentándolas a discusión ante la autoridad reguladora pertinente.

Este tipo de procedimientos han tenido efectos positivos en la calidad de vida de pacientes que han consumido cierto tipo de medicamentos, los cuales han detectado señales y provocado la formación de RAM, estas han justificado cambiar la dosificación o administración de los medicamentos, incluso, esta práctica de la farmacovigilancia ha provocado el retiro del mercado de medicamentos como la Talidomina o la Cerivastatina, por citar algunos.

Las señales pueden aparecer de notificaciones espontáneas por el seguimiento de reportes individuales, bases de datos de RAM, artículos de publicaciones científicas o información que proporcionan los laboratorios farmacéuticos, por ejemplo, variaciones, renovaciones, acuerdos en la postautorización, informes periódicos de seguridad, actualizaciones en los planes de gestión de riesgo u otras actividades relacionadas con el seguimiento continuo de la relación riesgo-beneficio de los medicamentos. (OPS, 2016)

Para ser considerada como señal una nueva reacción adversa, los datos de la notificación deben ser de buena calidad. Se requieren para evaluar completamente la relación del fármaco con el evento. Datos como las fechas de inicio y final del tratamiento y de las RAM permiten establecer la secuencia temporal entre la causa (medicamento sospechoso) y el efecto (los signos o síntomas que conforman la RAM).

### **Análisis y gestión de los riesgos**

Frau, Font Pous, Luppino y Comforti (2010) argumentan que los repetidos accidentes que se relacionaron con la seguridad de los medicamentos pusieron en evidencia la debilidad que poseía el Sistema Europeo de Farmacovigilancia, basado, prácticamente, en la notificación espontánea de las sospechas de RAM por parte de profesionales en salud. Se logró demostrar que una evaluación

más precisa y estricta antes de comercializar los medicamentos y una vigilancia en su fase postautorización de venta hubieran impedido la mayoría de casos asociados a RAM.

Bajo esta afirmación, los mismos autores señalan que en el 2005, en Europa, se aprobó una nueva legislación para que las compañías farmacéuticas presenten, en conjunto con la solicitud de autorización de comercialización, un plan de riesgos que comprende una serie de compromisos inherentes el medicamento en temas de farmacovigilancia. Estos son conocidos como planes de gestión de riesgos (PGR). (Frau, Font et al, 2015)

Para la OPS (2010), el centro de estudio de la farmacovigilancia es la identificación de las señales de alerta. También se enfoca en el análisis y la gerencia de los riesgos de los medicamentos cuando han salido a la comercialización. Los procesos que la integran se pueden dividir en dos fases operativas: el análisis de los riesgos y su gestión.

El análisis identifica, contabiliza y evalúa los riesgos. La gestión se encarga de implementar y dar el seguimiento necesario a las medidas que se tienen que adoptar para comunicar los riesgos del medicamento a la población y profesionales en salud, a fin de que se tomen las medidas preventivas. En otras palabras, el análisis se encarga de manejar los datos obtenidos de las señales de las RAM y gestionar las acciones que se deben tomar ante tal RAM. (OPS, 2010)

### **Análisis del riesgo**

Después de ingresar los datos de las señales de alerta, según las buenas prácticas de Farmacovigilancia, se inicia con el análisis de riesgos. Roversi y Vargas (2015) establecen que en esta etapa se enumeran tres fases que se van cumpliendo de manera secuencial: identificación del riesgo, su cuantificación y, por último, la evaluación de su aceptabilidad social.

#### **Identificación de los riesgos.**

La identificación de los riesgos es, básicamente, la generación de señales y la evaluación de la causalidad de los informes en casos individuales. Roversi y Vargas (2015) la definen como “la

detección de un nuevo problema de seguridad desconocido antes de la comercialización del medicamento, o al menos la sospecha razonable de su existencia.” (p.59)

Las señales generalmente son las indicadoras para realizar investigaciones que tienen como finalidad determinar si el medicamento que genera la señal causa el evento adverso determinado por ella, así como si esta relación presenta un riesgo para la seguridad de los pacientes a los cuales se les administra ese medicamento. Para esta situación, se deben evaluar las señales generadas por notificación espontánea, así como notificaciones de sistemas de farmacovigilancia activos. (OPS, 2010)

La identificación de los riesgos puede evaluar señales que vengan de muchas fuentes de información obtenidas de estudios realizados luego del periodo de comercialización del producto o de literatura científica, por ejemplo, de datos preclínicos. Estudios donde se pueden detectar señales de alerta son:

- Notificación espontánea.
- Literatura biomédica.
- Estudios observacionales en poblaciones (Cohorte o de casos y controles).
- Ensayos clínicos. (OPS, 2010)

Sin embargo, Roverssi y Vargas (2015) demuestran que la notificación espontánea es el mejor método para identificar los riesgos no conocidos de los medicamentos, antes de su comercialización. Por esta razón, los autores aseguran que muchos países crearon sistemas de información para facilitar al profesional la notificación de las sospechas de RAM, recoger y validar dicha notificación y registrarla en una base de datos, con el fin de generar señales de la manera más eficiente.

### **Cuantificación de los riesgos.**

Este paso ocurre luego de que se ha identificado un posible nuevo riesgo asociado a un medicamento determinado. Consiste en medir de manera cuantitativa la relación entre el medicamento y el efecto de la reacción adversa que provoca, esto es conocido como riesgo relativo.

Si bien la notificación espontánea da una aproximación de esta relación, no es posible darle un valor cuantitativo. (OPS, 2010)

Por esta razón, existe la necesidad de verificar la información de las tarjetas amarillas con estudios clínicos. Esto, debido a que en las notificaciones no existe un grupo, por así decirlo, de control del evento adverso, por lo tanto, el riesgo relativo -mucho menos el absoluto- de una relación causa-efecto en cuanto a un medicamento y determinada reacción adversa asociada a él no se pueden confirmar con una sola notificación.

El estudio clínico más utilizado en farmacovigilancia es el de cohortes, que ayuda a identificar el evento entre dos tipos de población: la que posee el evento y el grupo control. (Vega, 2007)

En muchas ocasiones, la cuantificación de los riesgos se podrá hacer con rigor a través de estudios epidemiológicos analíticos, básicamente de cohorte y casos controles. Sin embargo, la incorporación de este tipo de estudios no ha sido tan frecuente, a consecuencia de los gastos y recursos que se requieren para ponerlos en práctica y también al tiempo que se tarda en dar una respuesta ante un problema. (Roverssi y Vargas, 2015)

### **Evaluación del riesgo.**

El siguiente paso es analizar si el riesgo se identificó y se determinó que llegará a ser aceptable o no dentro de población y bajo qué condiciones. Debe ser analizado también su beneficio potencial; en otras palabras, se debe evaluar la relación beneficio-riesgo del medicamento analizado y determinar que sea favorable para que no tenga inconvenientes a la hora de su administración. En otras palabras, hay que analizar que el daño sea mucho menor al beneficio que reciba el paciente al consumir el medicamento. (OPS, 2010)

El problema que se presenta al realizar esta evaluación, de acuerdo con Roverssi y Vargas (2015), es que es casi imposible cuantificar la relación, debido a razones referentes al análisis de la relación beneficio-riesgo, por ejemplo, que éstos no suelen expresarse en las mismas unidades y,

más aún, no hay una definición clara con respecto al límite que separaría lo aceptable de lo inaceptable, fuera del ámbito de cada individuo.

La OPS (2010) expone que esta relación requiere de una serie de datos por homogenizar en cuanto a sus valores. En esta situación existe el inconveniente de que no solo con datos se puede aceptar la relación en la sociedad. Por todo ello, lo habitual es que sea un comité de expertos (Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano) el que se encargue de determinar la aceptabilidad social de los riesgos asociados al medicamento. (Vega, 2007)

### **Gestión del riesgo**

La gestión de riesgos es el manejo de un proceso iterativo de la evaluación entre el beneficio y el riesgo de un medicamento. Consiste en la aplicación y el desarrollo de los diferentes instrumentos, con el fin de disminuir los riesgos del medicamento, siempre y cuando no se afecte su beneficio terapéutico, con la ventaja de que estos instrumentos permiten una constante evaluación para mejorar el equilibrio que se tiene que dar entre el beneficio y el riesgo. (OPS, 2010)

Para Calderón (2016), básicamente, un Plan de Gestión de Riesgos es “un documento que describe un conjunto de actividades e intervenciones de Farmacovigilancia las cuales están dirigidas a determinar (identificar), caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a los medicamentos, así como la evaluación de la efectividad de dichas intervenciones.” (p.38)

Este concepto fue introducido en los países desarrollados mediante la implementación de las Guías de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), para gestionar los riesgos en términos de calidad y planificación de la farmacovigilancia.

Estas guías son una etapa de desarrollo superior para mantener la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos. Al concluir la fase de análisis, todo queda dispuesto para llevar a cabo las acciones oportunas, lo que generalmente se denomina gestión del riesgo. (OPS, 2010)

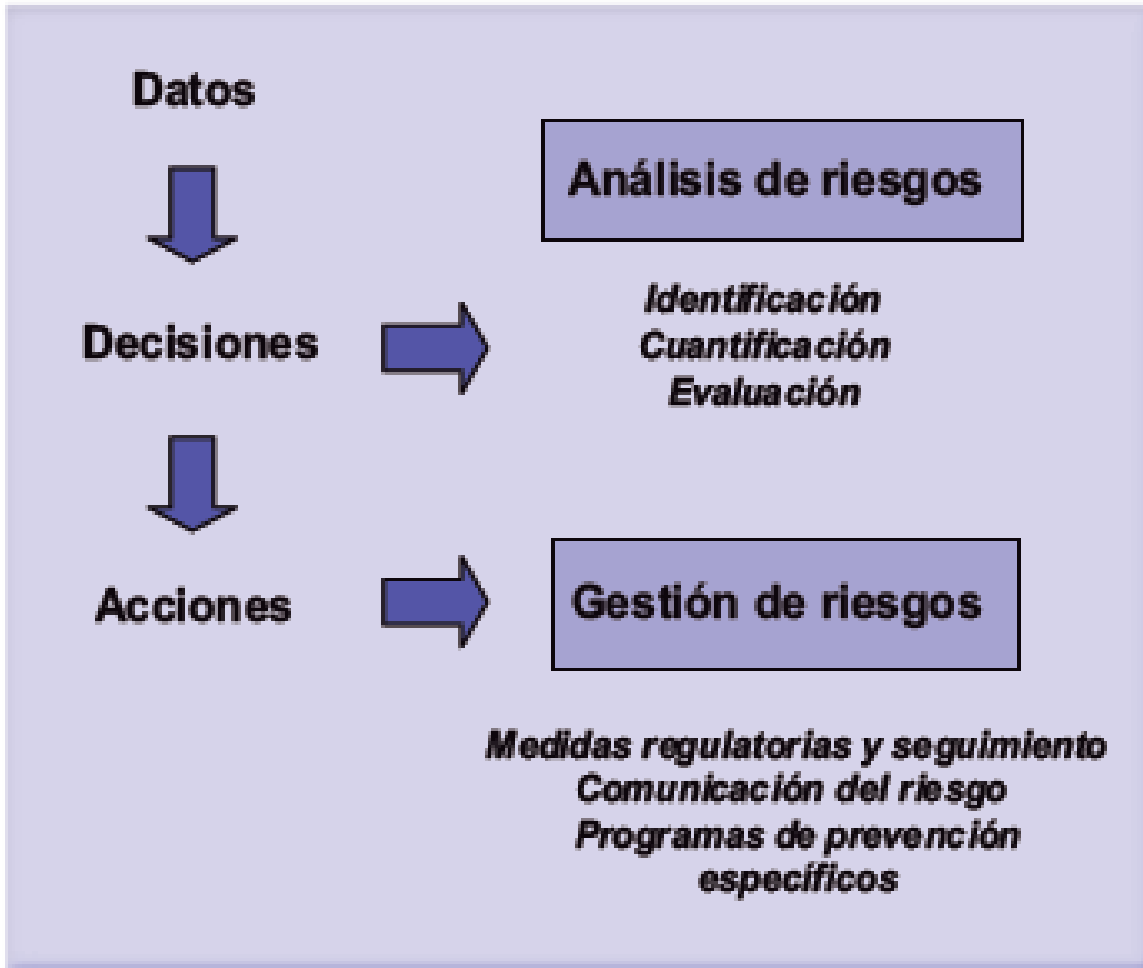
En general, la gestión de riesgos tiene varias etapas. Primeramente, se caracteriza el perfil de seguridad del medicamento, incluyendo lo que se conoce o se desconoce de él. Luego, se

planifican las actividades de Farmacovigilancia para caracterizar los riesgos conocidos, identificar nuevos y aumentar el conocimiento en general sobre el perfil de seguridad del medicamento. Finalmente, se debe diseñar una estrategia de planificación y ejecución para minimizar y mitigar los riesgos, así como una evaluación de la efectividad de esas actividades. (Calvo y Zúñiga, 2014)

De acuerdo con Roverssi y Vargas (2015), la gestión de los riesgos se basa en tres acciones relevantes: adoptar medidas administrativas para reducirlos, la comunicación entre los profesionales y pacientes acerca de ellos y establecer las estrategias para prevenirlos.

Los planes de gestión de riesgos fueron creados para satisfacer los requerimientos y cumplir con las regulaciones internacionales emitidas por entes como EMA o la FDA, así como las normas locales establecidas por la autoridad de cada país. Sin embargo, lo más importante es tener en cuenta que desarrollar un plan de gestión de riesgos para los productos que se comercializan es un deber de la industria farmacéutica, en conjunto con las autoridades regulatorias pues, mediante su implementación, se protege al paciente. (Calderón, 2016)

**Figura 10. Esquema de gestión y manejo de riesgos.**



Fuente: OPS (2010)

### **Infranotificación (subnotificación)**

Las notificaciones espontáneas de las sospechas de RAM comprenden el principal método para detectar señales en farmacovigilancia, pues son efectivas para identificar RAM graves e inesperadas, errores de medicación, ineffectividad terapéutica y desvíos en la calidad de medicamentos, si a esto le sumamos que es el método de más bajo costo, se convierte en el más utilizado a nivel mundial. (Rossi, Oliveira, Rodrigues y Carvalho, 2014)

Se estima que entre el 5% y el 10% de las RAM son notificadas. De este modo, la principal limitación en cuanto a la notificación espontánea de sospechas es el subregistro de casos, el cual

disminuye la sensibilidad de detección de RAM, dificulta estimar la frecuencia en que ocurren, así como evaluar su gravedad y el impacto sobre la salud de los usuarios. (Rossi y Oliveira et al., 2014)

La notificación de sospechas de RAM se da menos de lo que cabría esperar, es decir, no se reportan todas las que tienen lugar en la realidad. Este hecho afecta la capacidad del sistema de farmacovigilancia en la detección y cuantificación de los problemas de seguridad asociados al uso de los medicamentos. Ello hecho puede retrasar la detección de señales y subestimar la magnitud real del problema. Sin embargo, en la detección de señales, no sólo es importante la cantidad de notificaciones, sino también la pertinencia de los casos notificados y la calidad de los datos. (Irujo, 2008)

Roverssi y Vargas (2015) exponen que esta situación resulta la principal desventaja de la tarjeta amarilla, ya que la infranotificación es un fenómeno común en todos los países, ocasionado por una serie de factores como la falta de tiempo, motivación, desconocimiento, entre otros. Sin embargo, es difícil corregirla, ya que cada día aumenta y el origen es muy variable.

Se considera que la notificación es un asunto tanto técnico como psicológico, la claridad en los criterios, la motivación y facilidad de realizar los procedimientos son fundamentales para afrontar el problema.

Irujo (2008) expone que este no es tema de un país o zona geográfica específica, sino un problema a nivel mundial. Varios de los países que participan desde hace años en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS reciben 200 o más notificaciones de reacciones adversas por millón de habitantes por año, remitidas, aproximadamente, por el 10% de los médicos del país. Así, se da a entender que existe una alta tasa de profesionales de la salud que no participan activamente en el proceso de notificación espontánea. En otros países, generalmente los subdesarrollados, se prevé que las tasas de notificación sean mucho más bajas.

## Causas de la infranotificación

Los factores que originan la infranotificación de RAM por parte de los profesionales sanitarios han sido objeto de diversos estudios en diferentes países. El principal factor común es la falta de conocimiento y la actitud para realizar los reportes.

Las causas de esta situación han sido ampliamente estudiadas, siendo las más conocidas las estudiadas por Inman (1976), con un estudio que denominó los “siete pecados capitales de un notificador”. Dichos “pecados” son los siguientes:

- Complacencia, por pensar que las RAM serias ya están documentadas.
- Inseguridad, al creer que es prácticamente imposible determinar cuándo un medicamento es responsable de una RAM en particular.
- Falta de confianza en uno mismo, al no estar seguro de que la RAM esté asociada al consumo del medicamento.
- Indiferencia, al considerar que un caso de un médico individual no puede aportar mucho conocimiento al médico.
- Ignorancia, al creer que solo es necesario notificar RAM graves o inesperadas.
- Miedo a represalias legales por parte de los pacientes por la prescripción de un medicamento que genere una RAM.
- Interés, cuando está por medio el interés económico, en cobrar por cada RAM notificada. (Roverssi y Vargas, 2015)

A nivel farmacéutico, se pueden asociar con la infranotificación por parte de los farmacéuticos la complacencia, inseguridad y la ignorancia. El resto de estos detalles recaen en el médico que prescribe los medicamentos. (Vega, 2007)

Otros factores también afectan directamente la tasa de notificaciones espontáneas de sospechas de RAM y, por ende, aumentan las tasas de infranotificaciones. Estos factores externos tienen que ver, más que todo, con la organización del mismo sistema de farmacovigilancia; así, son prevenibles mediante acciones correctivas dentro de los centros que emiten las notificaciones.

Dichos factores son:

- Falta de tiempo por parte de profesionales de salud para realizar la notificación.
- Complejidad de la información requerida para notificar.
- Falta de una comunicación asertiva con el paciente.
- Ausencia de los formularios para notificar (falta de tarjetas amarillas).

La mejora en las tasas de notificación es un tema que continúa siendo discutido a través de reuniones de grupos de expertos y trabajos de investigación.

Irujo (2008) identifica varios aspectos sobre los que se deben trabajar para aumentar las tasas de notificaciones sospechosas de RAM, siendo el conocimiento y la formación acerca de esta temática los más relevantes para mejorar el sistema de farmacovigilancia.

Además, se ha señalado la idoneidad de diseñar estrategias combinadas que modifiquen tanto factores intrínsecos (el conocimiento y las actitudes) como extrínsecos (relación entre el profesional sanitario y sus pacientes, y con el Sistema Nacional de Salud y la industria farmacéutica), para mejorar la participación de los profesionales sanitarios en el sistema de notificación de sospechas de RAM.

### **Procesamiento de datos de las tarjetas amarillas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia**

Cada vez que un profesional de la salud identifique una sospecha de RAM en un paciente determinado, se debe seguir con el proceso de llenado de la tarjeta amarilla, para notificar de manera espontánea una RAM.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001), la tarjeta amarilla posee los siguientes apartados, los cuales tienen que ser llenados con la mayor claridad posible:

- Información del paciente: nombre o iniciales, cédula de identidad, edad, sexo y breve historia clínica.

- Información del medicamento que atribuye la reacción: marca comercial o nombre genérico, dosis, vía de administración, fecha de administración inicial y final.
- Información sobre la RA: descripción (naturaleza, intensidad, localización, características), resultados de investigación y pruebas, fecha de inicio.
- Observaciones adicionales: factores de riesgo, uso de drogas, alergias conocidas, exposición previa al fármaco sospechoso.
- Información sobre el notificador: nombre, profesión, especialidad, lugar de trabajo, número de trabajo, correo electrónico, fecha de reporte, firma y sello.

Una vez con la boleta completamente llena, se debe sacar una copia para mantener un respaldo (base de datos propia) y, luego, enviarla al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ente que recibe todas las notificaciones. El envío puede ser mediante la entrega física de la tarjeta, fax o correo electrónico.

Actualmente, con el fin de facilitar al máximo dicha tarea al notificador, los centros de farmacovigilancia disponen, en sus páginas *web*, de la tarjeta amarilla en formato electrónico. Asimismo, el profesional puede comunicar sus sospechas de RAM a través de otras vías como el teléfono, fax o correo electrónico, siempre y cuando sean facilitados los datos que se solicitan en la tarjeta amarilla.

Aparte de la tarjeta física, también se puede notificar una sospecha de RAM mediante la plataforma digital Noti-Facedra, que se encuentra disponible en la página del Ministerio de Salud de Costa Rica (dicha plataforma está habilitada desde el 23 de junio del 2017).

El CNFV se encarga de registrar y analizar, realizando un estudio para cuantificar el riesgo; se determina el grado de asociación entre el uso del fármaco y la posible reacción adversa. El grado de asociación se efectúa mediante el algoritmo de Lasagna y Karch. Este análisis permite identificar el impacto del evento en la salud pública, si el evento adverso amerita o no un estudio

epidemiológico. Asimismo, estos datos son enviados a la UMC, donde posteriormente se toman las medidas administrativas del caso. (Ministerio de Salud, 2009)

### **Marco normativo de farmacovigilancia en Costa Rica**

Actualmente, nuestro país se rige por el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, creado en el 2009 mediante el Decreto Ejecutivo N° 35244-S. Dicho decreto fue firmado por el Presidente de la República, Óscar Arias Sánchez, y la Dra. María Luisa Ávila Agüero, en calidad de Ministra de Salud de Costa Rica.

El decreto fue publicado en el *Diario Oficial La Gaceta* en mayo del 2009 y, a partir de su publicación, entró en vigor, por lo cual es el sistema que regula todo lo concerniente a la farmacovigilancia dentro de Costa Rica. (Ministerio de Salud, 2009)

A continuación, se presenta un análisis y un resumen de los componentes más importante de dicho Reglamento.

El Capítulo 1 del Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia indica su campo de aplicación, incluyendo todos los medicamentos comercializados para uso humano que se encuentran registrados en el país, que se vendan y comercialicen en los establecimientos de salud públicos y privados debidamente registrados ante el Ministerio de Salud.

Dentro del mismo capítulo, en el artículo 4, se mencionan los integrantes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Dichos integrantes son:

- CNFV.
- Profesionales de la salud.
- Industria farmacéutica.
- Autoridad reguladora (MINSa).
- Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

Los objetivos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia se describen en el Capítulo II, precisamente en el artículo 5, son los siguientes:

- a) Obtener información necesaria sobre sospechas de reacciones adversas de los medicamentos de uso humano, para la toma oportuna de decisiones y prevenir riesgos a la salud de la población por su consumo.
- b) Establecer la vía oficial de comunicación para notificar sospechas de reacciones adversas.

El artículo establece cuáles son las fuentes de información que se consideran dentro del SNFV:

- Notificación espontánea (tarjeta amarilla).
- Estudios postautorización del medicamento, que incluyen los farmacoepidemiológicos.
- Informes periódicos de postcomercialización (IPS), aportados por el fabricante del producto, como actualización de los datos de seguridad en el expediente del registro del medicamento.
- Bases de datos sanitarias nacionales e internacionales.
- Información relacionada con la fabricación y el almacenamiento del medicamento.
- Literatura científica.
- Comunicados de autoridades sanitarias nacionales e internacionales.

El artículo 7 menciona que la información enviada al Centro Nacional de Farmacovigilancia será de carácter oficial y confidencial y su uso se limitará exclusivamente al análisis y la gestión del riesgo de los medicamentos de uso humano por parte de las autoridades de salud.

Los reportes de farmacovigilancia serán utilizados como información para vigilar la seguridad de los medicamentos, con la finalidad de disminuir los riesgos probables en la población que consume productos farmacéuticos, una vez comercializados.

El artículo 10 denota las funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia, son las siguientes:

- a. Dirigir y conducir el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- b. Analizar la relación riesgo-beneficio de los medicamentos de uso humano registrados en el país una vez comercializados.
- c. Administrar la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización, vigilando su seguridad y garantizando la confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencias de datos.
- d. Actuar como centro coordinador y de referencia del Sistema Nacional de Farmacovigilancia con la industria farmacéutica, para los profesionales de la salud e instituciones y organismos del país.
- e. Implantar, desarrollar y potenciar el Programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. En particular, le corresponde recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas comunicadas por los profesionales de la salud o por la industria farmacéutica y otros, así como los precedentes de la bibliografía científica y los estudios posautorización, cuando proceda.
- f. Elaborar y divulgar la Guía de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y sus actualizaciones.
- g. Mantener relaciones con organismos nacionales e internacionales en materia de farmacovigilancia.
- h. Desarrollar actividades de educación y divulgación en materia de farmacovigilancia en el país.
- i. Toda otra acción necesaria para cumplir con su cometido en el marco jurídico propio de las competencias aquí establecidas. (Reglamento SNFV, 2009)

Los artículos del 11 al 15 determinan las funciones de cada uno de los integrantes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. El número 11 nos indica las funciones de los profesionales de la salud:

- a. Notificar toda sospecha de reacción adversa que conozcan durante su práctica habitual y enviarla al Centro Nacional de Farmacovigilancia mediante el formulario oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas: la tarjeta amarilla con todos los datos requeridos. Las reacciones adversas graves deben notificarse en un plazo de 24 horas y el resto, en un plazo de 10 días hábiles.
- b. Conservar toda la documentación clínica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
- c. Cooperar con los encargados del Centro Nacional de Farmacovigilancia, proporcionando la información necesaria que les soliciten para ampliar o completar la información sobre la sospecha de reacción adversa.
- d. Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- e. Colaborar, en caso necesario, en calidad de expertos, con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, para evaluar los problemas de seguridad de los medicamentos. (Reglamento SNFV, 2009)

### **CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se describe el tipo de investigación desarrollada y el sitio donde se realizó. Asimismo, se detallan las principales fuentes de información, además de las variables para medir los resultados obtenidos y su respectivo análisis.

#### **Enfoque**

El presente trabajo tiene un enfoque cuantitativo, ya que pretende analizar los procedimientos utilizados para reportar sospechas adversas a medicamentos en la Clínica del Área de Salud de Naranjo. De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014) este tipo de enfoque se basa en el proceso secuencial de las etapas de la investigación, donde si bien se lleva un orden de las fases, los objetivos planteados se pueden redefinir.

#### **Método**

El método aplicado en este trabajo es descriptivo. El objetivo de la investigación descriptiva consiste en conocer las situaciones, costumbres y actitudes predominantes, a través de la descripción exacta de las actividades, los objetos, procesos y las personas. Su meta no se limita a la recolección de datos, sino a la predicción e identificación de las relaciones que existen entre dos o más variables. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014)

## **Fuentes de información**

Las fuentes utilizadas en este estudio incluyen datos suministrados por la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela, considerados como fuente primaria de información.

Las fuentes secundarias serían los artículos científicos, las tesis, los libros y demás publicaciones obtenidas de las diferentes bibliotecas y bases de datos consultadas a lo largo de la investigación.

El estudio se realizará en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela. Esta abarca a todos los habitantes del cantón número seis de dicha provincia, cuya población es de aproximadamente 37.000 habitantes, de acuerdo con datos suministrados por el gobierno local. Dicho cantón cuenta con ocho distritos, los cuales tienen una serie de establecimientos básicos de atención integral en salud (EBAIS), coordinados por la clínica.

## **VARIABLES PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Este apartado del marco metodológico es producto del objeto de estudio, se relaciona con los objetivos propuestos y constituye una herramienta sumamente importante para plantear la recolección, el análisis y la presentación de los resultados de la presente investigación. Las variables definidas presentan asociación y dependencia entre ellas.

Las variables definidas para cada uno de los objetivos y su utilización en la investigación permiten observar, medir, analizar, clasificar e interpretar la información. Todas ellas tienen como

fin analizar los procedimientos que se aplican en la clínica para reportar las sospechas de reacciones adversas.

**Tabla 2. Variables para el análisis de resultados**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>DEFINICIÓN INSTRUMENTAL</b>
Procedimientos utilizados para reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos.	Procedimiento: Acción de proceder, método de ejecutar algo. (RAE,2018)	Acciones que se realizan para ejecutar alguna situación o procedimiento en particular.	Revisión de documentos. Entrega por parte de la clínica de los documentos con la información acerca de los procesos para reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos.
Elementos claves al reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos	Elementos claves: Factores que inciden en la ejecución de los procedimientos aplicados. (RAE, 2018)	Número de notificaciones que se realizan en el centro nacional de farmacovigilancia por parte de la clínica.	Revisión de documentos entregados por la clínica. Análisis estadístico, mediante la generación de gráficos a partir de las bases de datos de los reportes referentes a reacciones adversas de la clínica.
Causas de reportar sospechas de	Aquello que se considera como fundamento u	Listado con las causas que más producen los	Revisión de documentación entregada por la

reacciones adversas a medicamentos	origen de algo. (RAE,2018)	reportes de reacciones adversas a medicamentos.	clínica. Análisis estadístico, mediante la generación de gráficos a partir de las bases de datos referentes a reportes de reacciones adversas en la clínica.
Efectos de reportar reacciones adversas a medicamentos	Lo que se origina después de una situación determinada. (RAE,2018)	Listado de las consecuencias del reporte de reacciones adversas a medicamentos.	Revisión de documentos entregados por la clínica. Análisis estadístico mediante la generación de gráficos a partir de las bases de datos sobre reportes de reacciones adversas en la clínica.

Fuente: Elaboración propia. (2018).

### Descripción del instrumento

Para recoger los datos, se utilizó la base de datos que posee la Clínica del Área de Salud de Naranjo, la cual incluye las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de setiembre del 2017 a junio del 2018. Se utiliza este periodo, ya que dentro de la clínica no se manejan datos relacionados con farmacovigilancia para años anteriores, debido a que no se contaba con un sistema para manejar esta información.

Los datos obtenidos y registrados en una base de datos, mediante la herramienta de Microsoft Excel®, serán procesados por medio de herramientas de estadística descriptiva, tales como cuadros y gráficos, con el fin de relacionar las diferentes variables del análisis.

### **Procedimiento de recolección y análisis de los datos**

En esta sección se muestra el procedimiento utilizado para recoger los datos necesarios de cara a su análisis. Este es dividido en cinco fases bien definidas, de acuerdo con la necesidad del avance en la investigación. A continuación, se muestran las fases que se abarcaron.

#### **Fase 1. Visita a la Clínica para la apertura del tema.**

En esta etapa, previa al desarrollo del estudio, se realizaron las primeras averiguaciones acerca de la posibilidad de investigar el tema dentro de la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela. En este proceso se hicieron visitas y reuniones con los encargados de la administración del centro médico. Se realizaron las siguientes reuniones

- Con los encargados del área de Farmacia, donde se le expuso a la directora del área el desarrollo de la investigación, con el fin de encontrar puntos por mejorar en el reporte de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.
- Con el director de la Clínica: luego de tener el visto bueno de la directora de la Farmacia, se procedió a reunirse con el director médico de la Clínica, ya que este tenía que dar el visto

bueno para realizar la investigación. En esta reunión, se expusieron los objetivos de su desarrollo.

- Con personal del Comité de Ética de la Clínica: en esta reunión, solicitada por el director médico, se planteó la investigación y se explicó a dicho comité que no se iba a experimentar con ningún paciente, dado que se utilizaría la base de datos que tenía el servicio de farmacia y en esa base no se iba a exponer la identidad de ninguno de los pacientes.

Luego de estas reuniones, se contó con el aval de la Dirección Médica y el área de Farmacia, por lo que se empezó el trabajo de campo, recogiendo la información para desarrollar la investigación.

## **Fase 2. Recolección de datos**

En esta fase se incluye la visita a la clínica para obtener acceso a la base de datos que se maneja en el área de Farmacia. En esta parte del proceso investigativo, se recabó toda la información necesaria para desarrollar la investigación. Se realizaron las siguientes actividades:

- Visita a bibliotecas de universidades públicas y privadas, con el fin de recabar información acerca del tema de la investigación.
- Exploración de las diferentes bases con las cuales se dispone, para extraer artículos científicos, libros y demás literatura.
- Visita a la Clínica para obtener los datos de las bases y documentación que se tuviera acerca del tema, con el fin de empezar a desarrollar la investigación.

- Reuniones con personal para el manejo adecuado de la información, estas se hicieron en la misma clínica, para el correcto uso de los datos suministrados en la base de datos, referentes a reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

### **Fase 3. Análisis de resultados**

Una vez que los datos fueron obtenidos, codificados y delimitados, se inició el proceso de su análisis. En esta parte, la utilización de una computadora fue sumamente importante.

Luego de codificar los datos obtenidos, se procedió a preparar los resultados mediante métodos estadísticos descriptivos, tales como la generación de cuadros y gráficos.

La discusión de los resultados se da luego de generar los resultados, con el fin de crear una relación entre éstos y la parte referencial de la investigación. En otras palabras, en esta etapa se da la asociación entre los temas expuestos teóricamente y los resultados obtenidos.

### **Fase 4. Planteamiento de conclusiones y recomendaciones**

En esta fase, se generan las conclusiones de la investigación, en otras palabras, lo que nos dejó su desarrollo. Asimismo, con base en los resultados obtenidos, se generan una serie de recomendaciones para mejorar el desarrollo del tema investigado.

### **Fase 5. Presentación de la investigación.**

Consiste en presentar la investigación, tanto a nivel escrito como oral.

## **CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

En este capítulo se presentarán los resultados de analizar los datos obtenidos mediante la base que maneja la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela, entre setiembre del 2017 y junio del 2018. Como se mencionó, se utiliza este intervalo de tiempo, debido a que en la clínica no se cuenta con documentos informativos ni base de datos antes de esas fechas.

Por esta razón, el presente análisis se realizará con base en la información disponible en la Clínica.

A continuación, se analizará el procedimiento que utiliza el centro médico para reportar sospechas de RAM, así como la calidad de las notificaciones realizadas en el Área de Salud de Naranjo y enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia durante el periodo de estudio.

### **Procedimiento utilizado para notificar sospechas de RAM en la clínica del Área de Salud de Naranjo**

#### **Parte del médico:**

El médico que esté realizando una valoración a determinado paciente le consulta los datos básicos. Si sospecha que existe algún evento adverso debido a un medicamento, inicia el proceso de notificación de RAM.

El médico llena la tarjeta amarilla (ya sea que la tenga en el consultorio o la que solicite a la Farmacia). Al completar de manera correcta la tarjeta, la envía con la receta cuando el paciente se dirige a la farmacia.

#### **Parte de Farmacia:**

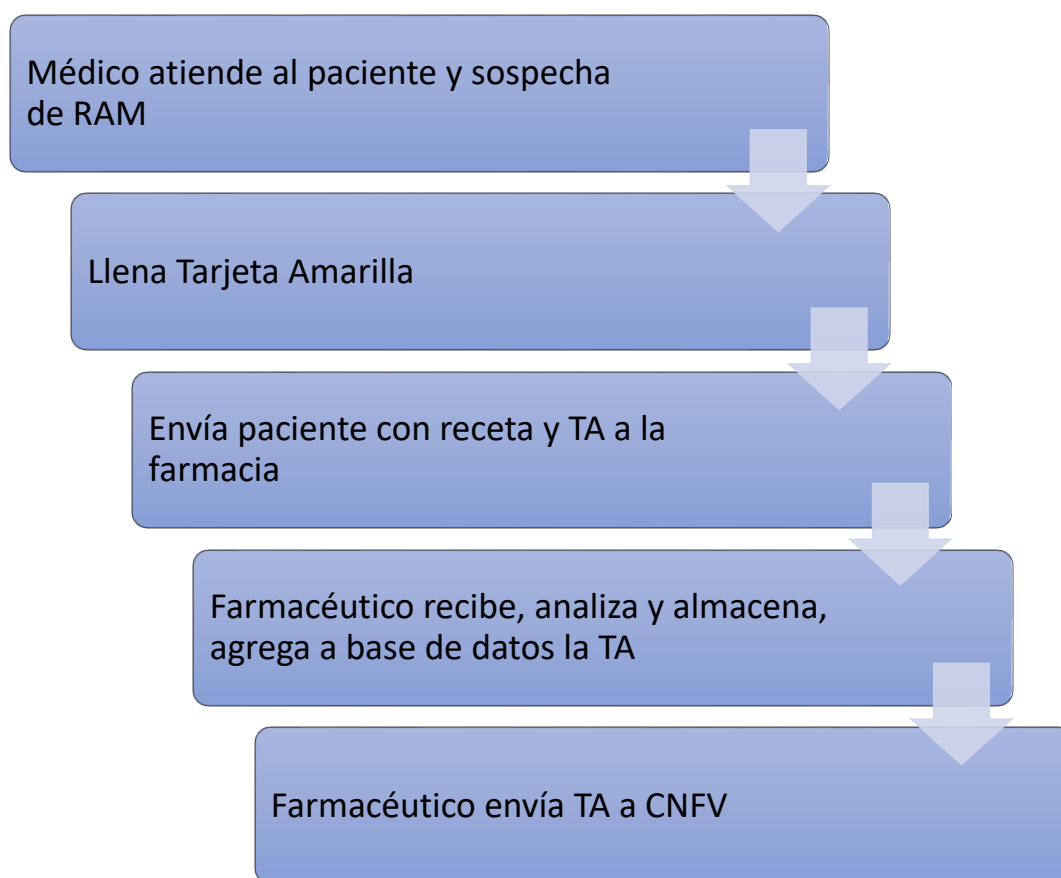
El paciente entrega, junto con la receta que se le ha prescrito, la tarjeta amarilla, en ese momento el farmacéutico la recibe, la revisa y la almacena para su posterior envío a la CNFV del Ministerio de Salud.

El farmacéutico encargado de almacenar la tarjeta amarilla la incluye en una base de datos que maneja la Farmacia para controlar las notificaciones enviadas, luego de esto, envía la tarjeta al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Cabe resaltar que este es un procedimiento que entró a funcionar a mediados del 2017, después de que personal de la Farmacia del centro médico recibiera una capacitación por parte del Centro Nacional de Farmcovigilancia para manejar una base de datos de las notificaciones de sospechas de RAM, para los diferentes centros de salud que operan en el país.

Anteriormente, el único respaldo que se manejaba en la clínica era tener copias de las tarjetas amarillas emitidas, las cuales, después de cierto tiempo, eran desechadas.

**Figura 11. Procedimiento estándar utilizado para el reporte de una sospecha de RAM en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

## **Análisis de la cantidad y calidad de las notificaciones referentes a sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas.**

Según la información disponible en la base de datos de la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela, durante el período de estudio (setiembre 2017- junio 2018), un total de 15 notificaciones fueron procesadas y enviadas al CNFV, emitidas mediante el uso de la boleta amarilla para su tramitación.

No se reporta un incremento o descenso comparado con los reportes en períodos anteriores, debido a que -como se mencionó- no se cuenta con información previa de ese tipo de reportes dentro de la Clínica.

De acuerdo con el análisis realizado a la base, sobre la calidad de los datos suministrados, ninguna boleta amarilla fue llenada de manera completa, es decir, en las diferentes notificaciones hay variaciones en cuanto a la cantidad de información suministrada.

La cantidad y la calidad de los datos son muy heterogéneas, lo que provoca una base de datos no tan confiable como se desearía para analizar las sospechas de RAM en la clínica.

Esta situación que se presenta hace pensar que los reportes de sospechas de RAM de los médicos generales no están llegando a la Farmacia y, por ende, no llegan al CNFV, posiblemente no estén llenando las TA ni escriben las reacciones en el expediente.

Es de esperar que el mayor número de TA sean de los médicos especialistas, ya que son los encargados de cambiar los medicamento para un paciente y, tomando en cuenta que estamos en un centro médico que no posee ese tipo de especialidades, se provoca una disminución en la cantidad de reportes.

Existen una serie de factores que desembocan en que la notificación no sea la idónea, dentro de los cuales podemos destacar los siguientes:

- Ignorancia de profesionales sobre la obligación de realizar este tipo de reportes.

- Falta de información.
- El reporte lo realizan solo por cumplir con una obligación burocrática.
- Inadecuado manejo de la tarjeta amarilla en el servicio de Farmacia.
- No existe una distribución adecuada de los materiales (tarjeta amarilla) a los profesionales de la salud en el centro médico.
- Falta de motivación entre los profesionales de la salud.
- No existe un control de las notificaciones que se envían al CNFV.

A continuación, se presenta el análisis de los principales datos obtenidos a partir de las notificaciones reportadas en la clínica del Área de Salud de Naranjo, en el periodo de estudio. Los primeros tres factores analizados tienen que ver con características propias del paciente.

### **Sexo**

De acuerdo con los datos obtenidos mediante la base de reportes referentes a sospechas de RAM, en la clínica del Área de Salud de Naranjo, se observa que un altísimo porcentaje de las notificaciones reportadas son de paciente del sexo femenino: 13 de 15 reportes son de mujeres.

Esta información se justifica en que uno de los factores de riesgo para desarrollar RAM a determinados medicamentos es el sexo de los pacientes y las mujeres tienen una probabilidad mayor comparada con los hombres.

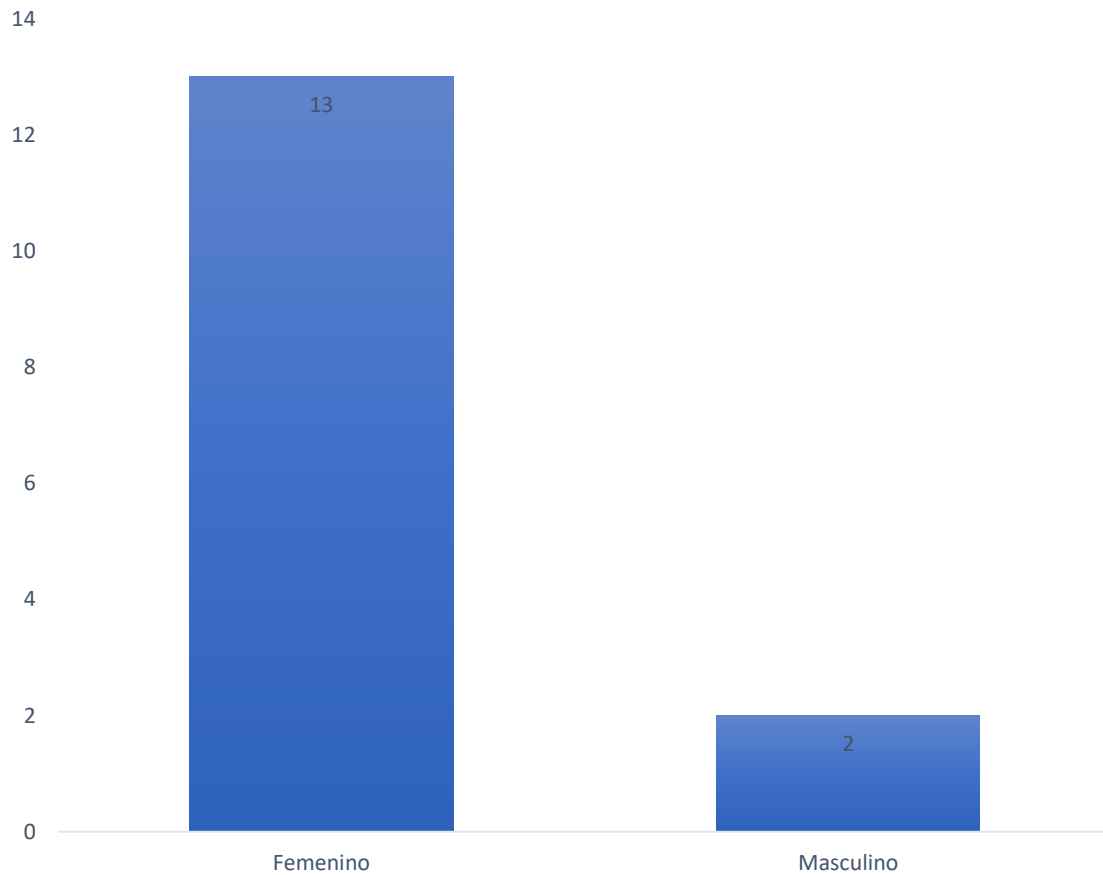
Esta afirmación no implica que ser mujer predisponga a la aparición de RAM. La explicación a esta situación en concreto se da por diferencias a nivel de composición corporal entre ambos sexos. El sexo femenino tiende a poseer menos peso, órganos más pequeños, entre otras cosas.

**Tabla 3. Distribución de las notificaciones recibidas por sexo del paciente**

Sexo	Cantidad	Porcentaje
Femenino	13	86,67 %
Masculino	2	13,33 %
No indicado	0	0 %
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100 %</b>

Fuente: Elaboración propia. (2018)

**Figura 12. Distribución de las notificaciones recibidas por sexo del paciente.**



Fuente: Elaboración propia. (2018)

## **Edad**

Tomando en cuenta el rango de edad de los pacientes, se observa que, de las notificaciones reportadas en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, el rango de edad que más sospechas reportó fue entre los 51-60 años (53,33% de los reportes), seguidos por quienes tienen entre 41-50 años (20%). Cabe destacar que no existen reportes en pacientes menores a 40 años.

Se observa que la totalidad de los reportes se dan en pacientes mayores de 40 años, dato interesante, debido a que se está ante una clínica que no es especializada, sino que es un centro de atención integral de primera mano; por lo tanto, la mayoría de consultas y atenciones son de intervención primaria, atendiendo necesidades básicas de la población en Naranjo.

Dicho esto, se puede dar a entender que la mayoría de posibles sospechas de reacciones adversas en poblaciones específicas, como los niños, no están siendo reportadas en este centro, sino en los especializados para tratar a dicha población. Un ejemplo de esto son las posibles notificaciones relativas a neonatos, las cuales no serían reportadas por la Clínica del Área de Salud de Naranjo, porque este servicio no se presta en ella.

Otra razón de diferenciar estos datos es la cantidad de reportes en adultos mayores de 40 años, se muestra que todos los que se realizaron durante el periodo estudiado tienen este rango de edad.

Una de las posibles causas de esta característica es la premisa de que un paciente, conforme avanza en edad, tiene una alta probabilidad de que su funcionamiento óptimo vaya disminuyendo y, por ende, aparezcan patologías crónicas que disminuyan la optimización del organismo.

Esta disminución en la homeostasis del organismo puede dar pie a disminuir funciones a nivel renal, hepático. Existe la probabilidad de que sean polimedicados y sufran enfermedades concomitantes, que dan pie a la posibilidad de que aparezcan interacciones entre medicamentos, fallos terapéuticos y, por ende, aumente la probabilidad de eventos adversos ante la administración de un medicamento determinado.

Cabe destacar que, dentro de esta categoría de datos, aparecen los primeros fallos en el llenado correcto de las boletas de notificación, ya que hay un porcentaje de reportes que no indican la edad del paciente (13,33 %).

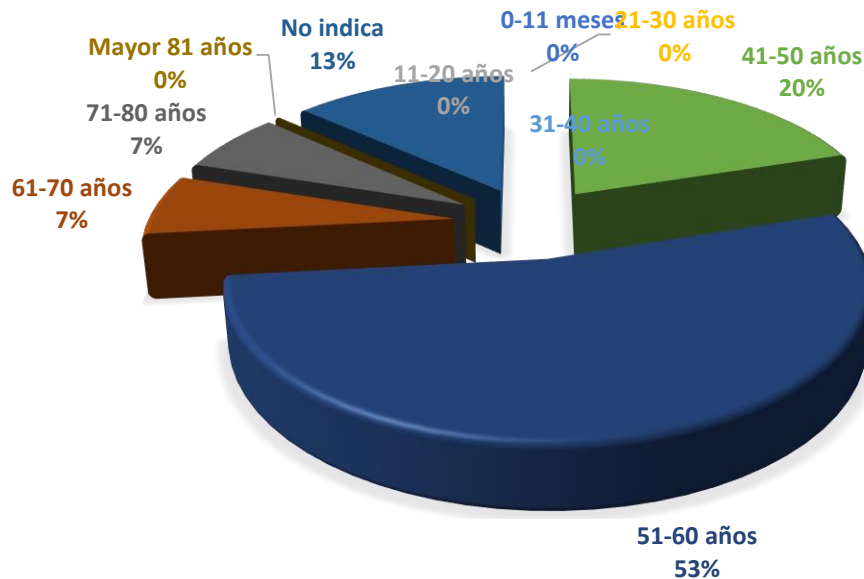
Este fallo por parte del notificador empieza a provocar un sesgo importante en la recolección de datos para generar una posible señal de alerta, ya que no se puede ubicar ese reporte en una categorización etaria.

**Tabla 4. Distribución de las notificaciones recibidas según la edad del paciente.**

Rango de edad	Cantidad	Porcentaje
0-11 meses	0	0 %
1-10 años	0	0 %
11-20 años	0	0 %
21-30 años	0	0 %
31-40 años	0	0 %
41-50 años	3	20 %
51-60 años	8	53,33 %
61-70 años	1	6,67 %
71-80 años	1	6,67 %
Mayor 81 años	0	0 %
No indica	2	13,33 %
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100 %</b>

Fuente: Elaboración propia. (2018)

**Figura 13. Porcentaje de las notificaciones recibidas según la edad del paciente.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

## **Peso**

En este apartado, se observa que existe una mayor diferenciación de los pacientes que reportaron las sospechas de RAM: algunos con un peso aparente dentro de los límites normales, así como otros con un grado elevado de sobrepeso.

En esta sección, caemos también en el sesgo de parte de los notificadores de no indicar el peso del paciente (20% de los reportes no lo indican).

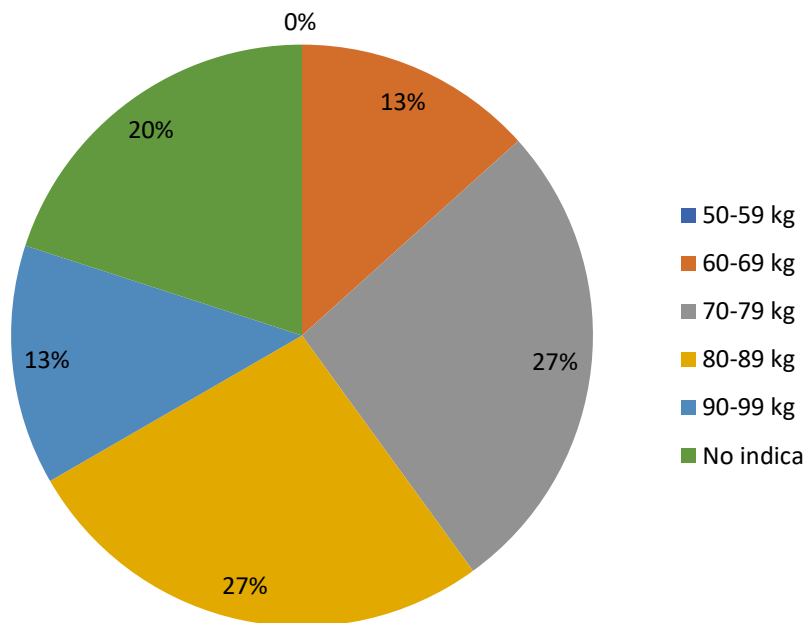
Este dato es sumamente importante de reconocer cuando se analizan medicamentos que poseen condiciones especiales, tales como fármacos absorbidos de manera prolongada o en diferentes zonas, ya que la distribución de grasa puede ser determinante. Este tipo de datos se deben tener siempre para mejorar la captación de datos en la base del sistema de farmacovigilancia.

**Tabla 5. Distribución de las notificaciones recibidas de acuerdo con el peso de los pacientes**

<b>Peso (Kg)</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
50-59	0	0 %
60-69	2	13 %
70-79	4	27 %
80-89	4	27 %
90-99	2	13 %
No indica	3	20 %
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>100 %</b>

Fuente: Elaboración propia. (2018).

**Figura 14. Porcentaje de las notificaciones recibidas de acuerdo con el peso de los pacientes.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

### **Personal que notifica**

La OMS establece que los profesionales en salud están en la obligación de realizar las notificaciones voluntarias de sospechas de RAM. Entre los que poseen esa función están los médicos -sin importar la especialidad-, los farmacéuticos, odontólogos y enfermeros, principalmente, esto de acuerdo con las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia propuestas por la OMS.

En este apartado, es preocupante observar la situación que ocurre en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, donde- como se demuestra en el siguiente cuadro- los reportes en el periodo de estudio fueron hechos, solamente, por un médico general.

Es una situación sumamente particular, asumiendo que esta clínica abarca toda el área de salud del cantón y, por ende, los EBAIS adscritos a ella; por lo tanto, existe una cantidad considerable de médicos que trabajan en esa zona.

Otra situación de cuidado es la falta de reportes por parte de los farmacéuticos y personal de enfermería de esta clínica.

El farmacéutico, al ser el profesional en medicamentos, debe velar por que las notificaciones se realicen, ya sea por medio de los reportes o motivando al resto del personal de salud a hacer este tipo de práctica.

En el caso del personal de enfermería, es una situación por tomar en cuenta, ya que teóricamente son los primeros en recibir al paciente y notificar al médico.

Otra causa de esta situación es la ignorancia en cuanto a la obligación de notificar RAM, ya que muchos de los profesionales en salud desconocen que existe un decreto ejecutivo que obliga a todo profesional en salud a realizar los reportes por sospechas de RAM. Esta situación puede ser causada por una serie de situaciones, por ejemplo:

- No hay divulgación de las autoridades de la clínica.
- Falta de interés del profesional.
- Falta de capacitación.
- Confusión con el procedimiento por realizar.

Analizando esta situación, es sumamente importante que la Dirección Médica, en conjunto con la Dirección de la Farmacia, analicen por qué no se hacen reportes por parte de estos profesionales, si existe alguna situación en específico que los afecte.

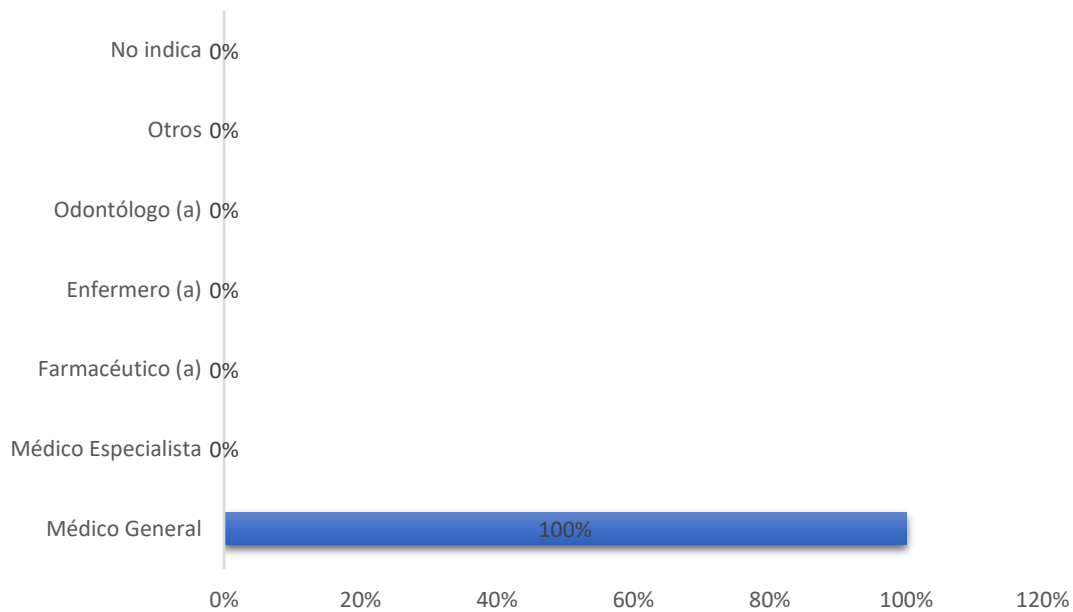
También se deben analizar las causas que están alrededor de la no notificación del resto de médicos dentro del área de salud, ya que -como se expone en los siguientes cuadros y gráficos- un único médico es el que está realizando todas las notificaciones en la clínica.

**Tabla 6. Distribución de las notificaciones recibidas por profesional que reporta**

Profesional	Cantidad	Porcentaje
Médico general	15	100 %
Médico especialista	0	0 %
Farmacéutico (a)	0	0 %
Enfermero (a)	0	0 %
Otros	0	0 %
No indica	0	0 %
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100 %</b>

Fuente: Elaboración propia. (2018).

**Figura 15. Distribución del porcentaje de las notificaciones recibidas por profesional que reporta.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

### **Medicamentos reportados**

Al realizar la investigación en una clínica de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), únicamente se podría encontrar notificaciones de sospechas de RAM relacionadas con medicamentos que formen parte de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de esa institución.

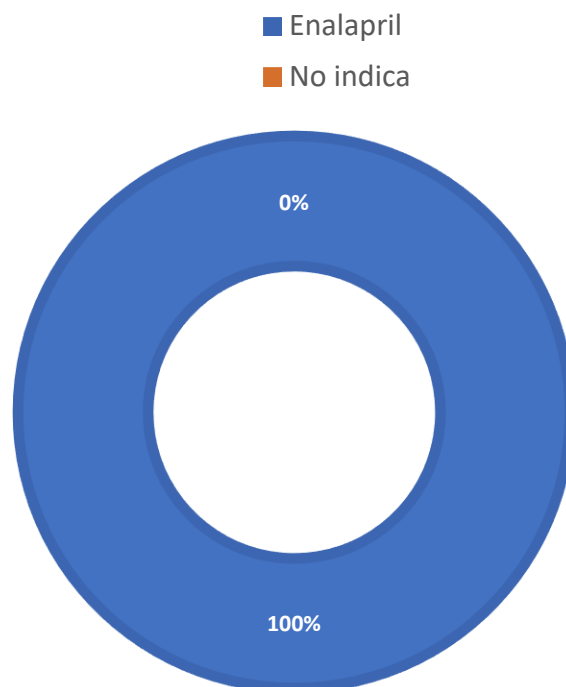
Cabe resaltar que existen variaciones de la administración de un mismo fármaco de un lugar a otro, debido a que, en los procesos de compra por parte de las autoridades encargadas, pueden cambiar de laboratorios de acuerdo con el resultado de dichos procesos.

**Tabla 7. Distribución de las notificaciones recibidas, de acuerdo con el medicamento reportado.**

Medicamento	Cantidad	Porcentaje
Enalapril	15	100 %
No indica	0	0 %
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>0 %</b>

Fuente: Elaboración propia. (2018).

**Figura 16. Porcentaje de las notificaciones recibidas de acuerdo con los principales medicamentos reportados.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

En el cuadro anterior, se observa que únicamente se reportaron sospechas de reacciones adversas por Enalapril, medicamento antihipertensivos, lo que nos hace pensar que el reporte se realiza para realizar el cambio de fármaco, situación que resulta muy común en la CCSS, esto, a causa de que se han girado directrices para justificar esos cambios, siendo la aparición de RAM la más utilizada.

Otra razón por la cual este medicamento aparece reportado en estas notificaciones es observar el grupo etario reportado: adultos en edad avanzada y adulto mayor, los cuales son los más propensos a padecer de este tipo de enfermedades crónicas (hipertensión arterial).

Existe la probabilidad de que si estuviéramos en otro centro más especializado, por ejemplo, el Hospital Nacional de Niños, este tipo de medicamentos rara vez aparecerían en notificaciones de sospechas de RAM.

Esta clínica dispensa gran cantidad de medicamentos para tratamientos crónicos, tales como la hipertensión arterial y rara vez alguno para enfermedades diferentes a las afecciones crónicas típicas de nuestra población, de ahí que no aparezcan, dentro de este análisis, fármacos relativamente nuevos en cuanto a su uso, siendo la razón más certera para esta situación en particular.

Al ser tan común ese tipo de notificaciones, trae consigo una serie de consecuencias que no son positivas para el desarrollo de la farmacovigilancia del medicamento, entre ellas está la gran cantidad de reportes en la literatura acerca de RAM para ese medicamento y, al tener tanta información, se pierde la posibilidad de detectar otras reacciones no conocidas. Esta situación genera desmotivación en el grupo de profesionales involucrados en la farmacovigilancia.

### **Tipo de evento adverso**

La importancia de la notificación, como ya se ha mencionado, es completar de manera eficiente sus diferentes apartados, ya que estos nos dan un parámetro más preciso del evento ante el cual se está reportando. Uno de esos aspectos importante es aclarar qué hecho o evento notificamos. Dentro los que se mencionan en la literatura, se encuentran el evento y la reacción adversa, el efecto secundario, entre otros.

Es de destacar, en lo observado en las notificaciones analizadas de la clínica, que únicamente un 33,33% indica cuál es el tipo de evento, mientras que un 66,67% no lo indica. Esto conlleva a generar más sesgo en las notificaciones enviadas, dado que no se pueden incluir esos reportes dentro de una categoría al referenciarlos en una base de datos, sea propia del centro médico o del CNFV.

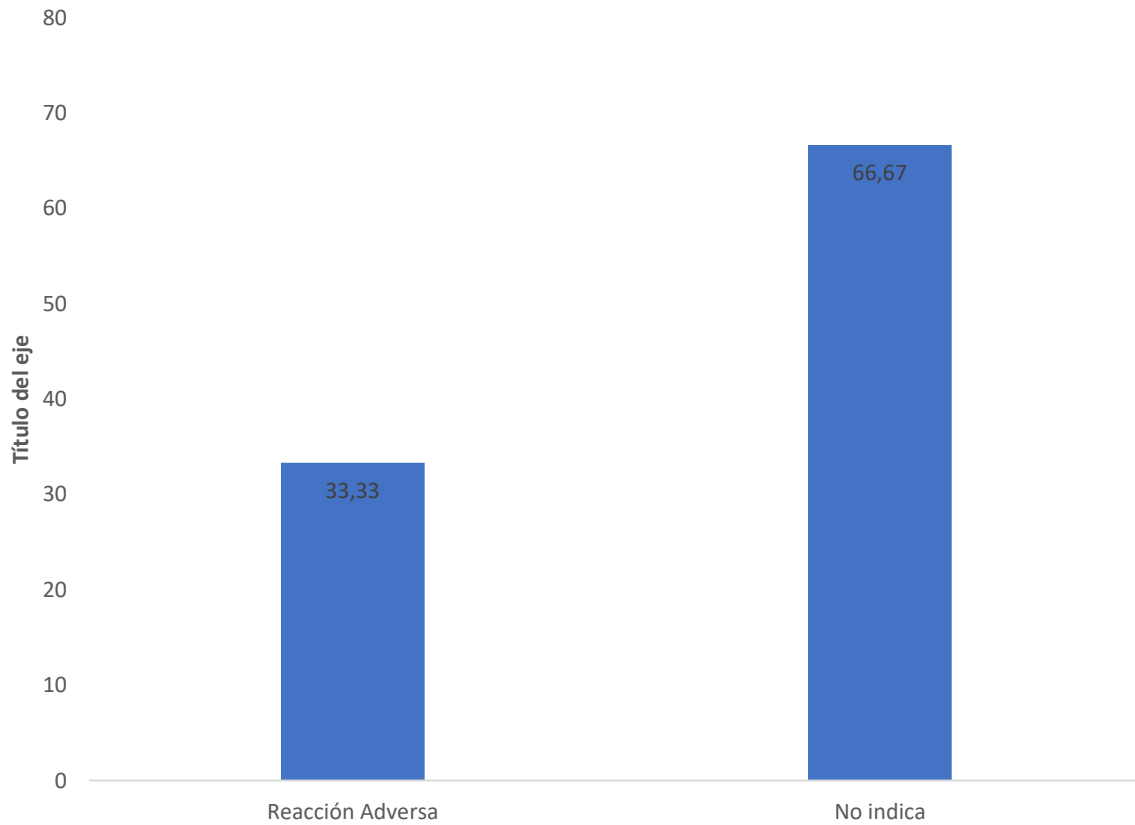
Resulta sumamente importante crear conciencia en este punto, dado que una información como esta se estipula como obligatoria en los requisitos mínimos que debe cumplir un reporte de notificación espontánea referente a sospechas de reacciones adversas, sin importar el tipo de medicamento o si es común recibirlo por parte del CNFV.

**Tabla 8. Distribución de las notificaciones recibidas de acuerdo con el tipo de reporte**

Tipo de evento	Cantidad	Porcentaje
Reacción adversa	5	33,33 %
No indica	10	66,67 %
Total	15	100 %

Fuente: Elaboración propia. (2018).

**Figura 17. Porcentaje de las notificaciones recibidas de acuerdo al tipo de reporte.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

### **Evento adverso**

Otra de las características principales por tomar en cuenta al llenar la tarjeta amarilla es la identificación del evento adverso notificado. Este apartado dentro la notificación es sumamente importante, ya que en él se determina la posible reacción adversa que el medicamento le está generando al paciente.

En este análisis se tiene la ventaja, si se puede observar de esta manera, de que, de todos los reportes analizados, solo se tiene un medicamento notificado, el Enalapril, por lo que se limita a los eventos adversos reportados para este medicamento.

Cabe destacar que este medicamento es sumamente reportado, no solo en este centro médico, sino a nivel de país, específicamente de la CCSS, ya que es de primera línea para tratar la hipertensión arterial.

De acuerdo con la literatura, el Enalapril provoca tos como reacción adversa. La tos secundaria a IECAS se caracteriza por ser persistente, no productiva y de predominio nocturno, suele aparecer después de varias semanas o meses de tratamiento. El mecanismo se relaciona con la acumulación de bradiquinina por bloqueo de su vía metabólica de eliminación. Si la tos es molesta e incapacitante, debe valorarse suspender el tratamiento o sustituirlo por un ARA-II. (Goodman, 2012)

La problemática que se observa es que existen varias subdivisiones de la misma reacción adversa, ya que -como se observa en la tabla y el grafico siguientes- no solo aparece notificada la tos, sino que se asocia con otras situaciones como prurito o disforia. Estos datos son importantes notificarlos, debido a que, aunque ya se encuentran tipificados dentro de los efectos secundarios, es útil para hacer constar la frecuencia de la reacción entre la población y, así, mejorar el perfil del medicamento.

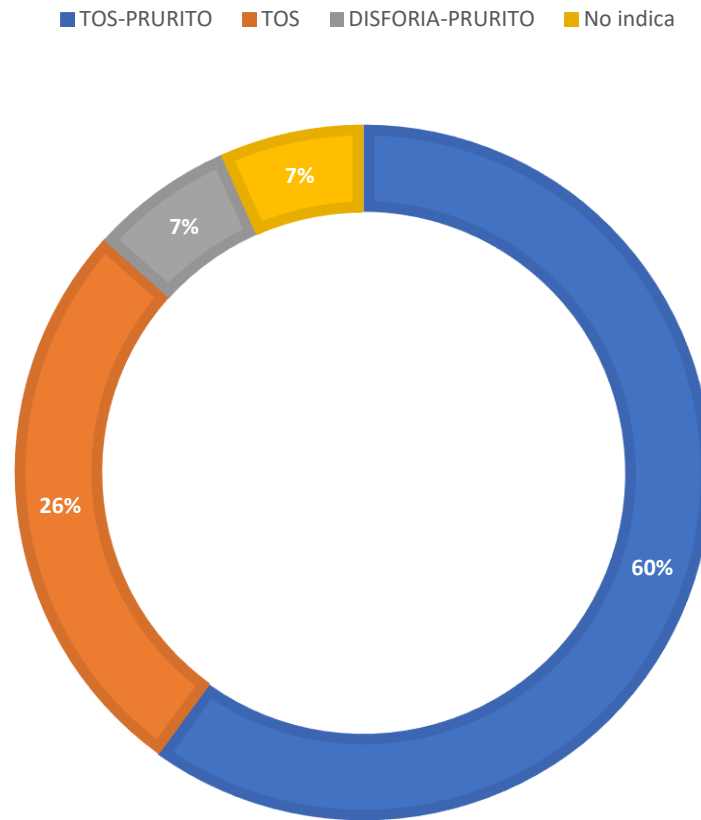
Este tipo de reporte es muy común de observar en las clínicas de la CCSS, ya que, por directriz propia de la institución, si un paciente necesita cambiar de medicamento, dicho cambio se justifica con un reporte similar. En el caso particular del Enalapril, al notificar la sospecha de reacción adversa para este medicamento, se cambia, a nivel de institución, por el Irbesartan, para tratar la hipertensión arterial.

**Tabla 9. Distribución de las notificaciones recibidas según las principales reacciones adversas reportadas.**

Evento adverso	Cantidad	Porcentaje
TOS-PRURITO	9	60 %
UNICAMENTE TOS	4	26,66 %
DISFORIA-PRURITO	1	6,67 %
PRURITO	0	0 %
N/A	1	6,67 %
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100 %</b>

Fuente: Elaboración propia. (2018).

**Figura 18. Porcentaje de las notificaciones recibidas según las principales reacciones adversas reportadas.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

### **Desenlace de la notificación de RAM**

En esta parte del análisis de la tarjeta amarilla, se detectaron los principales resultados del retirar el medicamento administrado, del cual se sospecha un evento adverso notificado.

Dentro de las opciones se encuentra la retirada del fármaco y, a partir de ahí, dar seguimiento al evento adverso, luego de suspender el tratamiento. Esta parte es sumamente importante conocer su desenlace.

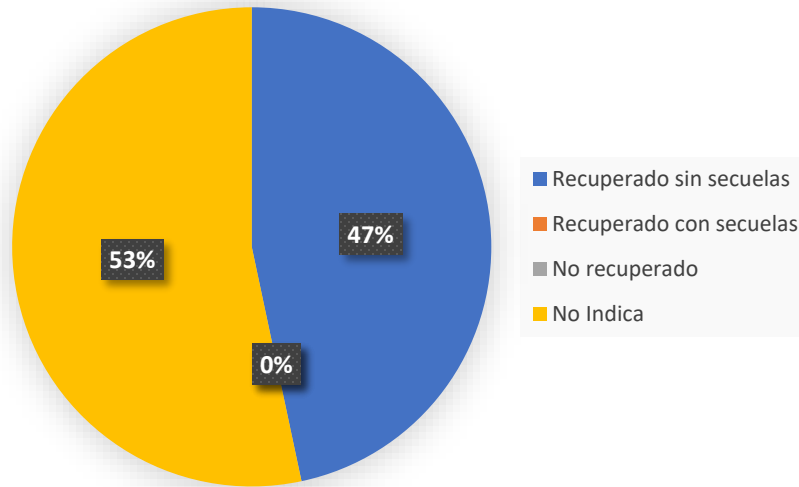
En este período de estudio, se observó que más de la mitad de los reportes no indicaban esa característica dentro de las tarjetas amarillas estudiadas. Ello puede deberse a varios factores entre los que destacan que el médico, por una situación de desconocimiento, no lo haya indicado en la notificación o que el desenlace de la reacción adversa no haya terminado, por lo cual dentro de la notificación no se indica.

**Tabla 10. Distribución de las notificaciones por desenlace de la reacción adversa.**

<b>Desenlace reacción adversa</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Recuperado sin secuelas</b>	<b>7</b>	<b>46,67 %</b>
<b>Recuperado con secuelas</b>	<b>0</b>	<b>0 %</b>
<b>No recuperado</b>	<b>0</b>	<b>0 %</b>
<b>No indica</b>	<b>8</b>	<b>53,33 %</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100 %</b>

Fuente: Elaboración propia. (2018).

**Figura 19. Porcentaje de las notificaciones recibidas por desenlace de la reacción adversa.**



Fuente: Elaboración propia. (2018).

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

A continuación, se presentarán las conclusiones obtenidas del análisis de los procedimientos que actualmente se utilizan en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela, para reportar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

### **Conclusiones**

#### **Conclusiones para el objetivo 1.**

- Los procedimientos desarrollados en la Clínica del Área de Salud de Naranjo y ejecutados por los profesionales en salud obedecen más a un proceso de obligatoriedad o a buscar el cambio de medicamentos que para cumplir con las funciones de manera correcta.
- No existen procedimientos formalmente establecidos para notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, que sean utilizados por los profesionales en salud de la Clínica.
- Los profesionales no tienen la motivación, formación ni capacitación para llevar a cabo, de manera eficiente, los reportes de sospechas ante reacciones adversas a medicamentos, dentro del centro médico.

## **Conclusiones para el objetivo 2.**

- Como consecuencia de la falta de procedimientos para reportar sospechas de reacciones adversas a medicamentos, se observa que el 100% de las notificaciones son del medicamento Enalapril. Estas son realizadas, más que todo, para cambiar de medicamentos, debido a directrices de la CCSS para ese tipo de situaciones. Dichos cambios no obedecen a una obligatoriedad por parte de los profesionales de la salud de la clínica.
- El 100 % de las notificaciones se encuentran incompletas, ya que no hay un correcto llenado de ellas. La importancia de la notificación está en completar de manera correcta y eficaz sus diferentes apartados, ya que estos nos dan un parámetros más preciso del evento que se está reportando. Uno de esos aspectos importante es aclarar qué hecho o evento se notifica.
- Las notificaciones de sospechas de RAM fueron realizadas en un 100% por el médico general. Las debilidades detectadas en el servicio de Farmacia, en cuanto a la participación de los diferentes profesionales de la salud en el proceso, hacen reflexionar acerca de las necesidades que tienen los funcionarios de capacitarse para ejecutar un programa eficiente en la clínica, indispensable para detectar problemas relacionados con la salud y cuyo papel es indispensable para su buen desempeño.

### **Conclusiones para el objetivo 3.**

- De acuerdo con el análisis observado, el 47% de las notificaciones han demostrado una mejora en la condición inicial del paciente, luego de realizar el reporte de sospechas adversas a medicamentos en la Clínica del Área de Salud de Naranjo. Dicho cambio en la dosificación o el medicamento ha permitido mejorar la condición inicial con la que el paciente reportó el efecto negativo.
- Debido a que en la Clínica no se tiene un comparativo previo a esta investigación, por la falta de una base de datos más amplia, y que la que se maneja actualmente es muy reciente, no se puede emitir un criterio más específico acerca del manejo que se le ha dado al tema del reporte de sospechas de reacciones adversas dentro de la clínica.

Con estas conclusiones, queda evidenciado que el resultado del análisis de los procedimientos utilizados por los profesionales en salud de la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela, involucrados en notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos, evidencia que no existe un proceso documentado, sino que el utilizado es empírico y se realiza un manejo deficiente de las etapas requeridas en esta actividad, para que el proceso brinde los resultados esperados.

## **Recomendaciones**

### **Para el Ministerio de Salud.**

- Capacitar, por medio del Centro Nacional de Farmacovigilancia, a los encargados del programa de farmacovigilancia en la farmacia de la clínica, para estimular a los funcionarios involucrados a generar las notificaciones de sospechas debido a reacciones adversas a los medicamentos.
- Divulgar el uso de las herramientas digitales existentes, tales como la notificación voluntaria común (tarjeta amarilla) o el sistema de Noti-FACEDRA, a los diferentes profesionales de la salud.
- Mantener constante comunicación con los diferentes centros médicos, mediante el envío de boletines informativos que contengan estadísticas de farmacovigilancia, noticias recientes acerca del tema, alertas sanitarias o, simplemente, artículos científicos innovadores y de interés.

### **Para la clínica.**

- Divulgar el Decreto Ejecutivo N° 35244-S, donde se indica que se deben realizar los reportes, por el bien de la salud pública.

- Motivar a los profesionales, por medio del encargado del programa de farmacovigilancia, mediante capacitaciones, charlas, informes y boletines explicativos sobre el proceso de notificación, para que se mejore su ejecución.
- Documentar, por medio del encargado del Programa de Farmacovigilancia de la clínica, los procedimientos que llevan al cumplimiento de las actividades y hacerlos del conocimiento de todos los profesionales de la salud relacionados con la notificación de sospechas relativas a reacciones adversas a medicamentos.
- Diseñar e implementar nuevos flujos de trabajo por medio del encargado de la investigación, consistentes en un rediseño de los procedimientos de manera que se establezca una circulación y distribución adecuada de las notificaciones y de las TA.
- Incentivar a los pacientes a que consulten sus dudas acerca de los medicamentos que les son administrados y posibles efectos adversos que podrían provocar, ya sea con el médico tratante o el farmacéutico disponible; asimismo, que comuniquen sus síntomas con confianza.

**Para el Colegio de Farmacéuticos.**

- Vigilar, mediante la Fiscalía del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, que los diferentes centros médicos posean conocimiento sobre los procesos que existen en el país para reportar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

- Capacitar a los profesionales miembros del Colegio, mediante charlas y diferentes actividades educativas, acerca de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y el Reglamento Nacional de Farmacovigilancia

### **Para la Universidad**

- Coordinar con el Ministerio de Salud, mediante el Centro Nacional de Farmacovigilancia, para impartir charlas en la universidad y fomentar este tema desde temprano en la carrera.
- Motivar a la población estudiantil a realizar trabajos de investigación en esta línea, con el propósito de fomentar su interacción, como futuro profesional de la salud, con los integrantes del sistema en el país y familiarizarse con situaciones cotidianas en los centros médicos.

Con base en los resultados de la investigación y de acuerdo con las debilidades detectadas en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela, se recomienda continuar este estudio dentro del área de salud, mediante la consulta a profesionales que laboran en ella e, incluso, que este tipo de investigación sea utilizada como base para analizar otras zonas del país y tomarlo como referencia para aplicarse a nivel nacional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abad, F.; Martínez, E. y Gálvez, M. (2011). Las distintas fases del ensayo clínico. En: García, A. y Gandía, L. *El ensayo clínico en España*. Madrid, España. Farmaindustria ©, pp.121- 135.
- Alarcón, A.; Barrera, K.; Guerrero, A.; Forero, A.; Fula, A. y Sánchez, J. (2013). *Análisis de los sistemas de diferentes agencias reguladoras. Entrenamiento en farmacovigilancia: Evolución desde la vigilancia pasiva a la gestión de riesgos y vigilancia proactiva con énfasis en detección de señales en medicamentos biológicos y vacunas*. Universidad Nacional de Colombia, pp. 5-10.
- Alesso, L. y Herrera, R. (2012). *Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos*. Córdoba, Argentina.: Raquel Herrera Comoglio Ediciones, pp. 1- 291.
- Álvarez C, Chávez A. Farmacovigilancia. En: Chávez A. (Eds.). (2014). *Farmacología general. Una guía de estudio*. Nueva York, NY: McGraw-Hill. Recuperado el 23 de junio, 2018 de : <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1489&sectionid=96952088>
- Anke, S. (2014). *Propuesta metodológica para aumentar la cantidad de reportes generados sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos y su eficaz emisión por parte del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Ministerio de Salud de Costa Rica según los farmacéuticos de comunidad del Distrito de Pavas a partir de junio del 2014 hasta agosto del 2014* (Trabajo de Graduación para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia). San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas.
- Banahan, B. (2011). "Chapter 9. Medication Safety and Pharmacovigilance." *Understanding Pharmacoepidemiology*. Recuperado el 26 de enero del 2018 de: <http://accesspharmacy.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=515&Sectionid=41502859>

Bignone, I. y Schiaffino, S. (2016). *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Farmacológicas, pp. 119-210.

Bioered Sur. (2017). *Manual de Farmacovigilancia para pacientes*. Buenos Aires, Argentina: Bioered Sur, pp. 7-37.

Calderón, T. (2016). *Elementos Básicos de Farmacovigilancia: Centroamérica y el Caribe* (1ª ed.). San José, Costa Rica: Editorial UCR, pp. 7-40.

Calvo B, Zúñiga L. (2014). EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Safety*; 37(1): 9-18.

Chávez A, Vega G. (2014). La farmacología en el campo de las ciencias fisiológicas. En: Chávez A. (Eds.). *Farmacología general. Una guía de estudio*. Nueva York, NY: McGraw-Hill. Recuperado el 26 de junio, 2018 de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1489&sectionid=96949231>

Cruz, M.; Ruiz, A.; Furones, J. y Palenzuela, I. (2015). Conocimientos sobre farmacovigilancia del personal de estomatología en municipios seleccionados. *Revista de Ciencias Médicas* 2015 21(3), pp. 575-584. La Habana.

Cuevas, O.; Molina, A. y Fernández, D. (2016). Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. *MediSur* 14(1), 13-21. Recuperado en 15 de junio de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727897X2016000100005&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727897X2016000100005&lng=es&tlng=es)

Decreto Ejecutivo N° 35244-S. “Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia”. *La Gaceta* N°28 del 22 de mayo del 2009.

Decreto Ejecutivo N° 39417-S. “Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. *La Gaceta* N° 19 del 28 de enero del 2016.

- Durán, M.; Mestres, M. y Nogués, R. (2017). *Farmacología para fisioterapeutas*. Ciudad de México, México: Editorial Médica Panamericana, pp. 66-71.
- Fonseca, L. (2016). Prólogo. En: Calderón, T. *Elementos Básicos de Farmacovigilancia: Centroamérica y el Caribe* (1ª ed.). San José, Costa Rica: Editorial UCR. p 5.
- Frau, S.; Font Pous, M.; Luppino, M. y Conforti A. (2010). Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? *European Journal of Clinical Pharmacology*; 66(8):785-790.
- Furones, J; Cruz, M; López, A; Broche, L; Jova, A. y Pérez, J. (2016). Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos (2003-2013). *Revista Cubana de Salud Pública* 42(4). 510-523.
- García, A., & Gandía, L. (2011). *El ensayo clínico en España*. Madrid: Mc Graw Hill, pp. 15-35
- García, A.; Ruiz, A. y Alonso, L. (2013). *Seguridad del consumo de fitofármacos. Experiencia en Farmacovigilancia*. La Habana, Cuba: Editorial de Ciencias Médicas, Ecimed, pp. 15- 42.
- Gil, P., Amell, A. y Manrique, M. (2008). *La Farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos* (Trabajo final de Graduación para aspirar al título de Especialista en Auditoría en Salud). Universidad de Medellín: Escuela de Salud Pública.
- González, M.; Reyna, A. y Fonseca, J. (2014). Salud pública. En: Ramos Herrera I, Martínez Ceccopieri D., Chávez A., Centeno Flores M., Valls R. (Eds.). *CAM Curso de actualización médica*. Nueva York, NY: McGraw-Hill. Recuperado el 26 de junio, 2018 de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1739&sectionid=122465402>
- González, R. (2007). Farmacovigilancia en Costa Rica; la percepción del personal médico. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. Vol. 1(1), 53-63.

- Hernández, R.; Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la Investigación* (6ª edición). México: Mc Graw Hill, pp. 4-10.
- Honig P. (2013). Advancing the science of pharmacovigilance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 93(6): 474-475.
- Irujo, M. (2008). *Análisis de los factores que influyen en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en farmacia comunitaria en Navarra. Implementación y evaluación de una estrategia de mejora* (Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor). Facultad de Farmacia. España: Universidad de Navarra.
- Jeetu, G., & Anusha, G. (2010). Pharmacovigilance: A worldwide master key for drug safety monitoring. *Journal of Young Pharmacists: JYP*, 2(3), 315–320.
- Karlberg, J. y Speers, M. (2010). *Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de Ética*. Centro de Ensayos Clínicos. Hong Kong SAR, RP de China: Universidad de Hong Kong, pp. 46- 60.
- Levy, M. (2002) Farmacología. Su historia y desarrollo. En: Rodríguez, F y otros (2002). *Farmacología General*. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas, pp. 1-3.
- Lövborg, H; Ring, L; Jönsson, A; Bradley, T & Hägg, S. (2012). A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden. *European Journal Clinical Pharmacology*. (68): 1183–1189. DOI. 10.1007/s00228-012-1237-2.
- Martínez, C. (2017). *Ensayos Clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*. Madrid, España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, pp. 25-49.

- Marques, J.; Ribeiro, I.; Costa, A. y Polónia, J. (2013). A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *International Journal of Pharmacy Practice 2013, Research Paper*, 1-8.
- Ministerio de Salud. (s.f.). *Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas*. Recuperado de: [http://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/farmacovigi/DVS\\_quienes\\_que\\_como\\_cuando.pdf](http://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/farmacovigi/DVS_quienes_que_como_cuando.pdf)
- Naranjo.go.cr. (2018). *Datos del Cantón*. Recuperado el 18 de febrero, 2018, desde <http://naranjo.go.cr/index.php/municipalidad/datos-del-canton>
- Novoa, G; Asbún, J y Sevilla, M. (2016). Responsabilidad Profesional Aplicada A La Farmacovigilancia: Un estudio de caso en México. *Acta Bioethica 2016. 22 (2): 269-280*.
- Oliva, P. y Juárez, Y. (2009). *Capacitación sobre Farmacovigilancia al Personal de Salud del Hospital General de Accidentes (HGA) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)*. Maestría de Atención Farmacéutica. Universidad de San Carlos, Guatemala, pp. 3-28.
- Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001). *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*. Uppsala, Suecia: OMS, pp. 4-18.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *WHO: pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems*. Francia.
- Organización Mundial de la Salud. (s.f.). Recuperado el 23 de mayo, 2018 de: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/india\\_annual\\_meeting/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/india_annual_meeting/en/)

Organización Panamericana de la Salud. (2002). *La salud pública en las Américas. Nuevos Conceptos, Análisis del Desempeño y Bases para la Acción*. Washington, D.C.: OPS, © 2002. p 589.

Organización Panamericana de la Salud. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Washington D.C.: Estados Unidos. OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5), pp. 1-38.

Organización Panamericana de la Salud (2016). *Señales en Farmacovigilancia para las Américas*. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), pp. 1-23.

Ortega, A. (2012). *Elaboración de una propuesta para incentivar a médicos, farmacéuticos y enfermeros a que realicen la notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento, con el propósito de consolidar el Programa de Farmacovigilancia de la Clínica Carlos Durán Cartín* (Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia). San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas.

Papale (2016). Capítulo 4. Farmacovigilancia. Su utilidad como parte del proceso de seguridad del paciente. En: Bignone, I. y Schiaffino, S. *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Farmacológicas, pp. 49- 62.

Pastó, L.; Masuet, C.; Bara, B.; Castro, I.; Clopés, A.; Páez, F.; Schönenberger, J.; Codina, C. (2009). Estudio de incidencia de los errores de medicación en los procesos de utilización del medicamento: prescripción, transcripción, validación, preparación, dispensación y administración en el ámbito hospitalario. *Farm Hosp.* 2009;33(5):257-68.

Pino, D. y Amariles P. (2016). Propuesta de formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por pacientes ambulatorios en Colombia. *Rev Univ Ind Santander Salud* 48(3): 365-373.

- Raine, J. M. (2012). Drug safety: reporting systems for the general public. *Bmj*, 345(aug07 2), e4916–e4916. Doi:10.1136/bmj.e491.
- Real Academia Española. (2018). *Diccionario de la Real Academia Española*. Recuperado el 23 de febrero 2018, desde <http://dle.rae.es/?id=80Ipenf|80KB8MZ>
- Rivera, S. y Goodman, A. (2012). Capítulo 1. Invención de fármacos e industria farmacéutica. En: Brunton, L.; Chabner, B. y Knollman; B. Goodman & Gilman. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica* (12ª edición), pp. 3-17. Ciudad de México, México: McGraw Hill Interamericana Editores.
- Roden, D. Principios de farmacología clínica. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. (Eds.). Harrison. *Principios de Medicina Interna* (19ª ed.). Nueva York, NY: McGraw-Hill. Recuperado el 26 de junio, 2018 de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1717&sectionid=114908090>
- Romaguera, C. (2012). Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética. *Treball De Fi De Grau Legislación y Deontología*. España: Universitat de Barcelona.
- Rossi, F.; Oliveira, S.; Rodrigues, S. y Carvalho, P. (2014) Causas del subregistro de los eventos adversos de medicamentos por los profesionales de la salud: revisión sistemática. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 48(4):739-47.
- Roverssi, I. y Vargas, A. (2015) *El impacto de la implantación de los procesos y flujogramas en el abordaje de las reacciones adversas y fallas terapéuticas en la Caja Costarricense del Seguro Social y la calidad y cantidad de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia: agosto 2012 - agosto 2014* (Tesis de Maestría en Gerencia de la Salud). San José, Costa Rica: Instituto Centroamericano de Administración Pública (ICAP).

- Salgueiro, M.; Jimeno, F.; Aguirre, C.; García, M.; Ordóñez, L.; Manso, G. (2013). La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. *Farm Hosp.* 2013; 37 (1): 65-71.
- Sánchez, I.; Amador, C.; Plaza, J.; Correa, G. y Amador, R. (2014). Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile* 2014; 142: 998-1005.
- Santos, L.; García, J.; Ruiz, A.; Bofill, P. y Valenzuela, K. (2017). Farmacovigilancia en el programa de Farmacología de la carrera de Medicina. *Rev Méd Electrón (mar-abr)* 39(2). Recuperado el 23 de junio, 2018 de: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1875/3323>
- Santoro, V. (2016). La salud pública en el continuo salud-enfermedad: un análisis desde la mirada profesional. *Rev. salud pública.* 18 (4): 530-542.
- Uppsala Monitoring Center. Recuperado el 23 de mayo, 2018 de: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
- Vega, X. (2007). *Análisis del proceso que es utilizado para el reporte de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos en la clínica Dr. Carlos Durán Cartín* (Tesis de la Maestría en Gerencia de la Salud). San José, Costa Rica: Instituto Centroamericano de Administración Pública (ICAP).
- Virga, C. y Aguzzi, A. (2011). Farmacovigilancia: estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 30 (3), pp. 61-63.

Viruete, S.; Barrios, K. y García P. (2015). Conceptos Básicos de Farmacología. En Viruete, S. *Manual de Conocimientos de Farmacología*, pp. 7-15. Guadalajara, México. Editorial Universidad de Guadalajara.


Wiktorowicz, M.; Lechin, J. & Moscou, K. (2012). Pharmacovigilance in Europe and North America: Divergent approaches. *Social Science & Medicine* 75, 165 - 170.

## APÉNDICES

### *Apéndice A. Tarjeta Amarilla para Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos*

#### ANEXO A.

#### Formulario de notificación (Tarjeta amarilla)

	<p><b>MINISTERIO DE SALUD</b>  <b>DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO</b>  <b>UNIDAD DE CONTROL</b>  <b>CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA</b>  <b>4° PISO, PRIMER EDIFICIO NORTE</b>  <b>TELEFAX (506) 2257 2090</b>  <b>APARTADO POSTAL 10123-1000</b>  <b>SAN JOSÉ, COSTA RICA</b></p>
<p style="text-align: center;"><b><u>REPORTE!</u></b></p> <p>* La farmacovigilancia es un deber y responsabilidad de todos y todas.</p> <p>* Una reacción adversa es la respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas (OMS).</p> <p>* Los profesionales en ciencias de la salud deben notificar <u>toda</u> sospecha de reacción adversa de la que tengan conocimiento durante su práctica habitual.</p> <p>* Contribuya a prevenir riesgos en la salud de la población por medio del reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Instrucciones generales</u></b></p> <p>Lea con atención este formulario.</p> <p>Procure utilizar letra legible y clara.</p> <p>Complete la totalidad de los datos solicitados en cada apartado.</p> <p>La información suministrada será de uso confidencial.</p> <p>Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción adversa/ falla terapéutica, o bien coloque un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si considera que hay más de uno involucrado.</p> <p>Indique el nombre del laboratorio fabricante del medicamento y el número de lote.</p> <p>Anote todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores a la aparición de la reacción notificada.</p> <p>Indique las fechas de inicio y final tanto de medicamentos como de las reacciones notificadas.</p> <p>Señale si la notificación está basada en una sospecha de reacción adversa a un medicamento o específicamente a una falla terapéutica del producto.</p>
<p><b>Para uso exclusivo del Centro Nacional de Farmacovigilancia</b></p> <p>Fecha de ingreso: .....</p> <p>N° de contraseña: .....</p>	



CNFV ID N°

CONFIDENCIAL

## NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

Nombre paciente: \_\_\_\_\_

Cédula: \_\_\_\_\_

Género:  Masculino  Femenino

Peso (kg): \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

MEDICAMENTO (S)*			Dosis diaria	Vía de adm.	Fecha de tratamiento		Motivo de la prescripción
Nombre	Laboratorio	N° de Lote			Inicio	Final	

Tipo de notificación	<input type="radio"/> Reacción adversa <input type="radio"/> Falla terapéutica	Fecha del evento	Desenlace
Reacción adversa (describa el evento)		Inicio Final	
			<input type="checkbox"/> Persiste
			<input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas
			<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuelas
			<input type="checkbox"/> Mortal
			<input type="checkbox"/> Otros (describa)

1) La reacción mejoró al retirar el medicamento: <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	3) Se presentó de nuevo la reacción (en reexpo): <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
2) Hubo reexposición al medicamento: <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	4) Requirió ingreso hospitalario: <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

OBSERVACIONES ADICIONALES:  
(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

NOTIFICADOR:

Nombre: \_\_\_\_\_

Profesión: \_\_\_\_\_

Especialidad: \_\_\_\_\_

Lugar de trabajo: \_\_\_\_\_

Número de teléfono: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Fecha de reporte: \_\_\_\_\_

Firma y sello

Código: \_\_\_\_\_

Imprimir Formulario

Cancelar

Contáctenos: [www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr)

Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica (2018).

## Apéndice B. Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica

### **LA GACETA N° 98 DEL 22 DE MAYO DEL 2009**

#### **N° 35244-S**

EL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA

Y LA MINISTRA DE SALUD

En uso de las facultades que le confieren los artículos 140 incisos 3) y 18) y 146 de la Constitución Política; 1, 2, 4, 113 y 114, de la Ley N° 5395 de 30 de octubre de 1973, "Ley General de Salud"; 1, y 2 inciso b) de la Ley N° 5412 de 8 de noviembre de 1973, "Ley Orgánica del Ministerio de Salud",

*Considerando:*

1°—Que conforme a las disposiciones contenidas en el artículo 1° de la Ley General de Salud, la salud de la población es un bien de interés público tutelado por el Estado.

2°—Que al amparo de las disposiciones legales contenidas en el artículo 2 inciso b) de la Ley Orgánica del Ministerio de Salud, son atribuciones del Ministerio dictar las normas técnicas en materia de salud particular o general, y ordenar las medidas y disposiciones que técnicamente procedan en resguardo de la salud de la población. Por tanto,

DECRETAN:

El siguiente:

### **Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia**

#### **CAPITULO I**

##### **Disposiciones generales**

Artículo 1°—**Ámbito de aplicación.** Las disposiciones del presente decreto se aplican a la farmacovigilancia de todos los medicamentos para uso humano, que estén registrados en el país y que se expenden y comercializan en todos los establecimientos de salud públicos y privados.

Artículo 2°—**Definiciones.** Para los efectos del presente reglamento entiéndase por:

- 1) **Acontecimiento adverso:** Suceso que sea nocivo para el paciente y que ocurre una vez iniciada la administración de un fármaco tenga o no relación causal con él.
- 2) **Análisis del riesgo:** Engloba tres etapas secuenciales: la identificación, la cuantificación y la evaluación de la relación riesgo-beneficio de los medicamentos de uso humano una vez comercializados.
- 3) **Autoridad reguladora:** La Dirección de Regulación del Ministerio de Salud.
- 4) **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:** Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y la calidad de los datos recolectados en farmacovigilancia, que permitan evaluar en cada momento los riesgos atribuibles al medicamento; la confidencialidad de la información que se ha notificado sobre las reacciones adversas y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.
- 5) **Calidad del medicamento:** Naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina. Esta determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas y biológicas o del proceso de fabricación que influye en su capacidad para producir el efecto para el cual se destina.
- 6) **Centro Nacional de Farmacovigilancia:** Organización que integra las actividades que el Ministerio de Salud realiza para analizar y gestionar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

Participa en el Programa Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Seguridad de Medicamentos.

- 7) **CIOMS**: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. (Por sus siglas en inglés: Council for International Organizations of Medical Sciences).
- 8) **Comisión Nacional de Farmacovigilancia**: Órgano técnico y científico asesor en materia de efectos adversos de los medicamentos de uso humano.
- 9) **Eficacia del medicamento**: Capacidad de un medicamento para producir los efectos propuestos.
- 10) **Establecimientos de salud**: Todos aquellos en los cuales personas físicas o jurídicas, debidamente autorizados o reconocidos para ello por los respectivos Colegios Profesionales en Ciencias de la Salud actúan o prestan servicios en materia directa o indirectamente ligadas con la salud de las personas tanto públicos, privados o mixtos.
- 11) **Farmacovigilancia**: Actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados del uso de medicamentos de uso humano una vez comercializados.
- 12) **Formulario oficial**: Instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa. Son formularios oficiales la tarjeta amarilla y el formulario adaptada de CIOMS.
- 13) **Gestión del riesgo**: Adopción de medidas administrativas, la comunicación y prevención de los riesgos asociados al consumo de medicamentos de uso humano.
- 14) **Industria farmacéutica**: Categoría a la cual pertenecen los laboratorios farmacéuticos y el titular del registro del medicamento.
- 15) **Laboratorio farmacéutico**: Aquel que se dedica a la manipulación o elaboración de medicamentos o de materias primas cuyo destino exclusivo sea la elaboración o preparación de los medicamentos.
- 16) **Laboratorio oficial**: Laboratorio del Ministerio de Salud o los que el Ministerio reconozca o autorice como tales, para realizar los análisis de control y vigilancia sanitaria.
- 17) **Medicamento**: Toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semi-sintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen para el diagnóstico, prevención o tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el establecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas.
- 18) **Notificación espontánea**: Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, realizadas por un profesional sanitario a través de un formulario: la tarjeta amarilla.
- 19) **Profesional de la salud**: Se consideran profesionales en Ciencias de la Salud los individuos que ejerzan las siguientes profesiones: Farmacia, Medicina, Microbiología Química Clínica, Odontología, Enfermería, Nutrición y Psicología Clínica.
- 20) **Programa o Sistema de Notificación Espontánea**: Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, reporte y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, realizadas por un profesional de la salud, a través del formulario oficial: tarjeta amarilla.
- 21) **Reacción adversa**: Respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.
- 22) **Reacción adversa grave**: Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente u origine anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

- d) Bases de datos sanitarias nacionales e internacionales informatizadas tales como egresos hospitalarios, dispensación de medicamentos y mortalidad entre otras.
- e) Informaciones relacionadas con la fabricación, conservación, venta, distribución, dispensación y hábitos de utilización, prescripción y administración a los pacientes de un medicamento procedentes de la industria farmacéutica.
- f) Publicaciones de la literatura científica.
- g) Otras fuentes de información que pueda repercutir sobre la evaluación de los beneficios y riesgos de los medicamentos.
- h) Autoridades y organismos sanitarios nacionales e internacionales.

Artículo 7º.—Sobre la Información. La información enviada al Centro Nacional de Farmacovigilancia será de carácter oficial y confidencial y su uso se limitará exclusivamente al análisis y gestión del riesgo de los medicamentos de uso humano por parte de las autoridades de salud.

Artículo 8º.—Crease el Centro Nacional de Farmacovigilancia en el Ministerio de Salud, cuyo objetivo general será ejercer la farmacovigilancia sobre los medicamentos de uso humano que se comercializan y expenden en el territorio nacional a través del análisis y gestión en la relación riesgo-beneficio.

Los reportes de Farmacovigilancia serán utilizados como información para vigilar la seguridad de los medicamentos, con la finalidad de disminuir los riesgos probables en la población que consume productos farmacéuticos una vez comercializados.

Artículo 9º.—Será competencia del Centro Nacional de Farmacovigilancia vigilar la seguridad de los medicamentos de uso humano que se utilizan en el país, mediante la notificación que realicen los profesionales en ciencias de la salud de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos que se presentan en todos los establecimientos de salud públicos y privados.

#### Artículo 10.—Funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

- a) Dirigir y conducir el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- b) Analizar la relación riesgo-beneficio de los medicamentos de uso humano registrados en el país una vez comercializados.
- c) Administrar la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización, vigilando su seguridad y garantizando la confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencias de datos.
- d) Actuar como Centro coordinador y de referencia del Sistema Nacional de Farmacovigilancia con la industria farmacéutica, los profesionales de la salud e instituciones y organismos del país.
- e) Implantar, desarrollar y potenciar el Programa de Notificación Espontánea, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. En particular le corresponde recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas comunicadas por los profesionales de la salud o por la industria farmacéutica y otros, así como los procedentes de la bibliografía científica y de los estudios pos-autorización, cuando proceda.
- f) Elaborar y divulgar la Guía de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y sus actualizaciones.
- g) Mantener relaciones con organismos nacionales e internacionales en materia de farmacovigilancia.
- h) Desarrollar actividades de educación y divulgación en materia de farmacovigilancia en el país.
- i) Toda otra acción necesaria para cumplir con su cometido en el marco jurídico propio de las competencias aquí establecidas.

**Artículo 11.—Son obligaciones de los Profesionales en Ciencias de la Salud**

- a) Notificar toda sospecha de reacción adversa de las que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarlo al Centro Nacional de Farmacovigilancia mediante el formulario oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas: la tarjeta amarilla con todos los datos requeridos. Las reacciones adversas graves deben notificarse en un plazo de 24 horas y el resto en un plazo de 10 días hábiles. La información se puede enviar vía fax o Internet o ser comunicadas por teléfono, con la posterior entrega de las tarjetas amarillas al Centro.
- b) Conservar toda la documentación clínica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
- c) Cooperar con los encargados del Centro Nacional de Farmacovigilancia, proporcionando la información necesaria que éstos les soliciten para ampliar o completar la información sobre la sospecha de reacción adversa.
- d) Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- e) Colaborar, en caso necesario, en calidad de expertos, con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en la evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos.

**Artículo 12.—Obligaciones de la Industria Farmacéutica.** Los importadores o fabricantes que estén autorizados para la comercialización de los medicamentos de uso humano en el país, tienen la obligación de:

- a) Las sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas deberán notificarse en un plazo máximo de 24 horas desde que se tuviera conocimiento de las mismas, en el que se incluya como mínimo los datos del formulario adaptado CIOMS para el reporte de reacciones adversas a medicamentos.
- b) Notificar en un plazo máximo de 10 días hábiles al Centro Nacional de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas causadas por medicamentos y otros productos sanitarios comercializados bajo su responsabilidad en el país a través del formulario adaptado CIOMS.
- c) Llevar un registro físico o electrónico detallado de todas las sospechas de reacciones adversas que le son reportados de sus medicamentos.
- d) Realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas en los que existan sospechas razonables de que el causante es un principio activo de un medicamento de cuya autorización de comercialización en Costa Rica sea titular.
- e) Implantar un programa de farmacovigilancia para la industria cuyas características reúnan como mínimo las establecidas en las Normas de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia, cuyo encargado sea un profesional de la salud, quien será el responsable de coordinar todos los procesos relacionados con el Centro nacional de Farmacovigilancia y la Autoridad reguladora de medicamentos.
- f) Coordinar con los responsables del Centro Nacional de Farmacovigilancia, en caso de una sospecha de reacción adversa a uno de sus medicamentos, aportando toda la información que se solicite.
- g) Actualizar en forma permanente la información de seguridad de sus medicamentos, a la ejecución de planes de farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos y a la realización de una evaluación continuada de la relación riesgo-beneficio de sus medicamentos de acuerdo con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del país.
- h) Garantizar el acceso público a la información de seguridad de sus medicamentos.

**Artículo 13.—Responsabilidades de la Autoridad Reguladora.** En materia de farmacovigilancia le corresponde a la Autoridad Reguladora del Ministerio de Salud realizar la gestión del riesgo de los medicamentos de uso humano una vez comercializados.

**CAPÍTULO III**

#### De La Comisión Nacional de Farmacovigilancia

**Artículo 14.—De la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.** Créase la Comisión Nacional de Farmacovigilancia como órgano de asesoramiento del Centro Nacional de Farmacovigilancia, la cual estará integrada por profesionales de la salud con experiencia en la evaluación de la relación riesgo-beneficio de los medicamentos, como a continuación se indica:

- a) Dos representantes del Centro Nacional de Farmacovigilancia nombrados por el Ministro de Salud quienes realizarán las funciones de Coordinación y Secretaría.
- b) Un representante de la Dirección de Regulación de Salud del Ministerio de Salud nombrado por su Director.
- c) Un representante del Comité de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social, nombrado por la Gerencia Médica.
- d) Un representante de los Colegios Profesionales de Médicos y Cirujanos, de Farmacéuticos y de Enfermería respectivamente, nombrados por las Juntas Directivas de cada uno.

Todos los miembros designados en la Comisión serán nombrados por un período de dos años y podrán ser reelectos.

**Artículo 15.—Son funciones de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia:**

- a) Analizar la información sobre seguridad de los medicamentos con base en los reportes de los profesionales de salud, industria farmacéutica y otras fuentes para mantener un adecuado equilibrio en la relación riesgo-beneficio de los fármacos en una situación favorable.
- b) Estimar los aspectos cuantitativos y cualitativos de la relación riesgo-beneficio de los medicamentos.
- c) Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los fármacos, alentando a una utilización segura, racional y más eficaz.
- d) Asesorar en la evaluación de nuevas evidencias sobre seguridad de los medicamentos autorizados para comercializar en el país.
- e) Proponer a la Autoridad Reguladora las medidas necesarias para minimizar los riesgos asociados al uso de medicamentos.

**Artículo 16.—**La Comisión queda facultada para invitar a las sesiones a los asesores técnicos que se consideren pertinentes.

**Artículo 17.—**La Comisión sesionará ordinariamente en forma trimestral y extraordinariamente cada vez que sea convocada por su coordinador. El quórum para sesionar válidamente será de la mitad más uno de sus integrantes y los acuerdos serán adoptados por mayoría absoluta de los miembros presentes.

Si no hubiere quórum, la Comisión podrá sesionar válidamente en segunda convocatoria dos horas después de la señalada para la primera, salvo casos de urgencia, conforme a la opinión del Coordinador en que podrá sesionar después de media hora y para ello será suficiente la asistencia de tres de sus miembros.

**Artículo 18.—**Las sesiones de la Comisión serán siempre privadas, pero ésta podrá disponer, acordándolo así por unanimidad de sus miembros presentes, que tenga acceso a ella el público en general, o bien personas que puedan contribuir con su gestión, concediéndoles o no el derecho de participar en las deliberaciones con voz pero sin voto.

**Artículo 19.—**De cada sesión se levantará un acta, que contendrá la indicación de las personas que estuvieron presentes, así como las circunstancias de lugar y tiempo en que se ha celebrado, los puntos principales de la deliberación, el contenido de los acuerdos, la forma y resultado de la votación. El acta es responsabilidad del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

**Artículo 20.—**Las actas se aprobarán en la siguiente sesión ordinaria. Antes de esa aprobación carecerán de firmeza los acuerdos tomados en la respectiva sesión, a menos que los miembros presentes acuerden su firmeza por al menos votación de dos tercios de la totalidad de los miembros de la Comisión.

Las actas serán firmadas por el Coordinador y por aquellos miembros que hubieren hecho constar su voto disidente.

Los miembros de la Comisión podrán hacer constar en el acta su voto contrario al acuerdo adoptado y los motivos que lo justifiquen, quedando en tal caso exentos de las responsabilidades que, en su caso, pudieren derivarse de los acuerdos.

#### CAPÍTULO IV

##### De las disposiciones finales

Artículo 21.—Al amparo de las disposiciones legales contenidas en el artículo 4 de la Ley General de Salud, toda persona natural o jurídica queda sujeta a los mandatos de las autoridades de salud.

Artículo 22.—Independientemente de las resoluciones dictadas por las autoridades de salud, al amparo de las disposiciones contenidas en el artículo 49 de la Ley Orgánica del Ministerio de Salud, las mismas están facultadas para establecer ante los Tribunales de Justicia las acciones legales correspondientes por desacato o desobediencia a la autoridad o incumplimiento a las disposiciones del presente reglamento.

Artículo 23.—Las instituciones centralizadas y descentralizadas, nacionales e internacionales podrán colaborar con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en todo aquello que éste les solicite, para el cumplimiento de sus fines, así como con el suministro de equipo, material y recursos humanos en la forma que al respecto convenga. Para los efectos correspondientes el Titular de la Cartera suscribirá los convenios que se requieran.

Artículo 24.—En lo no regulado en el presente decreto, rige lo dispuesto en la Ley General de la Administración Pública, en materia de órganos colegiados.

Artículo 25.—Deróguese el Decreto Ejecutivo N° 32187-S de 29 de noviembre del 2004, publicado en *La Gaceta* N° 17 de 25 de enero del 2005 y sus reformas.

Artículo 26.—Rige a partir de su publicación.

Dado en la Presidencia de la República.—San José, a los trece días del mes de abril del dos mil nueve.

ÓSCAR ARIAS SÁNCHEZ.—La Ministra de Salud, Dra. María Luisa Ávila Agüero.—1 vez.—(O. C. N° 93056).—(Solicitud N° 22905).—C-158460.—(D35244-41436).

- 23) **Reacción adversa inesperada:** Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean conocidos con la información oficial descrita en el registro del medicamento.
- 24) **Registro sanitario:** Proceso técnico legal que asegura que el medicamento a registrar cumple los requisitos sanitarios de la normativa vigente que aseguran la calidad, eficacia y seguridad.
- 25) **Seguridad del medicamento:** Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad es función tanto del medicamento como de las condiciones de uso.
- 26) **Tarjeta amarilla:** Formulario oficial para la notificación de sospechas de reacciones adversas, distribuida a los establecimientos de salud.
- 27) **Titular del medicamento:** Persona física o jurídica propietaria del medicamento.
- 28) **Responsable legal:** Persona física o jurídica, nacional o extranjera, propietaria del registro sanitario y es por tanto, la responsable legal ante la Autoridad de Salud de Costa Rica.

## CAPÍTULO II

### Del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

**Artículo 3°—Definición de Sistema Nacional de Farmacovigilancia.** Es el programa oficial de farmacovigilancia en el país. Integra las actividades que las Instituciones de Salud realizan para recolectar o elaborar la información sobre reacciones adversas a medicamentos. Para su coordinación cuenta con el Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud.

**Artículo 4°—Agentes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.** El Sistema Nacional de Farmacovigilancia está integrado por:

- a) Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- b) Profesionales de la salud.
- c) Industria farmacéutica.
- d) Comisión Nacional de Farmacovigilancia.
- e) Autoridad reguladora.

**Artículo 5°—Objetivos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia**

- a) Obtener información necesaria sobre sospechas de reacciones adversas de los medicamentos de uso humano, para la toma oportuna de decisiones con el fin de prevenir riesgos a la salud de la población por el consumo de los mismos.
- b) Establecer la vía oficial de comunicación para la notificación de sospechas de reacciones adversas.

**Artículo 6°—Fuentes de información en Farmacovigilancia.** La información sobre los riesgos asociados a los medicamentos puede proceder de las siguientes fuentes:

- a) Notificación espontánea de casos individuales de sospechas de reacciones adversas a través de la tarjeta amarilla por parte de los profesionales de la salud de todos los establecimientos de salud.
- b) Estudios post-autorización del medicamento, incluyendo los estudios farmaco-epidemiológicos.
- c) Informes periódicos de seguridad postcomercialización (IPS), aportados por el fabricante del producto como actualización de los datos de seguridad del expediente del registro del medicamento.

*Fuente: Decreto Ejecutivo N° 35244-S. “Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia”. (2009).*

**Apéndice C. Base de datos de las notificaciones de sospechas de RAM realizadas en la Clínica del Área de Salud de Naranjo, Alajuela.**

	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
	PESO	MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA	FECHA DE INICIO	FECHA FIN	MOTIVO PRESCRIPCION	TIPO NOTIFICACION	DESCRIPCION DEL EVENTO	FECHA DE INICIO	FECHA FINAL	DESENLACE	LA REACCION	PROFESION	ESPECIALIDAD	LUGAR TRABAJO	TELEFONO	FECHA REPORTADA
1	72,5	ENALAPRIL	20 MG	N/A	N/A	REACCION ADVERSA	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	SI	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	9/11/17	
2	78,5	ENALAPRIL	5 MG	N/A	N/A	N/A	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	SI	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	24/10/17	
3	N/A	ENALAPRIL	20 MG	N/A	N/A	REACCION ADVERSA	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	SI	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	10/10/17	
4	71	ENALAPRIL	5 MG	N/A	N/A	N/A	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	4/12/17	
5	N/A	ENALAPRIL	5 MG	N/A	N/A	N/A	TOS	N/A	N/A	N/A	SI	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	12/12/17	
6	93,5	ENALAPRIL	20 MG	N/A	N/A	N/A	TOS	N/A	N/A	N/A	SI	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	29/12/17	
7	94,5	ENALAPRIL	N/A	N/A	N/A	REACCION ADVERSA	N/A	N/A	N/A	N/A	SI	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	2/2/18	
8	82	ENALAPRIL	20 MG	N/A	N/A	REACCION ADVERSA	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	15/2/18	
9	65	ENALAPRIL	5 MG	N/A	N/A	N/A	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	SI	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	19/3/18	
10	60,5	ENALAPRIL	N/A	N/A	N/A	N/A	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	12/6/18	
11	N/A	ENALAPRIL	N/A	N/A	N/A	N/A	DISFORIA-PRURITO	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	7/6/18	
12	84,3	ENALAPRIL	N/A	N/A	N/A	N/A	TOS	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	5/6/18	
13	80,4	ENALAPRIL	20 MG BID	N/A	N/A	N/A	TOS	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	4/6/18	
14	75,5	ENALAPRIL	20 MG	N/A	N/A	REACCION ADVERSA	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	1/6/18	
15	87	ENALAPRIL	20 MG	N/A	N/A	N/A	TOS-PRURITO	N/A	N/A	N/A	N/A	MEDICO	GENERAL	NARANJO	24514444	6/6/18	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	

Fuente: Elaboración propia (2018).