

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO DEL PROYECTO:

**“Propuesta para la implementación del Sistema de Farmacovigilancia en Laboratorios Compañía Farmacéutica
L.C. S.A. durante el período comprendido entre Enero-Junio 2024”**

Nombre del estudiante:

Johan Arturo Leandro Hernández

Tutora profesional:

Dra. Olga Elena Carranza Chacón

Año 2024

Modalidad de internado en Farmacia Industrial para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

I. Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecerle a Dios por permitirme estudiar la carrera de mis sueños, por darme la fuerza, el coraje y la sabiduría de sobrellevar todas las adversidades que se presentaron en el camino, y por nunca dejarme solo o darme por vencido.

A mi mamá Marisella Hernández Meneses, y a mi papá Cristian Leandro Artavia, por apoyarme en todo el tiempo que estuve en la U, por darme apoyo económico y emocional ante las diversas materias que tuve que llevar, por siempre estar ahí para mí cuando los necesité. Les agradezco por nunca perder la fe en mí y por siempre apoyarme en todo.

A mi hermano Luis Felipe Leandro Hernández, por siempre estar ahí durante estos cinco años de carrera, y aunque eres menor siempre estuviste ahí cuando te necesité.

Le quiero agradecer a Camila Hernández Navarro, por siempre estar para mí cuando lo necesité, y más en esta última etapa, que para mí fue la más difícil y, aunque en momentos me sentía mal por todo lo que estaba viviendo, siempre me dijo que faltaba poco, que le pusiera un poquito más. Gracias por ser un motivo más y por impulsarme todos los días.

Le agradezco a Laboratorio Compañía Farmacéutica por ser el lugar de mi internado, por todas las herramientas brindadas en estos seis meses de práctica. Estaré eternamente agradecido con ustedes por creer en mi persona, y por darme la oportunidad de crecer tanto personalmente con laboralmente.

Le agradezco a mi tutora, la Dra. Olga Elena Carranza Chacón, por guiarme y darme la oportunidad de proponer la apertura de un nuevo departamento, que es de suma importancia para la industria. Gracias por ser tan buena persona y tan buena profesional, y por creer en mí y ver mi potencial.

En fin, agradezco a todas las personas que estuvieron en el camino, compañeros, profesores, funcionarios de la universidad y compañeros de trabajo; gracias por estar y por hacer que los días de estudio y trabajo fuesen mejores.

II. Dedicatoria

A Dios, por darme la capacidad y la posibilidad de estudiar una carrera tan prestigiosa como lo es la Farmacia, por darme la sabiduría y el coraje para desarrollar este Trabajo Final de Graduación, por ser mi compañero en los momentos más duros y por alivianarme la carga en los momentos difíciles, y por colocar en mi camino a buenas personas.

A mis papás por el esfuerzo, por darme la oportunidad de estudiar la carrera que más anhelaba, por siempre estar al pie del cañón, y por todas las madrugadas, por toda la ayuda económica y por el hecho de estar ahí siempre, que Dios los bendiga.

A mi hermano, porque yo soy su ejemplo de que con amor y paciencia las cosas se pueden cumplir. Gracias, hermano por estar ahí; espero que en unos años estés en las mismas.

A mi novia, por siempre impulsarme a ser una mejor persona, a ser un hombre responsable y trabajador, pues siempre ha estado en los momentos difíciles y de frustración.

En fin, este Trabajo Final de Graduación me lo dedico a mí mismo por el esfuerzo, el amor y la constancia de querer un buen futuro que no es solo para mí, sino para quienes me rodean. Con mucho amor espero laborar y servir a Costa Rica con lo mejor de mí, siendo respetuoso, dedicado y constante.

III. Tabla de contenidos

| | |
|---|----|
| I. Agradecimientos | 2 |
| II. Dedicatoria..... | 4 |
| III. Tabla de contenidos..... | 5 |
| IV. Índice de tablas | 10 |
| V. Índice de figuras..... | 11 |
| VI. Abreviaturas..... | 12 |
| CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN | 14 |
| 1.1. Introducción..... | 15 |
| 1.2. Justificación | 16 |
| 1.3. Objetivos..... | 18 |
| 1.3.1. Objetivo General..... | 18 |
| 1.3.2. Objetivos Específicos..... | 18 |
| CAPÍTULO II- MARCO REFERENCIAL | 19 |
| 2.1. Marco Referencial | 20 |
| 2.1.1. Industria farmacéutica | 20 |
| 2.1.2. Laboratorio farmacéutico | 20 |
| 2.1.3. Medicamento | 20 |
| 2.1.3.1. Grupo terapéutico..... | 20 |
| 2.1.3.2. Principio Activo | 21 |
| 2.1.4. Estudio poscomercialización | 21 |
| 2.1.5. Farmacovigilancia..... | 21 |
| 2.1.6. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) | 21 |
| 2.1.7. Autoridad Regulatoria | 22 |
| 2.1.8. Noti-FACEDRA | 22 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1.9. Alerta..... | 22 |
| 2.1.10. Tarjeta Amarilla | 22 |
| 2.1.11. Base de datos..... | 22 |
| 2.1.12. Literatura | 23 |
| CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO..... | 24 |
| 3. Metodología..... | 25 |
| 3.1. Especificación operacional de las actividades y tareas por realizar | 25 |
| 3.2. Métodos y técnicas por utilizar..... | 25 |
| 3.2.1. Tipos de estudio | 25 |
| 3.2.1.1. Según propósito..... | 26 |
| 3.2.1.2. Según el método de investigación | 26 |
| 3.2.1.3. Según las técnicas de investigación | 26 |
| 3.2.1.4. Según el lugar de la investigación | 26 |
| 3.2.1.5. Según la relación con el tiempo | 27 |
| 3.2.1.6. Según la secuencia del estudio..... | 27 |
| 3.2.1.7. Según la relación con el problema | 27 |
| 3.2.1.8. Relación entre cada uno de los tipos de investigación | 28 |
| 3.2.2. Criterios para la selección del tipo de estudio | 28 |
| 3.2.3. Universo y muestra | 29 |
| 3.2.3.1. Definición y características del universo y la muestra | 29 |
| 3.2.3.2. Tipos de muestreo | 30 |
| 3.2.3.2.1. Muestreo no probabilístico..... | 30 |
| 3.2.3.2.2. Muestreo intencionado..... | 30 |
| 3.3. Determinación de los plazos o calendario de actividades (cronograma) | 30 |
| 3.4. Determinación de los recursos necesarios..... | 33 |

| | |
|--|----|
| 3.5. Estructura organizativa y de gestión de proyectos o práctica | 34 |
| 3.6. Factores externos condicionantes o prerrequisitos para el logro de los efectos e impacto del proyecto o práctica | |
| 35 | |
| CAPÍTULO IV- LOGROS Y RECOMENDACIONES | 36 |
| 4.1. Logros | 37 |
| 4.1.1. Definir, mediante literatura, antecedentes históricos que desencadenan la creación e implementación de la Farmacovigilancia | 37 |
| 4.1.1.1. Antecedentes históricos que desencadenaron la creación e implementación de la FV | 37 |
| 4.1.1.1.1. Jarabe Calmante de la Sra. Winslow | 38 |
| 4.1.1.1.2. Muertes por Cloroformo | 38 |
| 4.1.1.1.3. Elixir de Sulfanilamidas | 39 |
| 4.1.1.1.4. La Tragedia de la Talidomida | 39 |
| 4.1.1.1.5. Sistema de la Tarjeta Amarilla | 39 |
| 4.1.1.1.6. Plan piloto de la OMS | 40 |
| 4.1.1.1.7. Creación de Uppsala Monitoring Centre | 41 |
| 4.1.1.1.8. Farmacovigilancia en Costa Rica | 41 |
| 4.1.1.1.9. Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia | 42 |
| 4.1.1.1.10. Guías de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia | 42 |
| 4.1.1.1.11. Lanzamiento de Noti-FACEDRA | 43 |
| 4.1.1.1.12. Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia | 43 |
| 4.1.1.1.13. FV en Laboratorios Compañía Farmacéutica | 43 |
| 4.1.2. Clasificar información mediante una revisión bibliográfica de reacciones adversas a medicamentos en revistas nacionales e internacionales, en referencia a PA presentes en Laboratorios Compañía Farmacéutica | 44 |
| 4.1.2.1. Creación de cronograma de revisión de bibliografía | 46 |

| | |
|--|----|
| 4.1.2.2. Propuesta de formato para registro de revisión bibliográfica local e internacional | 47 |
| 4.1.2.3. Creación de un procedimiento de revisión bibliográfica..... | 53 |
| 4.1.2.3.1. Objetivo | 53 |
| 4.1.2.3.2. Alcance | 54 |
| 4.1.2.3.3. Responsabilidades | 54 |
| 4.1.2.3.4. Procedimiento..... | 54 |
| 4.1.2.3.4.1. Revisión bibliográfica local | 54 |
| 4.1.2.3.4.2. Revisión bibliografía internacional..... | 55 |
| 4.1.2.4. Reacciones adversas con relevancia para el laboratorio | 56 |
| 4.1.2.4.1. Acetaminofén..... | 57 |
| 4.1.2.4.2. Codeína..... | 58 |
| 4.1.2.4.3. Diclofenaco..... | 59 |
| 4.1.2.4.4. Ergotamina | 59 |
| 4.1.2.4.5. Tiocolchicósido | 60 |
| 4.1.2.4.6. Hidroxicina..... | 61 |
| 4.1.2.4.7. Ambroxol-Bromhexina..... | 62 |
| 4.1.2.4.8. Ciprofloxacina/Levofloxacina..... | 62 |
| 4.1.2.4.9. Amoxicilina | 63 |
| 4.1.2.4.10. Dexametasona | 64 |
| 4.1.3. Diseñar una base de datos mediante el registro y documentación basado en la información recopilada sobre reacciones adversas de medicamentos de importancia para el laboratorio | 67 |
| 4.1.3.1. Base de datos de Farmacovigilancia | 68 |
| 4.1.3.2. Variables de importancia en la creación de la base de datos | 69 |
| 4.1.3.3. Criterios para la asignación del código de RAM..... | 70 |

| | |
|---|----|
| 4.1.3.4. Creación de botones necesarios para el registro de la base de datos..... | 78 |
| 4.1.3.5. Creación del formulario de registro | 79 |
| 4.1.3.6. Ventajas de la base de datos | 80 |
| 4.1.3.7. Desventajas de la base de datos..... | 81 |
| 4.2. Recomendaciones | 85 |
| CAPÍTULO V- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 86 |
| 5.1. Referencias | 87 |
| CAPÍTULO VI- ANEXOS | 94 |
| 6.1. Anexos..... | 95 |

IV. Índice de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Cronograma de actividades para el desarrollo del trabajo final de graduación | 31 |
| Tabla 2. Principales RAM de interés para LACOFA | 65 |
| Tabla 3. Clasificación de medicamentos según sistema corporal | 71 |
| Tabla 4. Clasificación de medicamentos según grupo terapéutico..... | 72 |
| Tabla 5. Principios activos y grupos terapéuticos con mayor incidencia de ocasionar RAM almacenados en la base de datos | 81 |
| Tabla 6. Bitácora crónica semanal..... | 95 |

V. Índice de figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Diagrama del proceso de investigación sobre la apertura del departamento de Farmacovigilancia | 29 |
| Figura 2. Estructura organizativa de puestos de personas implicadas en la obtención de información en Laboratorio Compañía Farmacéutica | 34 |
| Figura 3. Antecedentes que definieron la creación de la Farmacovigilancia | 38 |
| Figura 4. Flujograma de actividades realizadas para la revisión de RAM | 45 |
| Figura 5. Propuesta de cronograma para la revisión bibliográfica | 46 |
| Figura 6. Propuesta de formato del registro de revistas nacionales primera página..... | 49 |
| Figura 7. Propuesta de formato del registro de revistas nacionales segunda página..... | 50 |
| Figura 8. Propuesta de formato del registro de revistas internacionales..... | 51 |
| Figura 9. Flujograma del diseño de la base de datos..... | 68 |
| Figura 10. Datos de importancia para la elaboración de la base de datos | 69 |
| Figura 11. Asignación del código mediante sistemas corporales y grupos terapéuticos | 77 |
| Figura 12. Botones usados en la elaboración de la base de datos..... | 78 |
| Figura 13. Imagen de creación del formulario de registro | 79 |
| Figura 14. Imagen de hoja de Excel llena con RAM..... | 80 |
| Figura 15. Gráfico con porcentajes según los grupos terapéuticos de la base de datos que son de interés para Laboratorio Compañía Farmacéutica..... | 82 |
| Figura 16. Creación de base de datos programación de Visual Basic | 100 |
| Figura 17. Creación base de datos; Código según grupo corporal..... | 101 |
| Figura 18. Creación de base de datos checklist..... | 102 |

VI. Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

BPFV: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences (Centro Internacional de Vigilancia de Medicamentos de la OMS).

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia.

EE. UU: Estados Unidos.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

FV: Farmacovigilancia.

GBPFV: Guías de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

MINSA: Ministerio de Salud de Costa Rica.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PA: Principio Activo.

PRAC: Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia.

RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.

SNFV: Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

WHO-art: Terminología de reacción adversa de la Organización Mundial de la Salud (The WHO Adverse reaction terminology).

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

La Farmacovigilancia es un campo que involucra la investigación y medidas destinadas a identificar, analizar, comprender y prevenir efectos adversos o cualquier otra complicación relacionada con el uso de medicamentos o vacunas¹. Este dominio de la Farmacia se concentra en asegurar que el balance entre los beneficios-riesgos de un fármaco se mantenga favorable a lo largo de su ciclo de vida, desde su autorización hasta su retiro del mercado o suspensión de producción. La Farmacovigilancia abarca diversas actividades de salud pública centradas en el análisis y manejo de riesgos, con el propósito de fomentar un uso adecuado de los medicamentos².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia como: La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes³. Es por ello por lo que la Farmacovigilancia juega un papel importante dentro de la industria farmacéutica, los hospitales y los distribuidores de fármacos, ya que es la encargada de evaluar, encontrar y resolver las reacciones adversas a medicamentos de uso humano.

El desarrollo del internado se llevará a cabo en Laboratorios Compañía Farmacéutica, laboratorio que surge en 1945 con el nombre de COFALA, fundado por siete dueños de farmacias que se unieron para crear una cooperativa; tres años más tarde pasan de distribuir medicamentos a fabricarlos. En los años 60 decidieron ubicar la planta en Guadalupe, San José. En 1995 se decide vender la marca Cofal y se cambia el nombre del laboratorio a LACOFA⁴.

Cabe mencionar que LACOFA es uno de los laboratorios farmacéuticos más antiguos en el país, y que sus productos han beneficiados a miles de costarricenses, gracias a su amplio stock de medicamentos y a las regulaciones existentes en la compañía.

1.2. Justificación

El presente trabajo de investigación es de gran importancia en el campo de la salud, ya que tiene como fin el conocimiento y la puesta en práctica de la Farmacovigilancia teórica para Laboratorio Compañía Farmacéutica, debido a que en la actualidad este laboratorio no ha tenido reportes de sus productos. La Farmacovigilancia también es de suma importancia en la poscomercialización de medicamentos, puesto que se basa en la detección de reacciones adversas y posibles soluciones de estas.

La elevada tasa de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), genera un gran problema en la salud de los habitantes por el aumento de la morbimortalidad; de este modo se relaciona con factores económicos, sociales y sanitarios, así como con el proceso de manufactura de los medicamentos, lo que lleva a evaluar el factor del riesgo-beneficio del uso de los medicamentos. Así mismo, las reacciones adversas son un motivo común de consulta en el sistema de urgencias de los hospitales estatales, y la no comunicación y alerta de reacciones adversas por parte de los pacientes es un problema común⁵.

Por este motivo, se pretende proponer la implementación de un sistema de Farmacovigilancia teórico en Laboratorios Compañía Farmacéutica, con el propósito de poner en práctica el departamento e identificar situaciones que permitan la cuantificación, la evaluación y la solución de las reacciones adversas medicamentosas que puedan existir con los productos producidos en LACOFA. Esto beneficia al laboratorio, ya que en este momento el departamento de Farmacovigilancia no contiene ninguna notificación ni evaluación (esta es inexistente), siendo un gran logro realizar la apertura del sistema, pues es requisito del Ministerio de Salud de Costa Rica que este entre en vigencia de manera práctica o, en caso de no existir notificaciones, poder evaluar los productos de modo preventivo, pudiendo identificar factores que puedan generar un riesgo en el paciente.

La recopilación de la información y evaluación se realizará por medio de una revisión bibliográfica de revistas nacionales e internacionales, con el fin de categorizar las reacciones adversas y poder documentarlas mediante la creación de una base de datos que permita un

acceso rápido a la información almacenada en ella. Así, se contribuye al conocimiento de las reacciones adversas presentes en los medicamentos del laboratorio y, en caso de identificar alguna condición nueva (no evaluada en la monografía o el arte primario o secundario), se recomendará actualizar la información de dichos fármacos para que sea de conocimiento de los pacientes.

La farmacovigilancia se puede realizar de manera práctica, mediante notificaciones por parte del personal de salud a la población en general, y de forma teórica al realizar una revisión bibliográfica de reacciones adversas a medicamentos, esto con la razón de ayudar al conocimiento de reacciones adversas por parte de los laboratorios que así lo requieran, y que no cuenten con notificaciones. Además, es de importancia mencionar el tipo de farmacovigilancia que se llevará a cabo, la cual es teórica, esto debido a la falta de notificaciones y a la falta del programa por parte del MINSA en Laboratorios Compañía Farmacéutica, en octubre del 2023.

La revisión bibliográfica, la creación de la base de datos y la documentación de las reacciones adversas a medicamentos, se hará con los conocimientos obtenidos y con el entrenamiento generado a lo largo del internado en el área de Farmacovigilancia en Laboratorios Compañía Farmacéutica, el cual busca la implementación del sistema para una mejora continua en la fabricación y el desarrollo de fármacos.

Se pondrán en práctica los conocimientos adquiridos a lo largo de la carrera de Licenciatura en Farmacia, lo que ofrece un respaldo desde la perspectiva del investigador. A partir de diferentes métodos de investigación, como lo son las revisiones bibliográficas, el uso de guías y artículos y la consulta de información en sitios oficiales. A nivel académico, con la realización de este trabajo se pretende un aumento en el conocimiento y la apertura del departamento de Farmacovigilancia en Laboratorios Compañía Farmacéutica (LACOFA).

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Generar una propuesta para la implementación teórica de un sistema de Farmacovigilancia en Laboratorios Compañía Farmacéutica (LACOFA).

1.3.2. Objetivos Específicos

- 1.3.2.1. Definir, mediante literatura, antecedentes históricos que desencadenan la creación e implementación de la Farmacovigilancia.
- 1.3.2.2. Clasificar información mediante una revisión bibliográfica de reacciones adversas a medicamentos en revistas nacionales e internacionales, en referencia a PA presentes en el laboratorio.
- 1.3.2.3. Diseñar una base de datos mediante el registro y documentación basado en la información recopilada sobre reacciones adversas de medicamentos de importancia para la compañía.

CAPÍTULO II- MARCO REFERENCIAL

2.1. Marco Referencial

Este apartado se realiza a partir de distintos conceptos que tienen relación con el presente trabajo investigativo, donde se busca explicar y dejar en claro los términos con el fin de facilitar la lectura y comprensión del trabajo.

2.1.1. Industria farmacéutica

La industria farmacéutica es aquella que se enfoca en la producción, preparación y venta de medicamentos químicos destinados a tratar o prevenir enfermedades. Las empresas farmacéuticas se dedican a investigar y desarrollar nuevos tratamientos, con el objetivo de mejorarlos y obtener ganancias económicas a partir de su comercialización⁶.

2.1.2. Laboratorio farmacéutico.

Un laboratorio farmacéutico constituye un punto neurálgico de investigación y desarrollo, encargado de concebir, probar y producir medicamentos. Desde las etapas iniciales de investigación hasta la fabricación a gran escala, estos laboratorios representan el núcleo de la industria farmacéutica, ejerciendo un papel crucial en la salud a nivel global⁷.

2.1.3. Medicamento

Un fármaco es una sustancia o compuesto con propiedades terapéuticas o preventivas, que se suministra a seres humanos o animales, para ayudar al cuerpo a recuperarse de desequilibrios causados por enfermedades o para protegerlo contra ellas⁸.

2.1.3.1. Grupo terapéutico

Se conoce como grupo terapéutico a aquellos grupos farmacológicos que tienen propiedades en común o que son parte de una familia; dichos grupos comparten su efecto farmacológico para resolver un padeciendo o prevenir una enfermedad⁹.

2.1.3.2. Principio Activo

Un principio activo es aquella sustancia química que posee acción terapéutica, la cual puede emplearse para tratar o curar una enfermedad; es el componente principal de los medicamentos¹⁰.

2.1.4. Estudio poscomercialización

Es cualquier investigación clínica o epidemiológica llevada a cabo durante la comercialización de un fármaco, conforme a las condiciones aprobadas en su registro sanitario o en condiciones de uso normales, en la que el fármaco o los fármacos de interés son el principal factor de exposición investigado¹¹.

2.1.5. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia se compone por una serie de métodos para identificar, registrar, reportar e informar sobre las reacciones adversas provocadas por medicamentos, productos biológicos y medicinas tradicionales luego de su aprobación y registro. Su objetivo es evaluar la posible relación causal, la frecuencia y la gravedad de estas reacciones, así como establecer medidas preventivas para mejorar el uso de los medicamentos y optimizar la relación entre los beneficios y los riesgos¹².

2.1.6. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)

Las RAM aparecen después de la administración de un fármaco como un efecto negativo o no deseado, empleando las dosis comúnmente utilizadas en humanos para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. Esto también incluye las reacciones derivadas del uso indebido de medicamentos, como la dependencia, el abuso y la utilización fuera de las indicaciones autorizadas para su comercialización, así como los errores en la administración del medicamento¹³.

2.1.7. Autoridad Regulatoria

Un organismo regulador de medicamentos es responsable de definir y mantener las normativas, legislaciones y políticas requeridas para garantizar la seguridad, eficacia y cumplimiento de los estándares de calidad establecidos por los medicamentos¹⁴. Dentro de sus funciones está velar por el uso correcto de los medicamentos, así como su correcta distribución, almacenamiento y consumo por parte del paciente.

2.1.8. Noti-FACEDRA

Se trata de un sistema informático, que facilita la presentación en línea de reportes sobre posibles reacciones adversas a medicamentos, a los Centros Nacionales de Farmacovigilancia en Centroamérica y República Dominicana¹⁵.

2.1.9. Alerta

Es aquella información comunicada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta¹⁶. Esta hace referencia al acto de una autoridad regulatoria encargada de RAM, para emitir un comunicado oficial.

2.1.10. Tarjeta Amarilla

La tarjeta amarilla es el medio a través del cual los profesionales de la salud notifican las sospechas de reacciones adversas. Contiene los datos esenciales para evaluar la posible relación causal y describir la manifestación del efecto negativo¹⁷.

2.1.11. Base de datos

Una base de datos consiste en un conjunto de datos, típicamente interrelacionados, que se almacenan de forma electrónica y son susceptibles de búsqueda. Más allá de solo

almacenar datos, una base de datos está diseñada para organizar la información de manera que facilite una búsqueda eficiente y una recuperación rápida, al mismo tiempo que asegura su integridad y seguridad¹⁸.

2.1.12. Literatura

La literatura hace referencia al uso de libros como material de investigación o de conocimiento, pero además engloba revistas, artículos y publicaciones. Es una útil herramienta en el desarrollo de trabajos, ya que permite ser una fuente de información, y además permite adquirir nuevos conocimientos¹⁹.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3. Metodología

En este apartado, se pretende describir la estrategia implementada para el desarrollo del proyecto de investigación durante el internado, de acuerdo con los objetivos antes mencionados. Su enfoque se hará con la recopilación de información, mediante la revisión bibliográfica y revisión de revistas nacionales e internacionales indexadas, que brindan información sobre la Farmacovigilancia. El fin es crear una base de datos, donde se almacenen todas las reacciones adversas de todos los medicamentos publicados, y los que contengan relación con los PA presentes en la compañía.

3.1. Especificación operacional de las actividades y tareas por realizar

Para realizar el presente trabajo se ejecutaron actividades, como la definición de los requisitos necesarios, la revisión de fuentes bibliográficas y la creación de una base de datos para habilitar el sistema teórico de Farmacovigilancia en la compañía. Se realizó una capacitación impartida por la empresa sobre la historia de la Farmacovigilancia, así como la revisión de los sucesos más impactantes relacionados con el uso de fármacos y con sus reacciones adversas. Conjuntamente, se hizo una capacitación con la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) sobre el tema de la Farmacovigilancia, y se recibió un curso impartido por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, en conjunto con PVpharm, empresa española encargada de dar asesorías sobre Farmacovigilancia.

3.2. Métodos y técnicas por utilizar

3.2.1. Tipos de estudio

Los tipos de estudio se realizarán según las características propias del departamento, como el propósito, el método de investigación, el lugar de la investigación, la relación con el tiempo, la secuencia del estudio, la relación con el problema, la relación entre cada uno de los tipos de investigación y los criterios para la selección del estudio.

3.2.1.1. Según propósito

El presente trabajo investigativo tiene el propósito de ser una investigación institucional, ya que aporta y ayuda a la institución en la implementación de un nuevo departamento, con el fin de poner en práctica un sistema de Farmacovigilancia, que permita la revisión y el registro de reacciones adversas a los medicamentos, mediante un sistema conjunto de bases de datos. Se identificó el tipo de investigación según lo propuesto por Parreño²⁰, en la Metodología de investigación en Salud, donde aclara que “la investigación institucional se utiliza cuando una institución le interesa o solicita la investigación de un problema, por apoyar a la comunidad o trabajo de una asignatura o tesis”.

3.2.1.2. Según el método de investigación

El método investigativo utilizado para la recolección de la información es deductivo, ya que es “aquel que va de hechos generales a particulares”²⁰. Va desde la comprensión general de la historia de la Farmacovigilancia hasta la información presente en revistas y sistemas de notificación de reacciones adversas. Parte desde artículos científicos y revistas que contengan información auténtica sobre Farmacovigilancia, y sobre medicamentos que presenten reacciones indeseables a su uso.

3.2.1.3. Según las técnicas de investigación.

Para el análisis y la recuperación de la información, se hará una investigación que incluye revisión bibliográfica y de campo de acuerdo con Parreño ²⁰, donde se busca clasificar toda aquella información referente a reacciones adversas a medicamentos que sean de interés para el laboratorio, y con ello crear la base de datos de Farmacovigilancia.

3.2.1.4. Según el lugar de la investigación

Al ser una investigación de campo que “se realiza fuera de un lugar acondicionado, es decir aquel lugar donde ocurren los hechos”²⁰, su desarrollo se hará en una empresa base, en este caso el Laboratorio Compañía Farmacéutica, con el aporte en los diversos

procedimientos de farmacovigilancia, proporcionando información puntual para respaldar estas labores, por parte de los especialistas que forman parte del equipo dentro de la empresa.

3.2.1.5. Según la relación con el tiempo

La información brindada se va a realizar de manera retrospectiva, de acuerdo con lo manifestado por Parreño ²⁰, al buscar información del pasado relevante, como lo es la de los hechos históricos que marcan el surgimiento de la Farmacovigilancia, la revisión en revistas nacionales e internacionales de publicaciones pasadas, la forma de notificar una RAM y la aplicación de la Farmacovigilancia por parte de los profesionales de la salud. Además, es importante contar con una comprensión completa de los requisitos y la documentación necesaria, para garantizar una evaluación óptima de las reacciones por parte de los profesionales de la salud en el campo de la Farmacovigilancia.

3.2.1.6. Según la secuencia del estudio

La investigación pretende tener una secuencia transversal al “estudiar las variables de manera simultánea en un determinado tiempo”²⁰; se estudiarán los cambios de la Farmacovigilancia y la prevalencia de las reacciones adversas a lo largo del tiempo, procesos que conllevan la realización del internado y el método adecuado para el análisis y recolección de datos de reacciones adversas a medicamentos, además de los requerimientos para hacer una notificación ante el ente regular de Costa Rica.

3.2.1.7. Según la relación con el problema

Se distingue por ser un estudio descriptivo. Parreño ²⁰ dice:

(...) se enfoca netamente a responder características de cómo es o como (sic) está tal o cual situación respecto a un problema o variable, permitiendo la descripción de propiedades químicas o físicas de sustancias, frecuencia con la que ocurre un fenómeno, prevalencia o incidencia en una población o grupo estructurado. Es aplicable en situaciones donde la toma de medicamentos resulta en diversos efectos que pueden ser nocivos para la salud del paciente, lo que lleva a identificar cambios

necesarios en la etiqueta del producto a nivel del laboratorio, que permita la mejora de la salud del paciente.

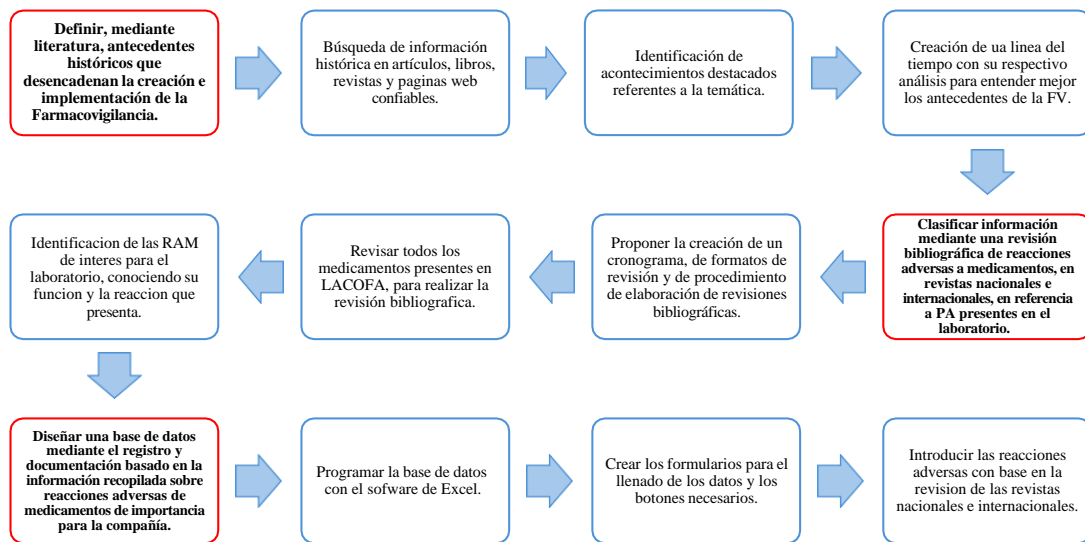
3.2.1.8. Relación entre cada uno de los tipos de investigación

Al ser una investigación descriptiva, pretende identificar características de magnitud para la clasificación de reacciones adversas a medicamentos, con el fin de diseñar una base de datos que sirva de conocimiento a los demás departamentos de la compañía. Dado que esta investigación es de alta calidad, proporciona información crucial para que un caso de Farmacovigilancia sea analizado de manera óptima, y sea finalmente evaluado por el departamento del laboratorio²⁰.

3.2.2. Criterios para la selección del tipo de estudio

Para cumplir con los objetivos de la investigación, se busca realizar diferentes actividades como la revisión de literatura, que permita reconocer antecedentes históricos sobre Farmacovigilancia; además, la revisión de reacciones adversas de interés para el laboratorio en artículos científicos, revistas nacionales e internacionales, en sitios web auténticos y la creación de una base de datos. Algunos de estos puntos son los siguientes:

Figura 1. Diagrama del proceso de investigación sobre la apertura del departamento de Farmacovigilancia



Fuente: Elaboración propia.

En la figura 1, se pueden observar las actividades realizadas para obtener la información usada en este trabajo investigativo; primeramente, la búsqueda de la información histórica, definiendo acontecimientos destacados sobre la Farmacovigilancia; seguidos por la búsqueda e identificación de conceptos y clasificación de las reacciones adversas; así como la revisión de reacciones adversas en revistas nacionales e internacionales; por último, con la información captada en el punto anterior, se creó la base de datos para el almacenamiento correcto de la información, para proceder con la documentación en formato físico de las reacciones registradas.

3.2.3. Universo y muestra

3.2.3.1. Definición y características del universo y la muestra

Según Parreño ²⁰, la muestra es un “subconjunto o parte del universo extraído por un procedimiento técnico” por lo que se usará el universo con todas las reacciones adversas generadas por los distintos medicamentos y sistemas de notificación, y la muestra de los medicamentos producidos en Laboratorio Compañía Farmacéutica, y que tengan alguna reacción adversa reportada de interés, que permita la correcta actualización de monografías y etiquetas.

3.2.3.2. Tipos de muestreo

3.2.3.2.1. Muestreo no probabilístico

Se categoriza como muestreo no probabilístico al seleccionar los elementos del estudio bajo criterios del investigador; las muestras no son numéricas, ni se someten a cálculos de validación²⁰. Se pretende realizar un muestreo mediante la clasificación de información de interés, que sea útil para la aplicación de la Farmacovigilancia en la compañía, así como la selección de RAM y la creación de una base de datos.

3.2.3.2.2. Muestreo intencionado

Las muestras que se pretenden utilizar son intencionadas; según lo mencionado por Parreño ²⁰, “el investigador conoce la población y sus elementos que pueden usarse para escoger los casos que se incluirán en la muestra, decide la selección de la variedad más grande de personas que respondan”. Se cumple lo anterior, al buscar información relacionada con una población en específico e información vigente para el uso en Costa Rica mediante la revisión de las revistas, literatura y páginas web, e información destacada de los antecedentes de la Farmacovigilancia para un mayor entendimiento.

3.3. Determinación de los plazos o calendario de actividades (cronograma)

Para la ejecución del presente trabajo, se requirió hacer varias actividades, con el propósito de llevar un orden en cuanto a la realización de las tareas y entregas de estos, por ello se realizó un cronograma detallado de dichas tareas, el cual se presenta a continuación.

Tabla 1. Cronograma de actividades para el desarrollo del trabajo final de graduación

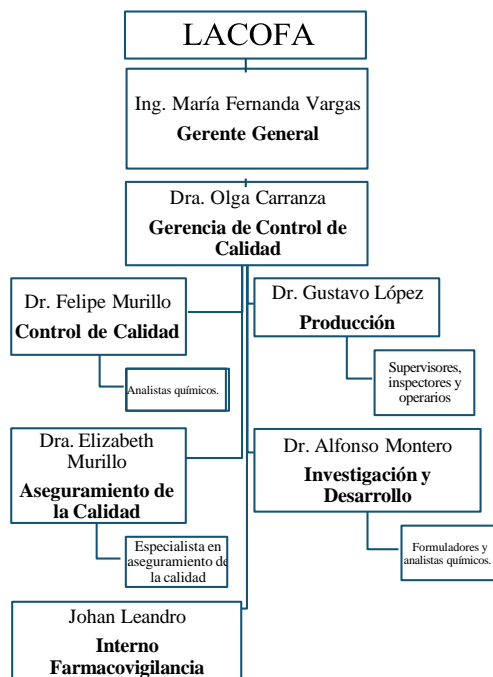
| Meses del bloque I | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---|-------|---|---|---------|---|---|---|-------|---|----|----|-------|----|----|----|------|----|----|----|-------|----|----|----|
| No | Actividades | Enero | | | Febrero | | | | Marzo | | | | Abril | | | | Mayo | | | | Junio | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| 1 | Autocapacitación de normas y procedimientos relacionados con Control de Calidad. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Realización y actualización de procedimientos e instructivos de Control de Calidad. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Capacitación sobre Farmacovigilancia. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Elaboración de base de datos, para registro de reacciones adversas a medicamentos. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Registro y revisión, en revistas y páginas web, sobre reacciones adversas a medicamentos. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

realizar una base de datos que le permita, a la empresa, almacenar dicha información sobre reacciones adversas a medicamentos.

3.5. Estructura organizativa y de gestión de proyectos o práctica

A continuación, se menciona la estructura organizativa del desarrollo del internado, empezando por la tutora a cargo, a lo interno, y los demás participantes involucrados en la capacitación de información relevante, en cuanto a las diversas funciones desempeñadas en Laboratorios Compañía Farmacéutica.

Figura 2. Estructura organizativa de puestos de personas implicadas en la obtención de información en Laboratorio Compañía Farmacéutica



Fuente: Elaboración propia.

En la figura 2, se puede apreciar la estructura principal de organización de los puestos que están implicados directamente con Farmacovigilancia. La responsable del internado es la Gerencia de Control de Calidad, y compuesta por las demás áreas, para lograr el funcionamiento óptimo de la empresa. Las demás áreas, como lo son Producción, Control de Calidad, Investigación y Desarrollo y Aseguramiento de la Calidad, brindan la información necesaria para lograr los objetivos impuestos para la realización de este proyecto, y de manera conjunta se lleva a cabo el análisis de los datos obtenidos de la revisión de revistas nacionales e internacionales y sitios web.

3.6. Factores externos condicionantes o prerequisites para el logro de los efectos e impacto del proyecto o práctica

Aquí se encuentra la limitante de no poseer un lugar de trabajo definido; se trabajó con la laptop personal y con el iPad, ya que el laboratorio no tiene aprobado brindar al interno equipo computacional adecuado para la búsqueda de información necesaria para la revisión de las reacciones adversas, así como la elaboración de la base de datos. Sin embargo, el equipo de LACOFA fue de gran ayuda, pues brindó otras herramientas que fueron útiles en la realización de este trabajo. Cabe mencionar las capacitaciones en Control de Calidad y Farmacovigilancia por parte de la Gerencia de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad, además de capacitaciones externas que fueron recomendadas por el mismo laboratorio.

CAPÍTULO IV- LOGROS Y RECOMENDACIONES

4.1. Logros

En el siguiente apartado, se procederá a explicar de manera detallada los logros obtenidos con la finalización del internado. Estos logros están basados en los objetivos específicos propuestos en el trabajo. Además, dentro del apartado se incluirán figuras, tablas, y una línea del tiempo sobre la información recopilada para un mayor entendimiento por parte del lector. Asimismo, en esta sección también se pueden visualizar las recomendaciones que se consideraron pertinentes durante la elaboración del proyecto.

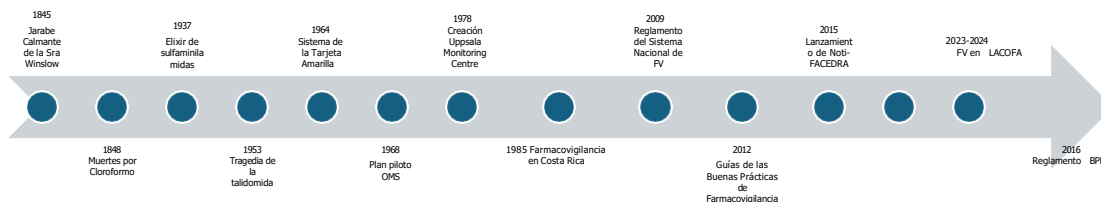
4.1.1. Definir, mediante literatura, antecedentes históricos que desencadenan la creación e implementación de la Farmacovigilancia

En este caso se evaluaron, por medio de una revisión bibliográfica, los antecedentes históricos de la Farmacovigilancia, que desencadenaron la creación e implementación de esta disciplina. Cabe mencionar que la revisión a través de literatura permitió la integración de los antecedentes históricos con los productos que se encuentran en la compañía.

4.1.1.1. Antecedentes históricos que desencadenaron la creación e implementación de la FV

En la línea del tiempo, se puede observar una serie de antecedentes históricos que desencadenaron la creación de instituciones, protocolos y guías en temas referentes a la Farmacovigilancia en el mundo y en Costa Rica. Cabe mencionar que los antecedentes que se van a describir no solo ocurrieron en un lugar, sino en diversas partes del mundo.

Figura 3. Antecedentes que definieron la creación de la Farmacovigilancia



Fuente: Elaboración propia con base en las referencias 15, 21-32.

La línea del tiempo muestra datos desde 1845 hasta el 2024, siendo estos los antecedentes de mayor importancia y antecedentes que marcaron u ocasionaron las reacciones adversas más graves, y las épocas donde era más complicado el actuar de los profesionales de salud. La implementación del departamento de FV sería de gran beneficio para el laboratorio, ya que permitirá la recepción y notificación de RAM relacionadas con los medicamentos que allí se fabrican, beneficiando la salud de los consumidores, porque al conocer las RAM más comunes, se mejorarían las fórmulas o se cambiarían las etiquetas de los productos.

4.1.1.1.1. Jarabe Calmante de la Sra. Winslow

En 1845, en Estados Unidos de América se crea un medicamento llamado el jarabe calmante de la Sra. Winslow, compuesto por morfina, carbonato de sodio, alcohol y amoniac, y su principal uso era para aliviar la dentición en la población pediátrica. A raíz del uso del jarabe se empezaron a generar sospechas de mortalidad infantil; por ende, los casos se escalaron a la Academia Americana de Pediatría, que efectivamente se darían cuenta que estaría causando la muerte de miles de niños; el jarabe se discontinuó en 1930²¹.

4.1.1.1.2. Muertes por Cloroformo

En 1848 se dio el caso de un joven de 15 años edad, quien iba a ser sometido a una cirugía de extirpación de la uña del pie, por lo que fue inducido con anestesia general. Lamentablemente, el joven murió, debido al uso de cloroformo como anestésico; este caso generó gran revuelo entre los anestesiólogos de ese momento, y años más tarde se documentaron 109 casos más relacionados con el uso de cloroformo como anestésico²².

4.1.1.1.3. Elixir de Sulfanilamidas

En los años 90, específicamente en 1937, en Estados Unidos de América se fabricó un elixir a base de sulfanilamida (un antibiótico de uso común en la época), el cual tenía como meta ser un producto de uso pediátrico. El uso de este medicamento provocó la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, lo que resultó en el retiro del medicamento²³.

4.1.1.1.4. La Tragedia de la Talidomida

En 1953 en Alemania se sintetizó la molécula de la talidomida, principio activo con propiedades calmantes y tranquilizantes que eran una alternativa al uso de barbitúricos. Cuatro años más tarde se autoriza su uso en mujeres embarazadas, para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos. Es en el año 1956 cuando se descubre que la talidomida produce malformaciones congénitas como: la amelia, la focomelia y la ausencia de los dedos²⁴.

Seguidamente, desde 1957 y hasta 1961 se reportaron en todo el mundo más de 10.000 casos por malformaciones congénitas por el uso de la talidomida, y fue en 1961 que dos médicos empezaron a relacionar los casos con este medicamento, y para generar un aporte en la sociedad cada uno le escribió cartas al fabricante, lo cual terminó en la retirada del medicamento²⁵.

4.1.1.1.5. Sistema de la Tarjeta Amarilla

En 1964 se generó en el Reino Unido, debido a la tragedia de la talidomida, la denominada “yellow card”, que era un sistema de reporte de RAM, que tenía como propósito ser utilizado por profesionales de la salud y por el público en general para reportar cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos, así como vacunas y dispositivos médicos²⁶.

Seguidamente, permitía la identificación temprana de reacciones adversas a medicamentos que no fueron detectados durante los ensayos clínicos antes de la aprobación del medicamento, así como la mejora de los datos de advertencia y precauciones, con lo que ayudaría en investigaciones y desarrollos a futuro, mejorando los mecanismos de reacciones adversas y seguridad de los fármacos²⁶.

Además, la “yellow card” era administrada por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios; en otros países se utilizaban sistemas similares bajo diferentes nombres, pero todos tenían el mismo propósito de recopilar información sobre la seguridad de los medicamentos²⁶.

Por último, la tarjeta amarilla de RAM desempeña un papel crucial en la Farmacovigilancia, al proporcionar una plataforma para la recolección sistemática y la evaluación de información sobre reacciones adversas a medicamentos, lo que contribuye significativamente a la seguridad y efectividad de los tratamientos médicos utilizados en la población²⁶.

4.1.1.1.6. Plan piloto de la OMS

En 1968, la OMS pone en práctica un plan piloto sobre FV, el cual surge por la creciente preocupación internacional sobre la seguridad de los medicamentos, específicamente después de casos significativos de efectos adversos graves causados por algunos fármacos ampliamente utilizados²⁷.

Seguidamente, el plan piloto de la OMS buscaba establecer estándares internacionales para las notificación y evaluación de las reacciones adversas a medicamentos, incluyendo la

creación de sistemas de reporte y capacitación del personal médico. Además, promovió el intercambio de información entre los países participantes sobre la seguridad de los medicamentos, con el objetivo de identificar patrones de efectos adversos que podrían no haber sido detectados en estudios clínicos limitados²⁷.

Por último, este plan ayudó a fomentar las bases para el desarrollo de sistemas nacionales y regionales de FV en todo el mundo. Además, ayudó en la creación de normativas y regulaciones más estrictas para la vigilancia de la seguridad de los medicamentos a nivel mundial²⁷.

4.1.1.1.7. Creación de Uppsala Monitoring Centre

En 1978 se estableció en Uppsala, Suecia, un centro de monitoreo para las reacciones adversas a medicamentos, al cual se le denominó “Uppsala Monitoring Centre”, que tiene como funciones monitorear y evaluar la seguridad de los medicamentos una vez están siendo usados por la población en general²⁸.

Además, el establecimiento del UMC fue un hito importante para la farmacovigilancia global, ya que proporcionó un centro centralizado para la recopilación, análisis y diseminación de información crítica sobre la seguridad de los medicamentos. Esto ha contribuido significativamente a mejorar la seguridad de los pacientes, al identificar y comunicar riesgos asociados con el uso de medicamentos en todo el mundo²⁸.

4.1.1.1.8. Farmacovigilancia en Costa Rica

En 1985, en Costa Rica, ante la alta tasa de casos de reacción adversa a medicamentos (RAM), la CCSS puso en práctica un plan piloto que ayudaría en la detección y reporte de estas reacciones mediante el uso de la tarjeta amarilla; además, en este tiempo se fortaleció la estructura de salud pública responsables de la regulación y supervisión de medicamentos. El Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSAL) desempeñó un papel crucial en la implementación de políticas y la creación de procedimientos de la FV²⁹.

En resumen, en 1985, Costa Rica estaba dando sus primeros pasos hacia la implementación de sistemas formales de farmacovigilancia, estableciendo las bases para futuros desarrollos en la protección y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos²⁹.

4.1.1.1.9. Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

En el 2009 se da la creación del reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en Costa Rica, donde se mencionan una serie de instituciones relacionadas con el ejercicio de la Farmacovigilancia de todos los medicamentos para uso humano que estén registrados en el país, y que se distribuyen y comercializan en todos los establecimientos de salud públicos y privados³⁰.

Además, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia es un programa que integra actividades realizadas para elaborar o recolectar reacciones adversas a medicamentos, y está constituido por una serie de instituciones y personas³⁰.

4.1.1.1.10. Guías de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

En el 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) da a conocer las GVPFV, que son documentos que proporcionan orientación y normativas para asegurar que la Farmacovigilancia se lleve a cabo de manera efectiva y consistente en todo el mundo. Estas guías son una herramienta fundamental en la seguridad de los medicamentos una vez se encuentran en el mercado y ayudan facilitando la detección, comprensión, evaluación y prevención de las RAM³¹.

Seguidamente, cabe mencionar que las GVPFV se actualizan periódicamente, para reflejar los avances en la ciencia y la tecnología, así como para abordar los desafíos emergentes en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, no solo a nivel europeo, sino como referencia a nivel mundial³¹.

4.1.1.1.11. Lanzamiento de Noti-FACEDRA

En el 2015 es lanzado, por la AEMPS, un portal de notificación de reacciones adversas, que tiene como objetivo reunir todas las sospechas de RAM presentes en Centroamérica y República Dominicana, para contribuir con la mejora en la calidad y seguridad. Además, es una fuente de información para futuras investigaciones y desarrollo de fármacos¹⁵.

Por lo tanto, este portal es usado por las autoridades de salud de los respectivos países que conforman Centroamérica y República Dominicana, pero además está regulado por instituciones a nivel mundial¹⁵.

4.1.1.1.12. Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

En el 2016 se creó el reglamento de las buenas prácticas de farmacovigilancia, donde se definen las bases que ayudarán a contribuir al establecimiento de un sistema de garantía de calidad en las actividades y acciones del Sistema Nacional de Farmacovigilancia; este documento está destinado a garantizar el buen ejercicio de la farmacovigilancia. Además, este decreto comprende información importante de otros reglamentos, así como del Reglamento técnico centroamericano (RTCA), el cual busca, por medio de un convenio, ser la guía para la fabricación de medicamentos a nivel centroamericano³².

4.1.1.1.13. FV en Laboratorios Compañía Farmacéutica

A finales del 2023, se comienzan a reunir los requisitos necesarios para la apertura del departamento de FV, que es un departamento de importancia para esta industria; se empieza a reunir una serie de documentos para ser presentados ante el MINSA, pero es a inicios del 2024 que se propone la implementación de este departamento, y como proyecto universitario se decide hacer una serie de propuestas para lograr con los objetivos de ambas partes.

Durante la auditoría del Ministerio de Salud de Costa Rica, generada en octubre del 2023, el ministerio identifica la necesidad de crear un programa teórico de FV, ya que LACOFA, al ser un laboratorio muy antiguo, tiene en sus formulaciones productos que no requieren de farmacovigilancia como lo son la tinturas, las aguas (oxigenada, entre otras) y productos cosméticos, como la mayoría en su cartera de fabricación; a pesar de esto, un bajo porcentaje de productos son medicamentos, pero no cuentan con ninguna notificación; es por esta razón que nace la solicitud de la implementación teórica.

Los casos del elixir de sulfanilamidas y el jarabe de la muerte evidencian el uso de propilenglicol como diluyente en sus formulaciones; en LACOFA se elaboran jarabes que contienen esta sustancia entre sus excipientes. Cabe mencionar que este excipiente utilizado en la compañía posee sustancias impuras, como el dietilenglicol y el etilenglicol, que deben tener porcentajes muy bajos, para evitar una intoxicación o un efecto perjudicial para los seres humanos.

Además, es importante reconocer que cada reacción adversa que se presentó a lo largo de la historia desencadenó una serie de instituciones y reglamentos, los cuales ayudaron de forma activa a la revisión de las RAM y a la correcta prevención de estas; así como a la regulación de los fármacos, a la mejora en la seguridad y de la calidad de estos.

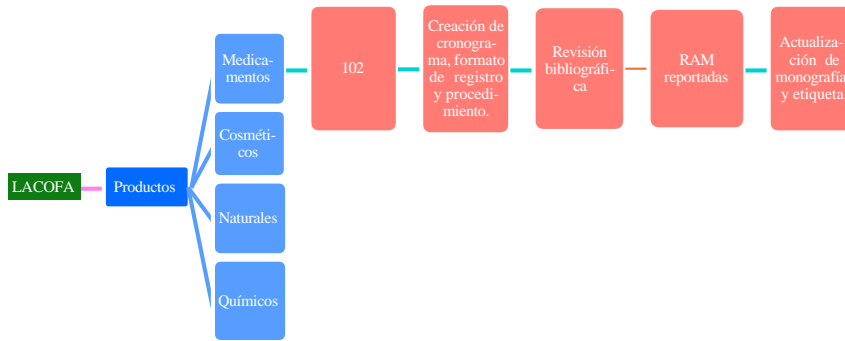
Por último, el conocimiento de la historia de la FV ayudó en el desarrollo adecuado de este proyecto de investigación, al indagar sobre la creación de esta y ponerla en práctica de manera teórica en Laboratorios Compañía Farmacéutica, ante la ausencia de notificación de RAM.

4.1.2. Clasificar información mediante una revisión bibliográfica de reacciones adversas a medicamentos en revistas nacionales e internacionales, en referencia a PA presentes en Laboratorios Compañía Farmacéutica

A continuación, en la figura 4, se presenta el flujograma que posibilitará la comprensión de las actividades realizadas para la revisión de las RAM de interés para LACOFA en relación con PA presentes en Costa Rica, donde se define el método por seguir

y los datos por analizar, así como las medidas que se tomarán con cada reacción adversa de interés.

Figura 4. Flujograma de actividades realizadas para la revisión de RAM



Fuente: Elaboración propia.

La figura anterior muestra el orden del procedimiento para la realización de las revisiones bibliográficas de las reacciones adversas a medicamentos, donde se define LACOFA como empresa, y se define la cantidad de productos que en ella se fabrican.

Seguidamente, se logran categorizar los productos en subgrupos (medicamentos, naturales, cosméticos y químicos; ahí LACOFA posee en total 102 medicamentos y se hizo una revisión bibliográfica, que permitió conocer y registrar las reacciones adversas de interés para la compañía.

Adicionalmente, se creó un cronograma de productos, el cual ayudaría en la realización de tareas y el orden de revisión de los medicamentos, además de la creación de hojas de registro y el debido procedimiento para el llenado de estas.

Por último, debido a la revisión de bibliografía (revistas indexadas), se encontraron 93 reacciones adversas reportadas; de ellas 10 reacciones adversas son asociadas a productos de interés de LACOFA, las cuales afectan a los principios activos presentes en el laboratorio.

Por otro lado, el uso de un cronograma no solo ayudó a organizar la revisión bibliográfica, sino que también permitió gestionar eficazmente el tiempo y los recursos, permitiendo mejorar la calidad del trabajo, para así mantener un equilibrio entre la productividad y la investigación de las RAM.

Además, la creación del cronograma permitirá el monitoreo de las reacciones adversas a lo largo del tiempo, y como dato importante es la revisión y la actualización del cronograma, para reflejar nuevos parámetros que permitan una revisión más completa, así como la mejora en el procedimiento de revisión.

4.1.2.2. Propuesta de formato para registro de revisión bibliográfica local e internacional

Para llevar a cabo el llenado de reacciones adversas a medicamentos en formato físico, se crearon dos registros de revisión bibliográfica, para ser aplicados en revistas nacionales e internacionales, con el propósito de almacenar la información en el departamento de Farmacovigilancia. No obstante, la creación de estos registros permite una correcta gestión de los datos encontrados en revistas, ya que es requisito indispensable guardar el registro de las revisiones bibliográficas en físico.

Estos registros de RAM permiten almacenar los detalles completos de las revistas analizadas, así como los detalles de todas las revisiones y modificaciones realizadas, permitiendo asegurar la transparencia en el proceso de investigación, pues otros investigadores pueden seguir y entender exactamente cómo se han manipulado los datos, lo que facilita la replicabilidad de las revisiones.

Además, es importante mencionar que un registro detallado ayuda a mantener altos estándares de calidad en el manejo de los datos, y permite gestionar de manera efectiva los cambios realizados a los datos en lo largo del tiempo, y por último ayuda a preservar la integridad y la confiabilidad de los datos, ya que un registro bien resguardado asegura que los datos originales no sean adulterados a lo largo del tiempo.

A continuación, se mostrarán las figuras 6, 7 y 8, las cuales son parte del proceso de revisión de RAM, y son propuestas de formatos de revisión de las revistas nacionales e internacionales, que permitirán una adecuada documentación en físico de toda la información referente a los medicamentos fabricados en LACOFA. Cabe mencionar que en estos registros no solo se recopilarán RAM, sino que también serán los de un respaldo que garantizará que la revisión se hizo aun no habiendo RAM.

Por último, es importante, de acuerdo con la periodicidad recomendada para asegurar la vigencia de las revistas, que adicionalmente se deben hacer revisiones para darles seguimiento a las RAM; por ende, se recomienda la búsqueda de información en más revistas y bases de datos confiables.

Figura 6. Propuesta de formato del registro de revistas nacionales primera página

| | | | |
|--|--|---|--|
|  Laboratorios Compañía Farmacéutica L.C., S.A. | | Versión del documento | |
| REGISTRO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA LOCAL | | | |
| Fecha de la revisión | | Medicamento | |
| Revista revisada | | Enlace | |
| <input type="checkbox"/> Revista Médica Sinergia | | https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms | |
| <input type="checkbox"/> Acta Médica Costarricense | | https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica | |
| <input type="checkbox"/> Revista Costarricense de Cardiología | | https://revcostcardio.com/ | |
| <input type="checkbox"/> Revista Médica de la UCR | | https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica | |
| <input type="checkbox"/> Revista Clínica Escuela de Medicina UCR – HSJD | | https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica | |
| <input type="checkbox"/> Crónicas Científicas – HCB | | https://www.cronicascientificas.com/ | |
| <input type="checkbox"/> Revista Ciencia & Salud | | https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud | |
| Periodicidad de la revista | | Última publicación | |
| <input type="checkbox"/> Mensual <input type="checkbox"/> Trimestral | <input type="checkbox"/> Cuatrimestral <input type="checkbox"/> Semestral | Volumen: _____ Número: _____ Mes: _____ | |
| Rige a partir de: | | Elaborado por: Johan Leandro Hernández | |
| Próxima revisión: | | Aprobado por: | |

Fuente: Elaboración propia.

Figura 7. Propuesta de formato del registro de revistas nacionales segunda página

| | | |
|---|--|-----------------------|
|  Laboratorios Compañía Farmacéutica L.C., S.A. | | Versión del documento |
| REGISTRO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA LOCAL | | |
| | | Año: _____ |
| ¿Hay algún caso que reportar? | | |
| <input type="checkbox"/> SI: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Evento adverso. Indicar cuál: _____ <input type="checkbox"/> Situación especial. Indicar cuál: _____ <input type="checkbox"/> Información de seguridad. Indicar: _____ <p>Imprimir y archivar una copia del artículo.</p> <p>Indicar el número de caso asignado (si aplica): _____</p> | | |
| <input type="checkbox"/> NO: Archivar en la Carpeta de Actividades de Farmacovigilancia. | | |

| | |
|-------------------|--|
| Rige a partir de: | Elaborado por: Johan Leandro Hernández |
| Próxima revisión: | Aprobado por: |

Fuente: Elaboración propia.

Las figuras 6 y 7 muestran la correcta elaboración de los formatos de revisión de RAM, los cuales están compuestos por una serie de datos que deben ser llenados, para obtener un registro óptimo en el ejercicio de la farmacovigilancia teórica.

Figura 8. Propuesta de formato del registro de revistas internacionales

| | |
|--|------------------------------|
|  Laboratorios Compañía Farmacéutica L.C., S.A. | Versión del documento |
| REGISTRO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA INTERNACIONAL | |

| | | | |
|-----------------------------|--|--------------------|--|
| Fecha de la revisión | | Medicamento | |
|-----------------------------|--|--------------------|--|

| Bases de datos revisadas | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> PubMed/Medline <input type="checkbox"/> Scielo | <input type="checkbox"/> Latindex <input type="checkbox"/> Alertas Sanitarias Ministerio de Salud |

| ¿Hay algún caso que reportar? |
|--|
| <input type="checkbox"/> SI: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Evento adverso. Indicar cuál: _____ <input type="checkbox"/> Situación especial. Indicar cuál: _____ <input type="checkbox"/> Información de seguridad. Indicar: _____ <p>Imprimir y archivar una copia del artículo.</p> <p>Indicar el número de caso asignado (si aplica): _____</p> |
| <input type="checkbox"/> NO: Archivar en la Carpeta de Actividades de Farmacovigilancia |

| | |
|-------------------|--|
| Rige a partir de: | Elaborado por: Johan Leandro Hernández |
| Próxima revisión: | Aprobado por: |

Fuente: Elaboración propia.

En la figura 8 se muestra la correcta elaboración de los formatos de revisión bibliográfica internacional, compuesta por una serie de datos que deben ser llenados para un correcto resguardo de los datos.

En general, los formatos antes mencionados ayudaron activamente en la recopilación de la información, estos registros en formato físico permitieron documentar toda la información relacionada con los productos que se fabrican en LACOFA, y que no solamente son de interés para el departamento de Farmacovigilancia, sino que para el departamento de producción es importante, porque se buscará mejorar las técnicas de fabricación de los productos (PA, excipientes), así como para el departamento de Asuntos Regulatorios, en el que es de importancia el conocimiento de las RAM para actualizar las monografías y las etiquetas de los productos.

Además, las RAM, que se encuentran en la página del Ministerio de Salud de Costa Rica, pertenecen a información recopilada de fuentes internacionales, por lo cual, a pesar de ser un medio nacional, se decide colocarlo en este apartado por esta razón.

4.1.2.3. Creación de un procedimiento de revisión bibliográfica

Una vez hechos los formatos de revisión, se procedió a realizar el procedimiento para el correcto llenado de los documentos; este se hizo con el fin de mantener una correcta manipulación de los datos, y este procedimiento permitiría la replicación y la autenticidad de la información por parte de los encargados de este departamento.

Por último, la importancia de realizar este documento es que, frente a la posibilidad de rotación del personal encargado de este departamento, existiera un procedimiento que permitiera capacitar a las nuevas personas, quienes se encargarían de llevar a cabo las labores de revisión y reporte de RAM, lo que ayudaría a mantener un proceso oficial en la trata de información.

4.1.2.3.1. Objetivo

Establecer el procedimiento para la detección de casos de eventos adversos, situaciones especiales, alertas de seguridad y señales en la bibliografía científica.

4.1.2.3.2. Alcance

Este procedimiento aplica al encargado de Farmacovigilancia de Laboratorios Compañía Farmacéutica L.C., S.A. y a su suplente.

4.1.2.3.3. Responsabilidades

Es responsabilidad del encargado de Farmacovigilancia o su suplente la revisión de las revistas locales indexadas y bases de datos internacionales, para detectar casos de eventos adversos, situaciones especiales, alertas de seguridad o señales, de los medicamentos comercializados por Laboratorios Compañía Farmacéutica L.C., S.A.

4.1.2.3.4. Procedimiento

4.1.2.3.4.1. Revisión bibliográfica local

4.1.2.3.4.1.1. Inicialmente, se realizará un monitoreo a todas las revistas detalladas en los formatos antes designados.

4.1.2.3.4.1.2. A partir de esta revisión inicial, el monitoreo se continuará realizando según la periodicidad de las revistas, ya sea mensual, trimestral, cuatrimestral o semestral.

4.1.2.3.4.1.3. La estrategia de búsqueda se hará usando los siguientes términos en español y combinados con operadores booleanos:

4.1.2.3.4.1.4. Nombre comercial.

4.1.2.3.4.1.5. Principio activo.

4.1.2.3.4.1.6. Evento adverso, efecto adverso, efecto secundario, reacción adversa.

4.1.2.3.4.1.7. Reporte de caso, reporte de casos.

4.1.2.3.4.1.8. Seguridad, alerta, señal.

4.1.2.3.4.1.9. Si se detecta un evento adverso, situación especial, alerta de seguridad o señal, se procederá a realizar el reporte.

4.1.2.3.4.1.10. Anualmente, se debe revisar el listado de revistas, para confirmar si continúan siendo las mismas o si se debe incluir o excluir alguna.

4.1.2.3.4.1.11. Esta revisión se documentará en el registro antes creado.

4.1.2.3.4.2. Revisión bibliografía internacional

4.1.2.3.4.2.1. Inicialmente, se realizará un monitoreo a todas las bases de datos detalladas en los formatos antes designados.

4.1.2.3.4.2.2. A partir de esta revisión inicial, el monitoreo se continuará haciendo de forma mensual (la primera semana de cada mes).

4.1.2.3.4.2.3. La estrategia de búsqueda se realizará usando los siguientes términos en inglés y combinados con operadores booleanos:

4.1.2.3.4.2.4. Nombre comercial.

4.1.2.3.4.2.5. Principio activo.

4.1.2.3.4.2.6. Evento adverso, efecto adverso, efecto secundario, reacción adversa.

4.1.2.3.4.2.7. Reporte de caso, reporte de casos.

4.1.2.3.4.2.8. Seguridad, alerta, señal.

4.1.2.3.4.2.9. Esta revisión se documentará en el registro antes creado.

La creación del procedimiento se llevó a cabo de la mano de Gerencia de Calidad y de Aseguramiento de la Calidad, que incluyen personal capacitado en temas de Farmacovigilancia, y que fueron de gran ayuda en los documentos antes mencionados.

Además, con la elaboración del procedimiento se pretende garantizar un óptimo manejo de los datos referentes a Farmacovigilancia, con el propósito de replicar el trabajo de la revisión bibliográfica.

4.1.2.4. Reacciones adversas con relevancia para el laboratorio

En la revisión bibliográfica se analizaron siete revistas nacionales, donde no hubo reportes de reacciones adversas a medicamentos. En las alertas sanitarias del Ministerio de Salud de Costa Rica se encontraron 73 RAM en total, de las cuales nueve eran de interés para la compañía. En las bases de datos de revistas internacionales se encontraron 21 reacciones adversas a medicamentos, de las que dos eran de interés para el laboratorio.

Seguidamente, se hará una breve descripción de los PA y las reacciones encontradas con la revisión de las revistas, con el fin de conocer las RAM de mayor interés para LACOFA.

Se realizó de esta manera, ya que al laboratorio no solamente le van a interesar las reacciones que estén relacionadas con los medicamentos que ahí se producen, sino también

las reacciones adversas a medicamentos en general, esto relacionado con la farmacovigilancia teórica, pues se desea realizar una base de datos robusta.

4.1.2.4.1. Acetaminofén

El acetaminofén es un medicamento efectivo para reducir la fiebre y aliviar el dolor de intensidad baja a moderada. Ambos efectos parecen estar asociados con la capacidad del medicamento para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas, un proceso que depende de su acción inhibitoria sobre la ciclooxigenasa. Su efecto antipirético se debe a su capacidad para afectar el centro termorregulador en el hipotálamo, lo que resulta en vasodilatación periférica, aumento del flujo sanguíneo en la piel, sudoración y pérdida de calor. A diferencia de los salicilatos como el ácido acetilsalicílico, carece de una actividad antiinflamatoria significativa³³.

En Laboratorios Compañía Farmacéutica se fabrican medicamentos con acetaminofén, de los cuales se pueden mencionar: las tabletas de 500mg, las tabletas de acetaminofén con codeína y los supositorios de 300mg denominados Geniofen, usados en niños mayores de dos años hasta los ocho años. Además, con las reacciones adversas reportadas se pueden actualizar los documentos que sean necesarios.

Cabe mencionar que el acetaminofén también está presente en medicamentos como la Gex, un antigripal de uso frecuente en la población costarricense y que es de venta libre en cadenas de supermercados; por ende, es de suma importancia dar a conocer las reacciones que fueron encontradas en el 2013, debido a que esta forma farmacéutica es consumida en grandes volúmenes.

El 17 de septiembre de 2013, el Centro Nacional de Farmacovigilancia emite una declaración respecto a nueva información de seguridad, relacionada con medicamentos que incluyen acetaminofén en sus composiciones. Esto se debe al riesgo de experimentar reacciones adversas poco comunes pero graves en la piel, las cuales pueden tener consecuencias mortales. Entre las reacciones adversas notificadas se encuentran el síndrome

de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la pustulosis exantemática generalizada aguda³⁴.

4.1.2.4.2. Codeína

La codeína tiene varias funciones. Se emplea para suprimir la tos, al influir en el centro de la tos a nivel medular. Asimismo, tiene propiedades analgésicas al disminuir los efectos de las endorfinas, moléculas involucradas en la transmisión del dolor, presentes en el cerebro y la médula espinal³⁵.

En Laboratorios Compañía Farmacéutica se fabrican medicamentos que contienen este principio activo; en este caso solamente se encontraría el acetaminofén con codeína, el cual es una combinación de medicamentos usados para dolores crónicos. En este caso, las reacciones reportadas en el 2013 y 2017, que serán detalladas más adelante, ayudaron en el conocimiento de nuevas medidas de seguridad en el uso de este principio activo, así como también en el reporte y el cambio en los documentos oficiales a nivel de industria.

El 13 de agosto de 2013, el CNFV introdujo más limitaciones en el uso de medicamentos que contienen codeína como ingrediente principal, siguiendo las nuevas recomendaciones de seguridad de la AEMPS. Se detectó un mayor riesgo de intoxicación en niños menores de 12 años, debido a cambios en la forma en que el cuerpo procesa y absorbe la codeína, lo que prolongaba su efecto en el organismo³⁴.

Posteriormente, el 26 de abril de 2017, el CNFV emitió un comunicado respecto a nueva información de seguridad relacionada con el uso de medicamentos que contienen codeína en sus formulaciones. La FDA llevó a cabo una revisión exhaustiva de su sistema de reporte de reacciones adversas, abarcando el período desde enero de 1969 hasta mayo de 2015. Durante este proceso, se identificaron 64 casos de depresión respiratoria, de los cuales 50 ocurrieron en niños menores de 12 años, incluyendo 24 fallecimientos en esta población³⁴.

4.1.2.4.3. Diclofenaco

Se deriva del ácido fenilacético y posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Estas características parecen estar vinculadas a su capacidad para bloquear la producción de prostaglandinas, lo cual se logra mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Su potencia es considerablemente mayor que la de otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Además, tiene la capacidad de inhibir la migración de glóbulos blancos, y afecta los procesos celulares e inmunológicos en los tejidos conectivos y mesenquimatosos, lo que puede contribuir a sus efectos antiinflamatorios y explicar su utilidad en trastornos reumáticos³⁶.

Además, en la compañía se producen medicamentos que contienen diclofenaco en sus formulaciones, como los comprimidos de 50mg, combinaciones con complejo b para el alivio y tratamiento de dolores nerviosos, en presentación inyectable, combinaciones con lidocaína en presentación inyectable y, por último, la combinación con tiocolchicósido, denominado tiorelax plus, y que es utilizado en procesos dolorosos y contracturas musculares. El reconocer nuevas reacciones adversas ayudará, en este caso, a la actualización y al conocimiento de estas por parte de la población en general.

El 17 de septiembre de 2017, el CNFV emitió un comunicado respecto a nuevas informaciones sobre reacciones adversas asociadas al diclofenaco. Tras una revisión exhaustiva realizada por la AEMPS sobre el uso de este medicamento, se analizó el riesgo absoluto de sufrir un infarto de miocardio atribuible al diclofenaco. Este riesgo varía dependiendo del nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente. Se determinó que, en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, podrían esperarse tres casos adicionales de infarto de miocardio por cada mil pacientes tratados con diclofenaco³⁴.

4.1.2.4.4. Ergotamina

La ergotamina y su derivado dihidroergotamina (en adelante, DHE) pertenecen al grupo de los alcaloides del cornezuelo del centeno con actividad antimigrañosa. Este

principio activo actúa reduciendo el calibre de los vasos sanguíneos craneales dilatados, causantes de los ataques de migraña. La ergotamina y la DHE están indicados para el tratamiento de las crisis agudas de migraña. Es decir, como tratamiento para abortar el dolor de cabeza vascular, como, por ejemplo, la migraña, y sus variantes, o la llamada cefalea histamínica³⁷.

En la compañía se fabrica un medicamento que lleva por nombre Migracof, que contiene ergotamina como principio activo; la revisión de reacciones adversas permitió el conocimiento de nuevas medidas de seguridad sobre el uso de este medicamento, las cuales se mencionarán de manera más detallada.

El 22 de enero de 2014, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) emitió un comunicado anunciando nuevas restricciones en la utilización de medicamentos derivados de la ergotamina. Estas restricciones surgieron después de que el CHMP completara una evaluación del equilibrio entre los beneficios y riesgos asociados con estos medicamentos, considerando su posible asociación con la fibrosis y el ergotismo. La evaluación del CHMP se fundamentó en información obtenida de ensayos clínicos y notificaciones de posibles reacciones adversas, tanto informadas de manera espontánea como publicadas en la literatura científica³⁴.

4.1.2.4.5. Tiocolchicósido

El tiocolchicósido ha sido utilizado como relajante muscular durante un extenso período, a pesar de su limitada eficacia más allá del efecto placebo. Su composición química incluye colchicina, un azúcar (ósido) y un grupo que contiene azufre (tio), lo que conlleva efectos adversos similares a los observados con la colchicina³⁸.

En el laboratorio, el tiocolchicósido se fabrica en forma de tabletas, las cuales pueden solamente poseer este principio activo o estar combinado; el conocer las reacciones adversas que genera este principio activo ayuda en la corrección de estas, ya sea en la fabricación o

por el uso de algún excipiente y en la actualización de la monografía y en la etiqueta del empaque primario o secundario.

El 30 de abril de 2014 se emitió una advertencia de seguridad relacionada con el uso de tiocolchicósido. La EMA ha difundido un comunicado acerca de cambios en la información de seguridad de los medicamentos que contienen tiocolchicósido, debido a su posible genotoxicidad. La evaluación efectuada por el Comité de medicamentos de uso humano de la EMA se basó en datos derivados de estudios preclínicos y clínicos, así como en la literatura científica publicada, la experiencia poscomercialización y las consultas a un panel de expertos en seguridad de medicamentos³⁴.

4.1.2.4.6. Hidroxicina

La hidroxicina es un fármaco con propiedades antialérgicas, así como psicolépticas y ansiolíticas, lo que lo hace útil en el tratamiento de alergias cutáneas, al interferir con la acción de la histamina, una sustancia implicada en las respuestas alérgicas del cuerpo. Además, el clorhidrato de hidroxicina puede emplearse para mitigar la ansiedad en adultos, y como premedicación antes de procedimientos anestésicos en niños mayores de 30 meses³⁹.

En Laboratorios Compañía Farmacéutica se fabrica un jarabe que contiene hidroxicina como principio activo. Dicha alerta de seguridad ayudó en la revisión de la monografía y la etiqueta del medicamento, a la cual, si esta desactualizada, se procederá a agregarle las RAM encontradas, para que sean de conocimiento público.

En mayo del 2015, el Comité para la evaluación de riesgos en Farmacovigilancia europeo, llevó a cabo una revisión detallada de estos medicamentos, con el fin de caracterizar mejor el riesgo arritmogénico asociado a su utilización. El PRAC confirmó la posibilidad de un pequeño pero definitivo riesgo de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes (alteraciones en la actividad eléctrica del corazón, que puede provocar ritmos cardíacos anormales y paro cardíaco), y señaló que este tipo de eventos es más probable que ocurra en pacientes con factores de riesgo³⁴.

4.1.2.4.7. Ambroxol-Bromhexina

Ambroxol se utiliza para ayudar a aflojar y eliminar las secreciones del tracto respiratorio, lo que puede ser útil en condiciones como el asma, diferentes formas de bronquitis, neumonía, rinitis y sinusitis, así como en situaciones postoperatorias en pacientes mayores⁴⁰.

Además, el ambroxol es un medicamento que se produce en la compañía, en dos presentaciones, una de ellas es en combinación con clenbuterol y que lleva por nombre Mucobrox Compositum, y la otra es solamente el ambroxol. La forma farmacéutica de la primera es en gotas pediátricas y la segunda es en jarabe; dicho conocimiento, de las RAM presentadas, ayudó en la actualización de los documentos oficiales de los medicamentos que lleven este PA en sus formulaciones.

El 24 de abril de 2015, la PRAC publicó un comunicado señalando que había comenzado una evaluación del equilibrio entre riesgos y beneficios de los medicamentos que contienen ambroxol y bromhexina en el 2014. Esta revisión fue iniciada después de que la Agencia de medicamentos de Bélgica advirtiera sobre un aumento en los informes de reacciones adversas alérgicas y cutáneas asociadas con el Ambroxol³⁴.

4.1.2.4.8. Ciprofloxacina/Levofloxacina

El ciprofloxacino, un antibiótico perteneciente a la familia de las quinolonas, se emplea ampliamente para tratar infecciones urinarias, diarreas bacterianas y problemas de próstata en adultos⁴¹.

El levofloxacino, un antibiótico clasificado dentro de las fluoroquinolonas, actúa al bloquear la enzima DNA-girasa en el interior de la bacteria, lo que impide la síntesis de su material genético. Esto detiene la multiplicación y crecimiento bacteriano. Se emplea para tratar infecciones causadas por bacterias sensibles a este medicamento⁴².

Otros de los medicamentos que se producen en LACOFA son la levofloxacina y la ciprofloxacina; en parte de la levofloxacina se encuentran dos presentaciones, en tabletas recubiertas de 500mg y 750mg, las cuales llevan por nombre Levofloxaquin. En la parte de la ciprofloxacina solo se encontrarán tabletas recubiertas de 500mg denominadas Ciprolac.

La FDA llevó a cabo múltiples análisis de seguridad de los medicamentos fluoroquinolonas. El primero tuvo lugar en el 2008, e incluyó una revisión exhaustiva de la literatura médica y del Sistema de reporte de eventos adversos. Se confirmó que los informes de tendinitis y ruptura del tendón en áreas como el manguito rotador, la mano, el bíceps y el pulgar seguían siendo frecuentes o estaban aumentando. Como resultado, el 22 de noviembre de 2016, el CNFV emitió un comunicado de seguridad sobre esta clase de fármacos³⁴.

Seguidamente, el 9 de noviembre de 2020, el CNFV publicó una actualización sobre la seguridad de las fluoroquinolonas, advirtiendo sobre el riesgo de hipoglucemias y efectos secundarios mentales. La FDA ha respondido a estos hallazgos realizando una evaluación de seguridad de estos fármacos, señalando que la hipoglucemia puede provocar complicaciones graves, como coma, especialmente en personas mayores y pacientes diabéticos, quienes están en tratamiento para reducir sus niveles de azúcar en sangre³⁴.

Por último, en septiembre de 2020, la AMPS comunicó que, luego de una revisión adicional de este conjunto de fármacos, se ha identificado la posibilidad de desarrollar insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca como posibles efectos durante el tratamiento con estos medicamentos³⁴.

4.1.2.4.9. Amoxicilina

La amoxicilina es un antibiótico semisintético del grupo de las penicilinas. Es un medicamento ampliamente utilizado para tratar infecciones bacterianas en diversas partes del cuerpo. Suele ser efectiva contra una amplia gama de bacterias grampositivas y algunas gramnegativas⁴³.

La amoxicilina es otro medicamento que se produce en Laboratorios Compañía Farmacéutica, y el conocer las RAM que presenta este PA, ayudará en la actualización de la monografía y la etiqueta de los fármacos denominados Clamox, que se encuentran en presentaciones pediátricas y para adultos.

El 30 de mayo del año 2022 se emite un comunicado sobre la presencia de reacciones adversas, asociado al uso de amoxicilina; aunque solo es una notificación, hay que prestarle atención al comportamiento del medicamento. El rash cutáneo es una reacción de hipersensibilidad o alérgica que puede ocurrir como respuesta del sistema inmunitario al medicamento. En el caso de la amoxicilina, el rash cutáneo se considera una reacción adversa común, y puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con el medicamento⁴⁴.

4.1.2.4.10. Dexametasona

La dexametasona es un medicamento perteneciente al grupo de los corticosteroides, específicamente a la clase de los glucocorticoides. Se utiliza principalmente por sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas⁴⁵.

Seguidamente, la dexametasona es uno de los tantos fármacos que se fabrican en esta industria, el cual se encuentra en presentación de solución inyectable y, como antes se mencionó, el conocimiento de las RAM ayudó en la actualización de la monografía y de la etiqueta.

El 9 de septiembre del año 2009 se emite un comunicado, que es publicado en la base de datos de PubMed/Medline sobre RAM al uso de dexametasona, la cual incluye: hiperglucemias transitorias, trombosis, tromboembolismo, necrosis avascular y complicaciones infecciosas⁴⁶.

En general, el conocimiento de las características del medicamento y sus usos ayudaron a un correcto entendimiento de la fabricación de este, ya que los PA mencionados anteriormente son muy utilizados por la población costarricense.

Por lo tanto, la implementación del departamento de Farmacovigilancia traerá consigo aportes positivos en la fabricación de fármacos, porque, al conocer las reacciones adversas que presentan los medicamentos, se podrán hacer actualizaciones; también se podrán analizar PA que se encuentran en proceso de investigación. Otro factor importante es que, una vez implementado el departamento, se habilitará una línea específica para el reporte de reacciones adversas a medicamentos, que estará a cargo de un profesional en el tema, donde se podrán abordar todos los temas relacionados con esta rama.

Así mismo, se educará a la población y se fomentará la correcta notificación de RAM por parte de los pacientes, donde es importante reportar la mínima reacción, porque en caso de omitir detalles, no se podrá proceder de una manera óptima, y las soluciones ante el problema no serán las mejores.

A continuación, en la tabla 2, se detallarán de una forma más entendible las RAM de interés para la compañía, y que fueron encontradas en la revisión bibliográfica. Esta tabla resume de manera completa el hallazgo de las reacciones que poseen relación con los principios activos presentes en Laboratorio Compañía Farmacéutica.

Tabla 2. Principales RAM de interés para LACOFA

| Medicamento | Grupo terapéutico | Reacción adversa | Revista donde se presenta la RAM | Año de notificación |
|--------------------|--------------------------|---|--|----------------------------|
| Acetaminofén | Analgésicos | Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2013 |

| | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|---|--|-----------|
| Codeína | Analgésicos | Intoxicación en menores de 12 años y depresión respiratoria | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2013/2017 |
| Diclofenaco | Antiinflamatorios no esteroideos | Tromboembolismo arterial | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2017 |
| Ergotamina | Antimigraño-sos | Fibrosis y ergotismo | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2014 |
| Ticolchicósido | Relajantes musculares | Genotoxicidad | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2014 |
| Hidroxicina | Antialérgicos | Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2015 |
| Ambroxol-Bromhexina | Mucolítico | Eritema múltiple, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis generalizada aguda | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2015 |
| Ciprofloxacina /Levofloxacina | Quinolonas | Tendinitis, ruptura del tendón en el manguito rotador (hombro), la mano, el bíceps y el pulgar, neuropatía periférica e hipoglucemias | Alertas Sanitarias del Ministerio de Salud | 2008/2020 |
| Amoxicilina | Penicilinas | Rash cutáneo | SciELO | 2022 |
| Dexametasona | Corticoesteroides | Hiperoglucemias, trombosis, necrosis avascular, infecciones | PubMed/Medline | 2011 |

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias ^{34, 44, 46}.

En la tabla se pueden observar las reacciones adversas encontradas y que son de interés para la compañía. Dichas reacciones ayudaron en la propuesta de actualización de los documentos oficiales (monografía y etiquetado) por parte de asuntos regulatorios. Este departamento es el encargado de todos los documentos legales y oficiales de los medicamentos.

Por lo tanto, conocer las RAM ayudaría en la revisión y actualización de la monografía del medicamento, que una de las partes más importantes en la comercialización de los medicamentos. Además, en la monografía se pueden encontrar instrucciones detalladas para la identificación de medicamentos y pruebas de pureza.

Seguidamente, los cambios en el etiquetado del medicamento no solamente son un requisito legal, sino que es una herramienta crucial para garantizar la seguridad, la eficacia y el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. Además, el etiquetado va a proporcionar información de importancia sobre el medicamento, incluyendo el nombre, la dosis, la forma de administración, las indicaciones, las contraindicaciones y los posibles efectos secundarios.

Por último, un etiquetado claro y completo ayuda a prevenir errores en la medicación, que pueden tener consecuencias graves para la salud. El etiquetado puede incluir instrucciones específicas en cómo tomar el medicamento, lo cual es crucial para garantizar que el paciente siga el tratamiento al pie de la letra. Un correcto etiquetado garantiza el buen uso de los medicamentos.

4.1.3. Diseñar una base de datos mediante el registro y documentación basado en la información recopilada sobre reacciones adversas de medicamentos de importancia para el laboratorio

El último objetivo se creó con el fin de suministrar al Laboratorio Compañía Farmacéutica una base de datos, que tiene como propósito almacenar información sobre reacciones adversas a medicamentos registrados por la compañía, con el fin de implementar el departamento de Farmacovigilancia.

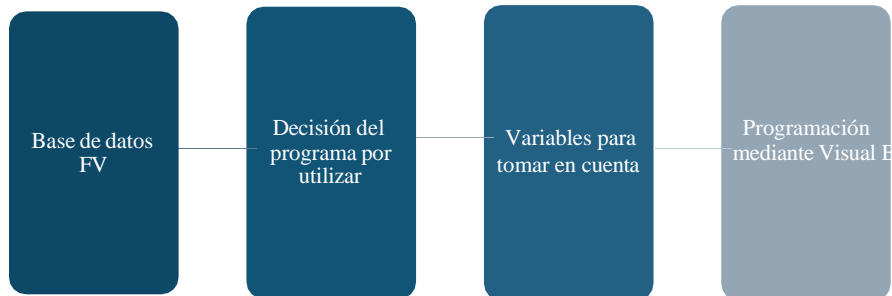
Por lo tanto, con la creación de la base de datos de Farmacovigilancia se llevará un registro e identificación de las RAM, ya que permitirá el correcto almacenamiento de información, siendo esta de importancia para LACOFA, porque ayudará en la evaluación de la frecuencia y la severidad de los efectos adversos reportados, lo que permitirá determinar si el PA afecta directamente.

Además, la base de datos ayuda en el monitoreo continuo de la seguridad de un medicamento a lo largo de su registro, y ayudará a prevenir futuras reacciones adversas graves, contribuyendo directamente en la garantía de la seguridad de los medicamentos presentes en la compañía en futuras formulaciones. La base de datos es una herramienta crítica para la vigilancia continua, y la gestión de riesgos en el campo de la salud pública y la medicina clínica.

4.1.3.1. Base de datos de Farmacovigilancia

Para la creación de esta herramienta se tomaron ciertos criterios y datos, los cuales quedan en evidencia en la siguiente figura, para proporcionar una mayor percepción por parte de los encargados del departamento de Farmacovigilancia.

Figura 9. Flujograma del diseño de la base de datos



Fuente: Elaboración propia.

Para el desarrollo de esta herramienta se eligió el programa Excel como motor para elaborar la base de datos, ya que es un programa muy sencillo de utilizar y está presente en la mayoría de los ordenadores mediante el paquete Office. Excel es una gran herramienta, que permite gestionar y analizar, en este caso, los datos de las reacciones adversas a medicamentos.

Seguidamente, se contemplaron ciertos datos con base en la revisión bibliográfica realizada anteriormente, y que eran de importancia para el llenado de la información sobre reacciones adversas a medicamentos en la herramienta ya antes descrita.

Por último, se realizó la programación por medio de Visual Basic, que es un lenguaje de programación y un entorno de desarrollo integrado desarrollado por Microsoft, el cual permitió realizar una base de datos automatizada a través de comandos y caracteres específicos.

4.1.3.2. Variables de importancia en la creación de la base de datos

Figura 10. Datos de importancia para la elaboración de la base de datos



Fuente: Elaboración propia.

La figura muestra las variables que se consideran de importancia para el llenado de la base de datos. Dichos datos son fundamentales, porque permiten clasificar las RAM en distintas categorías, para que sea más sencillo y organizado obtener la información que verdaderamente se esté ocupando.

Además, para la identificación de cada RAM se generó un código específico, tomando en cuenta la clasificación de medicamentos por medio de sistemas corporales y grupos terapéuticos.

4.1.3.3. Criterios para la asignación del código de RAM

En la tabla 3 se mencionarán los sistemas corporales, los cuales suministraron información de importancia para la asignación del código único de cada RAM.

Tabla 3. Clasificación de medicamentos según sistema corporal

| Sistema corporal | Letra asignada |
|---------------------------|-----------------------|
| Sistema Cardiovascular | A |
| Sistema Gastrointestinal | B |
| Sistema Endocrino | C |
| Sistema Inmunológico | D |
| Sistema Nervioso | E |
| Sistema Respiratorio | F |
| Sistema Urinario | G |
| Infecciones y Parasitismo | H |
| Inflamación | J |
| Dermatología | K |
| Metabolismo y Nutrición | M |
| Ginecológicos | N |
| Oftalmológicos | P |
| Óticos | Q |
| Anticuerpos Monoclonales | R |
| Coloides artificiales | S |
| Oncológicos | T |

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ⁴⁷.

De la tabla anterior, se puede deducir que la clasificación por medio de sistemas ayudó a agrupar los grupos terapéuticos que serán descritos más adelante, siendo de importancia para Laboratorios Compañía Farmacéutica, porque ayuda en el orden y el correcto manejo de los datos.

En la siguiente tabla se pueden apreciar el sistema corporal y la letra asignada para cada sistema. Esta clasificación surgió con la ayuda del manual de productos farmacéuticos, el cual es una recopilación de medicamentos presentes en Costa Rica, y es el manual más utilizado en farmacia clínica.

Tabla 4. Clasificación de medicamentos según grupo terapéutico

| Grupo terapéutico | Letra referente al sistema corporal y número según grupo terapéutico |
|---|---|
| Antianginosos | A1 |
| Antiarrítmicos | A2 |
| Antihipertensivos | A3 |
| Antitrombóticos y anticoagulantes | A4 |
| Bloqueadores alfa-adrenérgicos | A5 |
| Bloqueadores beta-adrenérgicos | A6 |
| Digitálicos | A7 |
| Diuréticos | A8 |
| Hemostáticos | A9 |
| Oxigenadores y vasodilatadores cerebrales | A10 |
| Venotónicos | A11 |
| Antiácidos y antiflatulentos | B1 |
| Antidiarreicos | B2 |
| Antieméticos | B3 |
| Antiespasmódicos | B4 |
| Antiflatulentos solos | B5 |
| Antiulcerosos | B6 |
| Bucales | B7 |
| Colagogos y coleréticos | B8 |
| Enzimas digestivas | B9 |
| Hepatorreguladores y hepatoprotectores | B10 |
| Laxantes | B11 |

| | |
|-----------------------------------|-----|
| Reguladores de la motilidad | B12 |
| Otros | B13 |
| Anabólicos | C1 |
| Andrógenos | C2 |
| Antiandrógenos | C3 |
| Anticonceptivos | C4 |
| Antidiabéticos | C5 |
| Climaterio | C6 |
| Corticoesteroides | C7 |
| Gonadotropinas | C8 |
| Inhibidores hormonales | C9 |
| Ovulatorios | C10 |
| Reguladores de la menstruación | C11 |
| Tiroides | C12 |
| Otros | C13 |
| Antialérgicos | D1 |
| Antianafilácticos | D2 |
| Otros | D3 |
| Alzheimer | E1 |
| Analgésicos | E2 |
| Anticonvulsivos | E3 |
| Antidepresivos | E4 |
| Antimigrañosos | E5 |
| Antineuríticos | E6 |
| Antiparkinsonianos | E7 |
| Antipsicóticos | E8 |
| Antivertiginosos | E9 |
| Déficit atencional | E10 |
| Hipnóticos | E11 |
| Psicoestimulantes y antiasténicos | E12 |

| | |
|----------------------------------|-----|
| Relajantes musculares | E13 |
| Tranquilizantes y ansiolíticos | E14 |
| Otros | E15 |
| Antiasmáticos | F1 |
| Antigripales | F2 |
| Antitusivos | F3 |
| Broncodilatadores | F4 |
| Descongestivos | F5 |
| Inmunoestimulantes | F6 |
| Mucolíticos | F7 |
| Analgésicos y antisépticos | G1 |
| Incontinencia | G2 |
| Impotencia | G3 |
| Inmunoestimulantes | G4 |
| Otros | G5 |
| Aminoglucósidos | H1 |
| Antihelmínticos | H2 |
| Antimicóticos | H3 |
| Antipalúdicos | H4 |
| Antiprotozoarios | H5 |
| Antivirales | H6 |
| Cefalosporinas | H7 |
| Lincosamidas | H8 |
| Macrólidos | H9 |
| Penicilinas | H10 |
| Quinolonas | H11 |
| Tetraciclinas | H12 |
| Vías urinarias | H13 |
| Otros | H14 |
| Antiinflamatorios no esteroideos | J1 |

| | |
|-------------------------------------|-----|
| Otros | J2 |
| Alopecia | K1 |
| Anestésicos locales | K2 |
| Antiacné | K3 |
| Antibacterianos tópicos | K4 |
| Antihemorroidales | K5 |
| Antiherpéticos | K6 |
| Antiinflamatorios tópicos | K7 |
| Antimicrobianos + corticoesteroides | K8 |
| Antimanchas | K9 |
| Antimicóticos tópicos | K10 |
| Antipruriginosos | K11 |
| Antipsoriasis | K12 |
| Antiseborreicos | K13 |
| Antivaricosos | K14 |
| Antiverrugosos | K15 |
| Cicatrices | K16 |
| Corticoesteroides tópicos | K17 |
| Escabicidas y pediculicidas | K18 |
| Heridas | K19 |
| Quemaduras | K20 |
| Otras | K21 |
| Antianémicos | M1 |
| Obesidad | M2 |
| Osteoporosis | M3 |
| Reguladores de lípidos | M4 |
| Uricosúricos | M5 |
| Vitaminas | M6 |
| Otros | M7 |
| Antimicrobianos locales | N1 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| Terapia estrogénica | N2 |
| Otros | N3 |
| Anestésicos locales | P1 |
| Antialérgicos | P2 |
| Antibacterianos | P3 |
| Antiinflamatorios | P4 |
| Antivirales | P5 |
| Corticoesteroides | P6 |
| Glaucoma | P7 |
| Lubricantes | P8 |
| Midriáticos | P9 |
| Vasodilatadores | P10 |
| Otros | P11 |
| Analgésicos y anestésicos | Q1 |
| Antibacteriales y antimicóticos | Q2 |
| Suavizadores de cera | Q3 |
| Anticuerpos monoclonales | R1 |
| Coloides artificiales | S1 |
| Oncológicos | T1 |

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ⁴⁷.

En la tabla anterior se logran apreciar los grupos terapéuticos existentes en Costa Rica, según el manual de productos farmacéuticos. La letra asignada corresponde a la clasificación de los sistemas mediante una letra y un número que hace referencia al grupo terapéutico. Estos datos ayudaron a clasificar las RAM, conociendo su función, al grupo al que pertenecen y los usos de cada uno.

Además, la relación que existe entre estos datos y el departamento de FV es de gran importancia porque, al conocer su clasificación, las gestiones realizadas por el departamento se harían de una manera óptima.

Por último, la clasificación por medio de sistemas y grupos terapéuticos sirvió como base para la creación del código que es fundamental para el registro de la información, esto debido a que el código hará referencia a una RAM, ayudará manteniendo el orden y la veracidad de la información; lo cual ayudaría a reconocer y obtener datos de una manera más sencilla por parte de otros departamentos.

A continuación, la figura 11 hace referencia a la asignación del código de la RAM, lo que permitió la clasificación correcta de la información, para determinar el código; esta figura representa visualmente una forma más entendible de este proceso.

Figura 11. Asignación del código mediante sistemas corporales y grupos terapéuticos



Fuente: Elaboración propia.

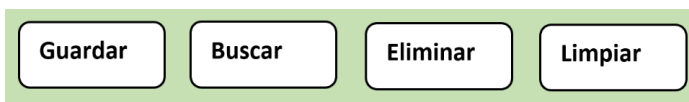
Para la asignación del código del medicamento, se debe clasificar el PA mediante el sistema al que va enfocado, y se le asigna una letra (A-R); seguidamente se le asigna un número (1-21), el cual corresponde al grupo terapéutico al que pertenece; y por último un consecutivo seguido de un punto, mostrando la cantidad de RA asociadas a ese grupo terapéutico.

Los datos anteriores son de importancia, porque permiten establecer códigos para cada RAM encontrada. Al generar códigos únicos, se garantizará el correcto registro y almacenamiento de los datos referentes a reacciones adversas medicamentosas, así como el orden en la base de datos, y hace que la búsqueda por medio de la base de datos se realice de una manera óptima.

4.1.3.4. Creación de botones necesarios para el registro de la base de datos

Se creó una serie de botones por medio de la programación antes mencionada, los cuales permiten navegar, consultar y guardar en la base de datos la información de interés. Estos se detallan en la siguiente figura.

Figura 12. Botones usados en la elaboración de la base de datos



Fuente: Elaboración propia.

Para el guardado de la información se creó un botón llamado “guardar”, el cual permite, una vez llenadas todas las variables, guardar la reacción adversa, y esta se rellenará automáticamente en una base de datos, con sus respectivas variables.

Seguidamente, el botón de “buscar” permite, mediante el código asignado, encontrar la información de la reacción adversa, sin la necesidad de buscar manualmente la información en la base de datos. Esto es una útil herramienta, ya que, al conocer el código, se obtendrá toda la información del PA por consultar.

Además, se configuró el botón de “eliminar”, el cual permite borrar cualquier RAM que haya sido ingresada de una manera incorrecta; así no hay que ir columna por columna eliminando datos.

Por último, se configuró el botón de “limpiar”, el cual permite dejar los espacios en blanco para continuar con la siguiente RAM encontrada mediante la revisión bibliográfica, esto por si acaso se comete un error, y entonces solo se utiliza este botón y se empieza de nuevo.

4.1.3.5. Creación del formulario de registro

La siguiente figura hace referencia al formato de registro de la base de datos, donde se pueden observar las variables por usar y los botones programados.

Figura 13. Imagen de creación del formulario de registro

LACOFA
LABORATORIOS

Farmacovigilancia LACOFA

Ingrese todos los datos de la revisión

Fecha de revisión

Próxima revisión

Base de datos revisada

Edición

Grupo terapéutico

Principio Activo

Reacción Adversa

Afecta a LACOFA Sí/NO

En caso de que si afecte indique:

Región

Edad

Sexo

Interacción con medicamentos

Interacción con alimentos

Acciones a seguir

Código

Guardar Buscar Eliminar Limpiar

Fuente: Elaboración propia.

En la figura anterior, se puede apreciar el formato elegido para el llenado de la base de datos de Farmacovigilancia, la cual es de gran ayuda en el llenado y almacenamiento de los datos. Dicho formulario posee botones especializados, que fueron detallados

4.1.3.6.4. Permite actualizaciones con facilidad.

4.1.3.6.5. Permite almacenar mucha información.

4.1.3.6.6. Es de fácil llenado.

4.1.3.6.7. El personal del departamento puede comenzar a trabajar con la mínima capacitación.

4.1.3.7. Desventajas de la base de datos

4.1.3.7.1. Depende de la tecnología.

4.1.3.7.2.

Riesgo de pérdida de datos.

4.1.3.7.3. Costos de mantenimiento.

4.1.3.7.4. Vulnerabilidad de seguridad.

En la siguiente tabla se observarán los 10 principios activos, con sus respectivos grupos terapéuticos recopilados de la base de datos, y que son de mayor incidencia, en referencia a reacciones adversas a medicamentos encontradas mediante la revisión bibliográfica en revistas nacionales e internacionales.

Tabla 5. Principios activos y grupos terapéuticos con mayor incidencia de ocasionar RAM almacenados en la base de datos

| Principio Activo | Grupo terapéutico |
|------------------------------|--------------------------|
| Acetato de Ulipristal | Inhibidores hormonales |
| Bifosfatos | Osteoporosis |
| Ciprofloxacina/Levofloxacina | Quinolonas |

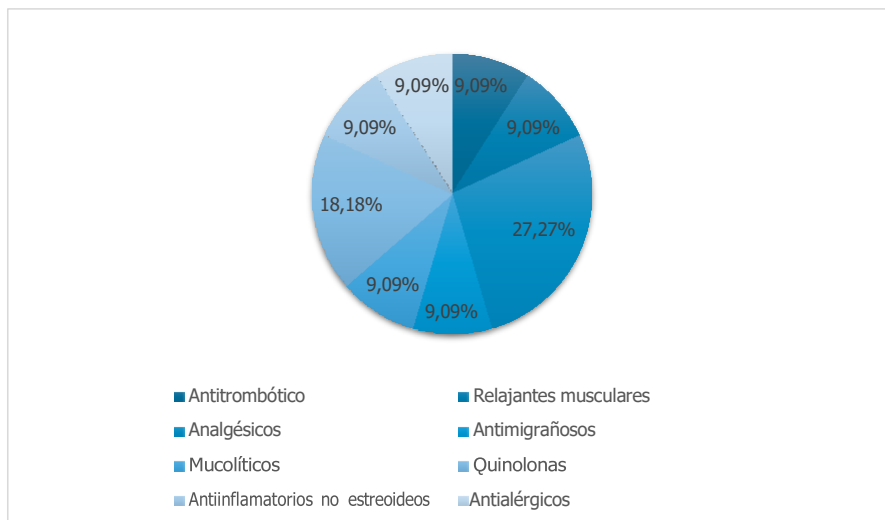
| | |
|--------------------------|---|
| Codeína | Analgésicos Opioides |
| Fingolimod | Inmunomoduladores |
| Hidroclorotiazida | Diuréticos |
| Metoclopramida | Reguladores de la motilidad gastrointestinal |
| Micofenolato de mofetilo | Inmunosupresores |
| Valproato | Anticonvulsivo |
| Montelukast | Antiasmático |

Fuente: Elaboración propia.

La tabla anterior evidencia los 10 principios activos pertenecientes a sus respectivos grupos terapéuticos más frecuentes para ocasionar RAM en la revisión bibliográfica, y que fueron almacenados en la base de datos; de ellos se puede analizar que existen principios activos que tienen relación con los medicamentos presentes en Laboratorio Compañía Farmacéutica, de los cuales se pueden mencionar la ciprofloxacina y la levofloxacina, que son antibióticos comúnmente utilizados, así como también la codeína, usada en combinación con acetaminofén, y que es un medicamento de uso frecuente en dolores crónicos.

El siguiente gráfico es una herramienta para visualizar los porcentajes de las reacciones adversas según grupo terapéutico, donde conforman solo las reacciones de interés.

Figura 15. Gráfico con porcentajes según los grupos terapéuticos de la base de datos que son de interés para Laboratorio Compañía Farmacéutica



Fuente: Elaboración propia.

En la figura 15 se pueden observar los grupos terapéuticos de interés para la compañía; dentro de estos grupos se representan las RAM encontradas en la revisión bibliográfica y que fue creada mediante la base de datos elaborada. Además, las RAM antes descritas en el gráfico representan un 100% de las 10 reacciones antes encontradas en la revisión bibliográfica, esto con el fin de observar e interpretar los porcentajes obtenidos de los grupos terapéuticos que ocasionan mayores implicaciones a la salud de la población.

Seguidamente, se puede observar que el grupo terapéutico que ocasiona mayores reacciones adversas a medicamentos, según la información obtenida, es el de los antiinflamatorios no esteroideos, donde se incluye el diclofenaco.

Dicho análisis ayudará a mantener en observación e indagar más aquellos medicamentos que están presentes en el laboratorio, y que pertenecen a esta clasificación de medicamentos, debido a que son medicamentos de alta comercialización y de consumo por parte de la población en general.

Finalmente, el conocimiento general de las reacciones adversas a medicamentos ayudaría, no solamente a revisar cada principio activo en Laboratorios Compañía Farmacéutica, sino también al conocimiento de los principios activos que están causando reacciones adversas a nivel del territorio nacional y mundial.

4.2. Recomendaciones

1. Se recomienda hacer una revisión periódica de los medicamentos presentes en el laboratorio, para así conocer de manera oportuna la presencia de reacciones adversas.
2. Se recomienda oficializar los procedimientos y formatos propuestos para el registro de datos de reacciones adversas a medicamentos.
3. Se recomienda colocar a personal especializado en el departamento de farmacovigilancia, ya que es un área de suma importancia para el desarrollo de futuros productos.
4. Se recomienda realizar periódicamente capacitaciones sobre Farmacovigilancia, para todo el personal que se encuentra relacionado directamente con la fabricación de medicamentos.
5. Se recomienda la compra de bases donde exista una mayor gama de revistas, para poder realizar una mayor búsqueda, por medio de revisiones bibliográficas.
6. Se recomienda actualizar la monografía y la etiqueta de los PA que están asociados a las reacciones adversas a medicamentos, encontradas.

CAPÍTULO V- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5.1. Referencias

1. Toro L, Agudelo P, Jiménez D, Casas D, Muñoz M. Programa de farmacovigilancia para identificar las alertas que se presenten en los medicamentos entregados en la Droguería Totus Tuus del Municipio de San Rafael [Tesis de Diplomado Farmacovigilancia]. Medellín, Colombia: Universidad Nacional Abierta y a Distancia; 2023.
2. Doan T, Lievano F, Bhattacharya M, Scarazzini L, Renz C. Farmacovigilancia. Un enfoque práctico. 1a ed. España: Elsevier; 2020.
3. Melesio E, Ruiz L, Ferneida M, Oviedo O, Messa Y. Generalidades de Farmacovigilancia [Tesis de Diplomado Farmacovigilancia]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional Abierta y a Distancia; 2021.
4. Compañía Farmacéutica S.A. [Internet]. San José: COFASA; 2024 [citado el 22 de junio del 2024]. Disponible en: <https://www.cofasa.com/cofasa/index.php>
5. Brandariz D, Ferreiro M, Suanzes J, Margusino L, Gómez M, Fandiño JM. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias y factores de riesgo de hospitalización. Farm Hosp [Internet] 2023 [citado el 08 de febrero de 2024] 47(1): T20-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2022.12.007>
6. Jara L. Observatorio económico social UNR [Internet]. Rosario, Argentina: UNR; 2019 [citado el 06 de abril de 2024]. Industria Farmacéutica [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://observatorio.unr.edu.ar/industria-farmaceutica/>
7. Cruma [Internet]. Barcelona, España: Cruma; 2024 [citado el 06 de abril de 2024]. Cómo es el funcionamiento de un laboratorio farmacéutico: innovación y seguridad

- [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://cruma.es/como-es-el-funcionamiento-de-un-laboratorio-farmaceutico/>
8. Colegio de Farmaceutics de Barcelona [Internet]. Barcelona, España: CFB; 2019 [citado el 06 de abril de 2024]. ¿Qué es un medicamento? [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.farmaceuticonline.com/es/medicamento-que-es/>
 9. Castro V, Balderas F, Zuñiga O. Estudio descriptivo transversal de los grupos terapéuticos más prescritos en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, México. Rev. Colomb. Cinc. Quim. Farm [Internet]. 2021 [citado el 22 de junio del 2024]; 50(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182021000100186
 10. Química.es [Internet]. España: Química.es; 2019 [citado el 22 de junio del 2024]. Principio activo [1 pantalla aprox]. Disponible en: https://www.quimica.es/enciclopedia/Principio_activo.html#google_vignette
 11. Comité de ética de la investigación con medicamentos de las Illes Balears [Internet]. España: CEIm-IB; 2020 [citado el 06 de abril de 2024]. Estudios posautorización (EPA) [1 pantalla aprox]. Disponible en: https://www.caib.es/sites/comiteetic/es/definicion_y_normativa-86898/
 12. Rivera J. Relación entre conocimientos y actitudes sobre Farmacovigilancia en los químicos farmacéuticos de boticas Felicidad. Piura 2022 [Tesis de Licenciatura Químico Farmacéutico]. Piura, Perú: Universidad San Pedro; 2022.
 13. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020 [citado el 06 de abril de 2024]; 154(5): 178-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>

14. Organización Panamericana de la Salud, Control de calidad de medicinas [Internet]. Paho.org. Washington, D. C: OPS; 2024 [citado el 06 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
15. Noti-FACEDRA [Internet]. Centroamérica y República Dominicana: Secretaría Ejecutiva COMISCA; 2024 [citado el 06 de abril de 2024]. Disponible en: <https://notificacentroamerica.net/n/Pages/mapa.aspx#no-back-button>
16. Calderón N. Farmacovigilancia: implicación del profesional de enfermería. [Licenciatura Químico Farmacéutico]. Santander, España: Universidad de Cantabria; 2020.
17. Murcia Salud [Internet]. Murcia, España: Región de Murcia; 2024 [citado el 06 de abril de 2024]. Notificación online de reacciones adversas a medicamentos [2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/web/servicio-de-ordenacion-y-atencion-farmaceutica/notificacion-de-reacciones-adversas>
18. Paessler [Internet]. Nuremberg, Alemania: Paessler the monitoring experts; 2024 [citado el 06 de abril de 2024]. IT Explained: bases de datos. Disponible en: <https://www.paessler.com/es/it-explained/database>
19. Enciclopedia Significados [Internet]. 2022; Portugal: Enciclopedia Significados [citado el 22 de junio del 2024]. Qué es la literatura [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.significados.com/literatura/>
20. Parreño Á. Metodología de investigación en Salud [Internet]. Edu.ec. 2016 [citado el 06 de abril de 2024]. Disponible en: <http://cimogsys.esPOCH.edu.ec/direccion-publicaciones/public/docs/books/20190917224845metodolog%C3%ADa%20de%20la%20investigaci%C3%B3n%20en%20salud-comprimido.pdf>

21. Carabaño I. El jarabe calmante de la Sra. Winslow. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2023 [citado el 28 de mayo de 2024]; 25(100): 435. Disponible en: <https://pap.es/articulo/14010/el-jarabe-calmante-de-la-sra-winslow-autor-desconocido-1887>
22. García D, Martínez L, Castellanos A, Céspedes M, León L. Utilidad estadística de los estudios de farmacovigilancia para evaluar reacciones adversas a medicamentos. Multimed [Internet]. 2023 [citado el 22 de junio de 2024]; 27(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-48182023000100008&script=sci_arttext
23. Ambit [Internet]. Barcelona, España: Ambit; 2021 [citado el 22 de junio de 2024].
¿Qué es la FDA y cuáles son sus funciones? [2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.ambit-bst.com/blog/qu%C3%A9-es-la-fda-y-cu%C3%A1les-son-sus-funciones>
24. Rivera A, Espinoza A. Usos, contexto regulatorio y ético de la talidomida en Costa Rica. Acta Med. Costarric [Internet]. 2019 [citado el 22 de junio de 2024]; 61(2). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000200073
25. Palacios E. La catástrofe de la talidomida y su importancia en la seguridad de los medicamentos. Av enferm [Internet]. 2021 [citado el 22 de junio de 2024]; 39(2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-45002021000200155
26. Collantes L. Cinfasalud [Internet]. Pamplona, España: Cinfasalud; 2020 [citado el 22 de junio de 2024].
Farmacovigilancia [2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://cinfasalud.cinfa.com/p/farmacovigilancia/>

27. Montoya M, Flores F. La farmacovigilancia como estrategia de calidad en áreas de rehabilitación. Med Fis Rehab [Internet]. 2022 [citado el 22 de junio de 2024]; 34(1- 4): 20-26. Disponible en: DOI: 10.35366/108637
28. Maza J, Aguilar L, Mendoza J. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Rev. Sanid. Mil. [Internet]. 2019 [citado el 22 de junio de 2024]; 72(1). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047
29. Pan American Health Organization. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. PAOH; 2023.
30. Sistema Costarricense de Información Jurídica. Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. 2a ed. San José, Costa Rica: PGR; 2009.
31. Rojas R. Buenas prácticas de Farmacovigilancia. 1a ed. México: Taller Nacional de FV; 2019.
32. Sistema Costarricense de Información Jurídica. Reglamento de buenas prácticas de Farmacovigilancia. 1a ed. San José, Costa Rica: PGR; 2016.
33. Tylenol [Internet]. EE. UU.: Tylenol; 2021 [citado el 10 de junio de 2024]. ¿Para qué sirve el acetaminofén? [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://espanol.tylenol.com/safety-dosing/usage/what-is-acetaminophen>
34. Alertas Sanitarias Ministerio de Salud [Internet]. San José, Costa Rica: MS; 2023 [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/#>
35. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. Pamplona, España: CUN; 2021 [citado el 10 de junio de 2024]. Codeína [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/codeina>

36. Chumpitaz V, Sánchez J, Chávez L, Castro Y, Rodríguez F, Franco C. Efecto analgésico de la asociación de diclofenaco y vitaminas B 1, B 6 y B 12 en cirugía de tercer molar. Rev Esp Cirug [Internet]. 2020 [citado el 22 de junio del 2024]; 41(2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582019000200005
-
37. Mayo Clinic [Internet]. EEUU: Mayo Clinic; 2023 [citado el 22 de junio del 2024]. Consumo excesivo de medicamentos para el dolor de cabeza [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/medication-overuse-headache/symptoms-causes/syc-20377083>
38. Vademecum [Internet]. Ecuador: Vademecum; 2021 [citado el 22 de junio del 2024]. Tiocolchicósido [3 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/ecuador/medicamento/26013115/tiocolsid-comprimido-recubierto-4-mg>
39. Costa F. Tua Saúde [Internet]. Brazil: Flávia Costa; 2023 [citado 10 de junio de 2024]. Hidroxizina: para qué sirve, dosis y efectos secundarios [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.tuasaude.com/es/hidroxizina>
40. Asociación Española de Pediatría [Internet]. España: AEP; 2020 [citado el 22 de junio del 2024]. Ambroxol [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ambroxol>
41. Pinheiro P. MD. Saúde [Internet]. Brazil: Pedro Pinheiro; 2022 [citado el 11 de junio de 2024]. Ciprofloxacino: qué es, para qué sirve y dosis [2 pantallas aprox]. Disponible en: https://www.mdsaude.com/es/prospecto/ciprofloxacina/#google_vignette







42. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. Pamplona, España: CUN; 2020 [citado el 12 de junio de 2024]. Levofloxacin [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/levofloxacin>
43. Asociación Española de Pediatría [Internet]. España: AEP; 2021 [citado el 22 de junio del 2024]. Amoxicilina [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/amoxicilina>
44. SciELO [Internet]. Brazil: Rua Dr Diogo de Faria; 2023 [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://scielo.org/es/>
45. Asociación Española de Pediatría [Internet]. España: AEP; 2022 [citado el 22 de junio del 2024]. Dexametasona [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/dexametasona>
46. PubMed/Medline [Internet]. Maryland, EEUU; 2022 [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
47. Quesada S. Vademécum Latino MPF. 13a ed. 2023. Disponible en:

CAPÍTULO VI- ANEXOS

6.1. Anexos

6.1.1. Anexo I. Bitácora crónica semanal

Tabla 6. Bitácora crónica semanal

| Semana | Descripción breve de actividades semanales (aspectos objetivos) | Su reflexión acerca de las actividades semanales (aspectos subjetivos) | Firma del tutor |
|--------|---|--|---|
| 1 | Autocapacitación de normas y procedimientos relacionados con Control de Calidad. | Realicé una capacitación sobredistintas normas de la empresa. Además, realicé una autocapacitación en el área respectiva. |  <p>Firmado digitalmente por OLGA ELENA CARRANZA CHACON (FIRMA) Fecha: 2024.02.09 09:53:35 -06'00'</p> |
| 2 | Realización y actualización de procedimientos e instructivos de Control de Calidad. | Elaboré y actualicé instructivos y registros de datos. |  <p>Firmado digitalmente por OLGA ELENA CARRANZA CHACON (FIRMA) Fecha: 2024.02.09 09:54:00 -06'00'</p> |
| 3 | Capacitación sobre Farmacovigilancia. | Fui capacitado y recibí una indicación referente a la farmacovigilancia. |  <p>Firmado digitalmente por OLGA ELENA CARRANZA CHACON (FIRMA) Fecha: 2024.02.09 09:54:30 -06'00'</p> |
| 4 | Elaboración de base de datos para registro de reacciones adversas a medicamentos. | Inicié con la elaboración de una base de datos para la empresa, la cual nos permite registrar los datos en relación con las reacciones adversas de medicamentos de uso humano. |  <p>Firmado digitalmente por OLGA ELENA CARRANZA CHACON (FIRMA) Fecha: 2024.02.09 09:54:57 -06'00'</p> |
| 5 | Registro y revisión en revistas y páginas web sobre reacciones adversas a medicamentos. | Se realizó una revisión de revistas y artículos, para así poder registrar datos en referencia a reacciones adversas. |  <p>Firmado digitalmente por OLGA ELENA CARRANZA CHACON (FIRMA) Fecha: 2024.02.09 09:55:21 -06'00'</p> |
| 6 | Registro y revisión, en revistas y páginas web, sobre reacciones adversas a medicamentos. | Se continúa con el registro de datos en la base de Farmacovigilancia. Se revisaron revistas nacionales como: *Revista Médica Sinergia *Acta Médica |  |

| | | | |
|----|--|--|------------|
| | | Costarricense *Revista Costarricense de Cardiología | |
| 7 | Registro y revisión en revistas y páginas web, sobre reacciones adversas a medicamentos. | Se continúa con el registro de datos en la base de Farmacovigilancia. Se revisaron revistas nacionales como lo son: *Revista Médica UCR *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD *Crónicas científicas *Revista Ciencia y Salud | O. Carmona |
| 8 | Registro y revisión, en revistas y páginas web, sobre reacciones adversas a medicamentos. | Se continúa con el registro de datos en la base de Farmacovigilancia. Se revisan sitios oficiales como lo son: *PubMed/Medline *SciELO *Latindex *Alertas Sanitarias Ministerio de Salud | O. Carmona |
| 9 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas de los medicamentos de interés para el laboratorio. | Inicié con la documentación en físico de cada una de las alertas de reacciones adversas medicamentosas, con el fin de dejar en papel dicha información. Para ello tuve que organizar cada formato de registro e imprimirlo (10.000 hojas). | O. Carmona |
| 10 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas de los medicamentos de interés para el laboratorio. | Se organizó cada medicamento con sus respectivas hojas (siete revistas nacionales y cuatro sitios internacionales), para que así fuese más fácil ir llenando cada documento. | O. Carmona |
| 11 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas | Continuando con el registro de los medicamentos, pude documentar los siguientes: | O. Carmona |

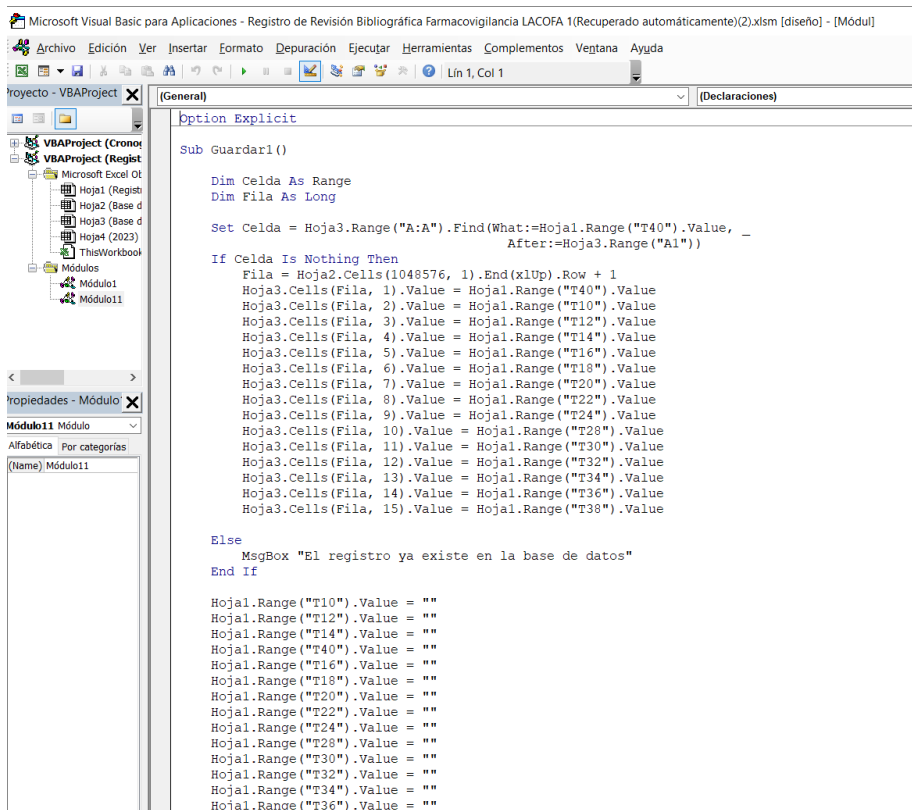
| | | | |
|----|---|--|------------|
| | de reacción adversas de los medicamentos de interés para el laboratorio. | *Acetaminofén 500mg *Acetato de medroxiprogesterona *Acetaminofén con codeína *Acido salicílico *Aciclovir crema 5% | |
| 12 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas de los medicamentos de interés para el laboratorio. | Continué el registro de los medicamentos, donde pude documentar: *Aciclovir labial *Aeroviant jarabe *Aeroviant tabletas *Albendazol 200mg *Albendazol 400mg | O. Carreño |
| 13 | Continuación de la documentación manual y registro de cada uno de los medicamentos, para que queden en formato físico. | Se continúa con la documentación de los medicamentos de la compañía, donde pude documentar: *Geniofen 300mg supositorios *Atorvastatina 40mg *Oximetazolina *Azitromat *Betaclor crema | O. Carreño |
| 14 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas, encontradas en revistas nacionales y parte de las revistas internacionales, de los medicamentos de interés para el laboratorio. | Continuando con el registro de los medicamentos, pude documentar parte de los siguientes fármacos: *Betahistina 24mg comprimidos *Bromotil 40mg tabletas *Calamina Loción *Callicida Lacofa *CalmaDerm Loción | OCC |
| 15 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas, encontradas en revistas nacionales y parte de las revistas internacionales, de los | Continuando con el registro de los medicamentos, pude documentar parte de los siguientes fármacos: *Cefixima 400mg cápsulas *Ceftriax 1g solución inyectable | OCC |

| | | | |
|-----------|---|--|-----|
| | medicamentos de interés para el laboratorio. | *Ciprolac 500mg tabletas recubiertas *Crema antialérgica Lacofa *Dexametasona solución inyectable | |
| 16 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas, encontradas en revistas nacionales y parte de las revistas internacionales, de los medicamentos de interés para el laboratorio. | Continuando con el registro de los medicamentos, puede documentar parte de los siguientes fármacos: *Diclofenaco 50mg *Dimenhidrinato 100mg supositorios * Dimenhidrinato 25mg supositorios *Dimeticona Gel Lacofa *Dolo-Neurofin solución inyectable | OCC |
| 17 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas, encontradas en revistas nacionales y parte de las revistas internacionales, de los medicamentos de interés para el laboratorio. | Continuando con el registro de los medicamentos, puede documentar parte de los siguientes fármacos: *Dolocoxib 200mg *Doloflex 25mg tabletas recubiertas *Doloflex 25mg/10mL solución oral *Electro-Dex *ERO PLUS 100mg tabletas | OCC |
| 18 | Registro manual y documentación en físico de las alertas sanitarias y alertas de reacción adversas, encontradas en revistas nacionales y parte de las revistas internacionales, de los medicamentos de interés para el laboratorio. | Continuando con el registro de los medicamentos, puede documentar parte de los siguientes fármacos: * ERO PLUS 50mg tabletas *ESOMEPE 40mg cápsulas *Etoricoxib 120mg tabletas recubiertas *Fuconaps Fluconazol 200mg cápsulas *Gex Día polvo | OCC |

| | | | |
|----|---|---|-----|
| 19 | Se procedió a ordenar cada uno de los documentos de registro en fundas, con el fin de mantener el orden en cada revisión de revistas. | Ordené cada una de la documentación (en fundas y por colores) que se ha llenado hasta el momento, referente a reacciones adversas. | OCC |
| 20 | Se organizaron los AMPO, con cada uno de los documentos registrados hasta el momento. | Realicé y organicé cada AMPO, de manera que sea fácil encontrar y mantener cada PA de existencia en la compañía. | OCC |
| 21 | En esta semana se procedió a realizar el ultimo avance del TFG. | Se logró completar el avance, donde eran solicitados los siguientes puntos: <ul style="list-style-type: none"> • Logros y recomendaciones • Anexos | OCC |

6.1.2. Creación base de datos (Programación)

Figura 16. Creación de base de datos programación de Visual Basic



```
Microsoft Visual Basic para Aplicaciones - Registro de Revisión Bibliográfica Farmacovigilancia LACOFA 1(Recuperado automáticamente)(2).xism [diseño] - [Módulo]
Archivo Edición Ver Insertar Formato Depuración Ejecutar Herramientas Complementos Ventana Ayuda
proyecto - VBAProject (General) (Declaraciones)
Option Explicit
Sub Guardar1()
    Dim Celda As Range
    Dim Fila As Long

    Set Celda = Hoja3.Range("A:A").Find(What:=Hoja1.Range("T40").Value, _
        After:=Hoja3.Range("A1"))


    If Celda Is Nothing Then
        Fila = Hoja2.Cells(1048576, 1).End(xlUp).Row + 1
        Hoja3.Cells(Fila, 1).Value = Hoja1.Range("T40").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 2).Value = Hoja1.Range("T10").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 3).Value = Hoja1.Range("T12").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 4).Value = Hoja1.Range("T14").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 5).Value = Hoja1.Range("T16").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 6).Value = Hoja1.Range("T18").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 7).Value = Hoja1.Range("T20").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 8).Value = Hoja1.Range("T22").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 9).Value = Hoja1.Range("T24").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 10).Value = Hoja1.Range("T28").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 11).Value = Hoja1.Range("T30").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 12).Value = Hoja1.Range("T32").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 13).Value = Hoja1.Range("T34").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 14).Value = Hoja1.Range("T36").Value
        Hoja3.Cells(Fila, 15).Value = Hoja1.Range("T38").Value
    Else
        MsgBox "El registro ya existe en la base de datos"
    End If

    Hoja1.Range("T10").Value = ""
    Hoja1.Range("T12").Value = ""
    Hoja1.Range("T14").Value = ""
    Hoja1.Range("T40").Value = ""
    Hoja1.Range("T16").Value = ""
    Hoja1.Range("T18").Value = ""
    Hoja1.Range("T20").Value = ""
    Hoja1.Range("T22").Value = ""
    Hoja1.Range("T24").Value = ""
    Hoja1.Range("T28").Value = ""
    Hoja1.Range("T30").Value = ""
    Hoja1.Range("T32").Value = ""
    Hoja1.Range("T34").Value = ""
    Hoja1.Range("T36").Value = ""
    Hoja1.Range("T38").Value = ""
End Sub
```

Fuente: Elaboración propia.

6.1.3. Creación base de datos (Código según sistema corporal)

Figura 17. Creación base de datos; Código según grupo corporal



| Código según sistema corporal | |
|-------------------------------|---|
| Sistema Cardiovascular | A |
| Sistema Gastrointestinal | B |
| Sistema Endocrino | C |
| Sistema Inmunológico | D |
| Sistema Nervioso | E |
| Sistema Respiratorio | F |
| Sistema Urinario | G |
| Infecciones y Parasitismo | H |
| Inflamación | J |
| Dermatología | K |
| Metabolismo y nutrición | M |
| Ginecológicos | N |
| Oftalmológicos | P |
| Óticos | Q |
| Anticuerpos monoclonales | R |

Fuente: Elaboración propia.

6.1.4. Creación base de datos (Checklist revistas nacionales e internacionales)

Figura 18. Creación de base de datos checklist

| Revistas Nacionales e Internacionales | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------|
| Nombre de la revista | Link de la revista | Frecuencia de la revista |
| PubMed/Medline | ps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ | Semestral |
| Scielo | https://www.scielo.org/es/ | Semestral |
| Latindex | ps://www.latindex.org/latindex/ | Semestral |
| Boletín de Sanitarias Ministerio de S | Biblioteca-de-archivos-left/do | Mensual |
| Revista Médica Sinergia | istamedicasinergia.com/index | Mensual |
| Acta Médica Costarricense | ica.medicos.sa.cr/index.php | Trimestral |
| Revista Costarricense de Cardiología | https://revcostcardio.com/ | Semestral |
| Revista Médica de la UCR | www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/11362/10000 | Semestral |
| Revista Clínica Escuela de Medicina | medic.ucr.ac.cr/revista-clinica | Trimestral |
| Crónicas Científica-HCB | http://www.cronicascientificas.com/ | Cuatrimestral |
| Revista Ciencia y Salud | ociaysalud.ac.cr/ojs/index.p | Trimestral |

Fuente: Elaboración propia.