



# MANUAL DE FARMACOVIGILANCIA







# MANUAL DE FARMACOVIGILANCIA

## Autores

*CARLOS ENRIQUE MALDONADO, M.D., M.Sc Farmacología*  
Director Médico Bayer S.A. Colombia  
Docente Universidad Nacional de Colombia

*JUAN CARLOS BERBESSI, M.D.*  
Director Médico GlaxoSmithKline

*MAURICIO CHAVES, MD. Especialista en Epidemiología*  
Director de Investigación Méderi

*JEFFERSON BUENDÍA M.D., M.Sc Farmacología*  
Especialista en Epidemiología

*Miembros de la Comisión de Farmacovigilancia de AVANZAR*

Asociación para el Avance  
de la Investigación Clínica en Colombia

**AVANZAR▶**





## **MANUAL DE FARMACOVIGILANCIA**

ISBN: 978-958-57016-0-1

### Autores

*CARLOS ENRIQUE MALDONADO*, M.D., M.Sc Farmacología  
Director Médico Bayer S.A. Colombia  
Docente Universidad Nacional de Colombia

*JUAN CARLOS BERBESSI*, M.D.  
Director Médico GlaxoSmithKline

*MAURICIO CHAVES*, MD. Especialista en Epidemiología  
Director de Investigación Méderi

*JEFFERSON BUENDÍA* M.D., M.Sc Farmacología  
Especialista en Epidemiología

*Miembros de la Comisión de Farmacovigilancia de AVANZAR*

© Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia,  
AVANZAR, 2011  
Carrera 27 B No. 70- 56, Celular: 3105806714  
Bogotá, Colombia.

### *Producción, diseño y diagramación:*

Mavarac Ltda., Calle 71 No. 69 A-25  
PBX: 5405573 Fax: 6307867  
E-mail: mavarac@gmail.com

2ª edición. 2011  
Esta edición consta de 1.000 ejemplares.





**AVANZAR▶**  
Asociación para el Avance  
de la Investigación Clínica en Colombia

**JUNTA DIRECTIVA 2010-2012**

HUMBERTO REYNALES L.  
Presidente

YOLANDA ALARCÓN  
Vicepresidente

SANDRA IBAGÓN  
Secretaria

GIOVANNY MONTOYA  
Tesorero

VOCALÉS:  
Mauricio Chaves  
Carlos Maldonado  
Diana Valencia  
Yalil Bracho  
Beatríz Jara







# Contenido

<b>Presentación .....</b>	<b>13</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>15</b>
<b>La razón de ser de la farmacovigilancia.....</b>	<b>19</b>
La clave de la farmacovigilancia: el reporte .....	22
<b>1. GENERALIDADES .....</b>	<b>23</b>
1.1 Definiciones.....	23
<b>2. LAS REACCIONES ADVERSAS .....</b>	<b>33</b>
2.1 ¿Qué tan frecuentes son las reacciones adversas?....	33
2.2 ¿Cuánto le cuestan al sistema de salud las reacciones adversas? .....	34
2.3 ¿Cómo se clasifican las reacciones adversas? .....	35
<b>3. LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM) .....</b>	<b>37</b>
3.1 Cómo se clasifican los problemas relacionados con medicamentos.....	37
<b>4. INFORMACIÓN RELACIONADA CON LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Y MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA .....</b>	<b>41</b>
4.1 ¿Cómo detectamos las reacciones adversas o PRM?	42
4.2 Reporte voluntario o espontáneo de eventos adversos.....	43
4.2.1 Vigilancia activa .....	45
4.2.2 ¿Qué se debe reportar?.....	46





4.2.3	¿Quién puede reportar?.....	47
4.2.4	¿Qué información tiene el reporte y cómo se notifica?.....	47
4.2.5	¿Cómo se analiza la información que se reporta?.....	50
4.2.6	¿Cómo se reporta el análisis final de causalidad? .....	55
4.2.7	¿Qué ocurre después de aplicar el algoritmo?.....	57
4.3	Publicación de casos y series de casos .....	59
<b>5.</b>	<b>DETECCIÓN DE SEÑALES Y DETERMINACIÓN DE CAUSALIDAD</b>	<b>61</b>
5.1	Detección de la señal .....	62
5.2	Cuando un par evento adverso es una señal.....	62
5.2.1	Plausibilidad farmacológica .....	63
5.2.2	Efecto de clase .....	64
5.2.3	Minería de datos .....	65
5.3	Métodos para la comprobación de hipótesis una vez se genera una señal en farmacovigilancia .....	66
5.3.1	Estudios clínicos controlados de ampliación o comprobación.....	67
5.3.2	Estudios de casos y donroles .....	68
5.3.3	Estudios de cohortes.....	69
<b>6.</b>	<b>LA SEGUNDA OLA DE LA FARMACOVIGILANCIA ¿SE PUEDEN PREVENIR LAS REACCIONES ADVERSAS Y PRM? .....</b>	<b>71</b>
6.1	¿Que intervenciones se pueden realizar para prevenir las RAMs y PRM?.....	75
<b>7.</b>	<b>FARMACOVIGILANCIA DESDE LOS PRESTADORES DE SERVICIOS DE SALUD .....</b>	<b>77</b>
7.1	Importancia de la farmacovigilancia en el día a día de la atención médica .....	77
7.2	Organización del sistema de farmacovigilancia desde los prestadores de servicios de salud: Centros de Farmacovigilancia .....	80





7.2.1 El porqué de los centros de farmacovigilancia..	80
7.2.2 ¿A quién se delega el manejo del programa de farmacovigilancia en una institución? .....	83
7.2.3 ¿Cómo crear el programa de farmacovigilancia? .....	84

## **8. VIGILANCIA DE LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS**

### **(TECNOVIGILANCIA)..... 87**

8.1 Definiciones en tecnovigilancia .....	89
8.2 Reporte en tecnovigilancia.....	91
8.3 Preguntas frecuentes sobre el reporte de eventos e incidentes adversos .....	92
8.3.1 ¿Qué es el reporte de eventos e incidentes adversos a dispositivos médicos?.....	92
8.3.2 ¿Cuál es el objetivo de reportar?.....	92
8.3.3 ¿Quién debe hacer el reporte?.....	93
8.3.4 ¿Qué tipos de reportes existen? .....	93
8.3.5 ¿Qué eventos e incidentes se deben reportar? .	94
8.3.6 ¿La información reportada está sujeta a algún nivel de confidencialidad? .....	99
8.3.7 ¿A quiénes se debe enviar el reporte? .....	99
8.3.8 ¿Cómo reportar eventos e incidentes adversos a dispositivos médicos? .....	99

## **9. LOS CENTROS DE FARMACOVIGILANCIA ..... 101**

9.1 ¿Qué es un centro de farmacovigilancia? .....	101
9.2 ¿Dónde crear un centro de farmacovigilancia? .....	101
9.3 ¿Cómo es el día a día de un centro de farmacovigilancia? .....	101
9.4 Preguntas más frecuentes que llegan a los centros de farmacovigilancia y sus respuestas.....	102

## **10. FARMACOVIGILANCIA EN MEDICAMENTOS**

### **BIOTECNOLÓGICOS ..... 105**





**11. NORMATIVIDAD COLOMBIANA RESPECTO A LA**

<b>FÁRMACOVIGILANCIA .....</b>	<b>109</b>
11.1 Ley 9 de 1979 .....	109
11.2 Ley 100 de 1993 .....	109
11.3 Decreto 1290 de 1994.....	110
11.4 Decreto 677 de 1995 .....	110
11.5 Decreto 2309 de 2002 .....	110
11.6 Resolución 1439 de 2002 .....	110
11.7 Resolución 2004009455 de 2004 .....	111
11.8 Decreto 2200 - Junio 28 de 2005.....	111
11.9 Resolución 1403 - Mayo 14 de 2007 .....	111
11.10 Resolución 2010020508 - Julio 14 de 2010.....	112





*Agradecimiento especial a la  
Asociación de Laboratorios Farmacéuticos  
de Investigación y Desarrollo AFIDRO,  
Magda Jimena Santa Q.F,  
y Giovanni Alberto Montoya, M.D. M.Sc,  
por su contribución con esta publicación.*







# Presentación

Me complace en nombre de la Asociación para el avance de la investigación clínica en Colombia - AVANZAR, presentar este valioso documento titulado: **Manual de Farmacovigilancia**, en el cual han participado un grupo de personas no solo con mucha experiencia en el tema, sino también comprometidos desde sus diferentes posiciones y responsabilidades, en la implementación juiciosa de las normas que rigen la vigilancia del uso de medicamentos en Colombia.

La farmacovigilancia ha evolucionado de manera importante en los últimos años, gracias a la posición decidida por las compañías farmacéuticas y las agencias regulatorias que han acogido los lineamientos internacionales sobre el tema, con el fin de elevar el estándar y ser más eficientes en el reporte y seguimiento de los eventos adversos que ocurren con los medicamentos, siempre para beneficio y la seguridad de los pacientes.

AVANZAR tiene entre sus objetivos el promover la farmacovigilancia en Colombia y apoyar las iniciativas que estén encaminadas en esta dirección. Y es por esto que comprometidos con el adecuado desarrollo de la investigación clínica, de la cual la farmacovigilancia es parte fundamental, ofrecemos a los profesionales interesados en este campo, este manual que sin duda ayudará en el entrenamiento y la comprensión de esta disciplina.

Seguiremos apoyando iniciativas que como ésta nos benefician a todos.

*HUMBERTO REYNALES L. MD PhD*  
Presidente de AVANZAR







# Introducción

Un medicamento original es el resultado de un largo proceso de investigación y desarrollo que demanda entre diez y doce años de trabajo y la inversión de grandes recursos económicos, humanos y tecnológicos. Esperamos que los medicamentos sean eficaces, pero ¿cuál es su perfil de seguridad? ¿Están asociados a reacciones adversas?, y de producirse, ¿de qué tipo y cuál es el grado de severidad? ¿Es posible que estas puedan ser peores que la enfermedad a la que se está dando tratamiento? Estas preguntas son de trascendental importancia para los profesionales de la salud, los pacientes, la casa farmacéutica fabricante y las autoridades sanitarias que tienen la responsabilidad compartida de seguir de cerca el desempeño del medicamento y evaluar permanentemente la información que se sometió a consideración y con la cual se obtuvo el registro para la comercialización del medicamento. Recordemos que los medicamentos son herramientas terapéuticas efectivas, con un balance riesgo-beneficio favorable en el momento de obtener su aprobación, pero debe quedar claro que este perfil no es definitivo e inamovible y que ningún producto está eximido de la aparición de efectos o reacciones adversas nuevas, o de cambios en la frecuencia o la severidad de estas características.

La investigación de un medicamento innovador no termina cuando es comercializado. Resulta importante entender que la evaluación de la seguridad del mismo, realizada mediante estudios clínicos, métodos epidemiológicos y sistemas de notifi-

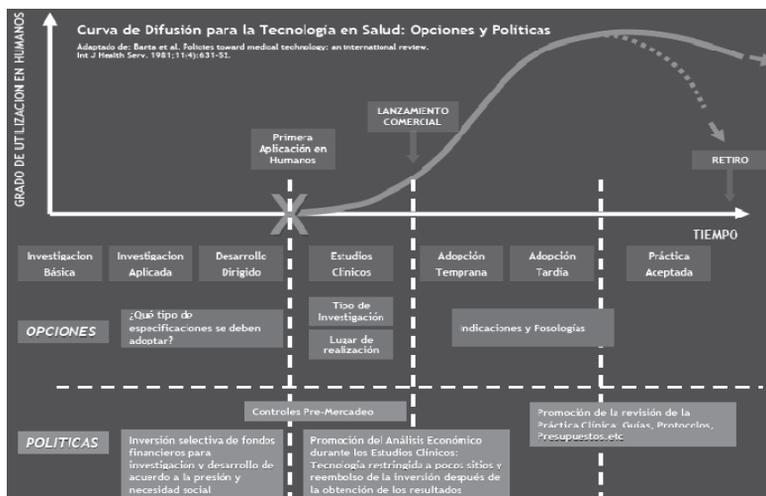




cación espontánea o reporte voluntario de eventos adversos, es un proceso continuo en el transcurso de la vida del producto. Todo medicamento comercializado en el país debe ser objeto de seguimiento y control mediante un programa de farmacovigilancia que asegure el registro, la evaluación de datos de seguridad durante todo el ciclo de vida y las correspondientes medidas de gestión de riesgo.

Los estudios clínicos para la aprobación y registro de un medicamento nuevo no finalizan necesariamente en este punto, y en algunas ocasiones es necesario implementar un completo programa de estudios para resolver preguntas específicas que surgen durante la etapa de comercialización del medicamento, conocidos como estudios de Fase IV; este tipo de análisis dentro del marco regulatorio se diseñan específicamente para hacer seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento en la práctica clínica habitual y en algunos casos generan la posibilidad de fundamentar la búsqueda de ampliación de indicaciones, dosificaciones, nuevas presentaciones, aspectos farmacoeconómicos o medir el impacto de las intervenciones en la calidad de vida de los pacientes entre otros. Dichos estudios se realizan con la finalidad de esclarecer, confirmar o descartar potenciales hallazgos relacionados con la seguridad de los medicamentos que se encuentran comercializados y ofrecen a los médicos la oportunidad de ampliar el conocimiento sobre el nuevo medicamento y compararlo frente a las demás alternativas terapéuticas disponibles. Su implementación incrementa la experiencia clínica global con el nuevo medicamento y lleva usualmente a la identificación de problemas no detectados con anterioridad. Dentro de la política de regulación de productos farmacéuticos, la farmacovigilancia es indispensable y necesaria durante la vida del medicamento ya que sería imposible detectar solo con los estudios clínicos de la fase no clínica y clínica de investigación (0, I, II y III) la totalidad de las reacciones adversas atribuibles al medicamento (ver figura 1).





**Figura 1.** Relación entre las fases de desarrollo del medicamento y las políticas en salud.

En consecuencia, el estudio de la seguridad de un fármaco posterior a la obtención del registro debe basarse en métodos sólidos y validados de investigación. El principal ha sido el método de reporte espontáneo, considerado como la piedra angular de la monitorización de la seguridad de los medicamentos después de su comercialización. Este método permite mantener una base de datos dinámica sobre la seguridad de los medicamentos comercializados y mediante su análisis calificado posibilita ampliar la información sobre reacciones adversas no conocidas. Desde el retiro de la Talidomida en 1961 y hasta finales del año 2000, se han excluido aproximadamente 150 medicamentos del mercado por motivos relacionados con su seguridad. Así mismo se han podido orientar políticas de uso racional de medicamentos y guías de manejo clínico que optimizan los recursos en salud con el ánimo de beneficiar a la población en general.

Entendemos que en farmacovigilancia el compromiso es de todos. De la industria farmacéutica, pues es la que fabrica



y dispensa los medicamentos y en general posee sus propios programas de control alrededor del mundo. De los profesionales de la salud, pues son ellos quienes con su conocimiento y prescripción avalan su uso en los pacientes o usuarios ya que son estos los que van a experimentar los efectos benéficos o no desencadenados por el suministro de un medicamento; y finalmente, y no por ello menos importante, del Estado, las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios y la academia que tienen la responsabilidad de salvaguardar la salud de sus ciudadanos.

Por todo lo anterior, para AVANZAR, como sociedad científica, constituye un motivo de gran complacencia esta segunda versión del manual de farmacovigilancia que tiene la intención de dar a conocer, desde un punto de vista eminentemente práctico y con conceptos sencillos de asimilar, las definiciones, y los procesos y modelos que en el día a día se presentan en los aspectos del ejercicio de la farmacovigilancia.





# La razón de ser de la farmacovigilancia

Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y controlado medio en el que discurren los ensayos clínicos, para convertirse legalmente en un producto de uso regular dentro de la comunidad en general, de acuerdo con sus indicaciones y posologías aprobadas.

Durante los estudios clínicos de registro se sigue un método regulado y controlado por los lineamientos de la Guía Tripartita de Buena Práctica Clínica (BCP) para la investigación y desarrollo de medicamentos para el uso en humanos de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), las autoridades regulatorias locales y por los comités de ética independientes que permiten comprobar la eficacia y seguridad de los medicamentos con el fin de obtener el registro regulatorio. Sin embargo está claro que en esta primera fase de uso en humanos, la información que se recopila proviene del seguimiento de un determinado número de personas cuidadosamente seleccionadas que en el mejor de los escenarios podría llegar a ser en promedio de unos 5.000 a 10.000 sujetos.

Este punto es de la mayor relevancia si se tienen en cuenta casos en donde la incidencia de una reacción adversa puede llegar a ser rara o muy rara y esta podría pasar inadvertida por varios meses o años, hasta que se llegue a un número mínimo de sujetos que incremente la probabilidad de aparición del evento adverso. En otras palabras, si se tiene una situación en





donde una reacción adversa presenta una tasa de 1 caso por cada 10.000 individuos expuestos, se calcula por medio del indicador del Número Necesario a Tratar (NNTT, por sus siglas en inglés) que el número de expuestos necesario para observar a la aparición de por lo menos un primer caso es de al menos 30.000 personas<sup>1</sup>. Como consecuencia de este fenómeno se plantea como una medida fundamental dentro del ciclo de vida de los medicamentos, la vigilancia permanente y responsable de las cifras de eficacia y seguridad de los medicamentos bajo las condiciones reales durante toda la fase de comercialización. Este proceso, la farmacovigilancia, es muy valioso ya que por regla general siempre se necesitará más información sobre el uso del fármaco en subgrupos de población, en especial niños, mujeres embarazadas y ancianos, así como información sobre la eficacia y seguridad (toxicidad crónica) que ofrece un producto a largo plazo tras su utilización ininterrumpida, sobre todo cuando se combine con otros medicamentos y alimentos<sup>2</sup>.

Episodios como la tragedia de la Talidomida son experiencias lamentables que ponen de relieve la gran importancia de contar con sistemas eficaces de control de los medicamentos, ya que demuestran que un gran número de reacciones adversas, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta que hayan transcurrido varios años de uso posteriores a la comercialización de un medicamento.

Al encontrar en los párrafos anteriores que la recopilación de esos casos es de la mayor importancia, se debe comenzar a

<sup>1</sup> Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1994.

<sup>2</sup> World Health Organization. *Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action*. 2002.





pensar en las situaciones que en el día a día de la fase comercial de un medicamento se presentan con bastante regularidad. Es común que cuando un paciente manifiesta una situación clínica desfavorable durante el tratamiento de una patología específica y decide consultar al médico, el facultativo puede darse cuenta, en algunas ocasiones, que los síntomas se deben a una reacción adversa conocida del fármaco, o en caso contrario, es habitual tratar de consultar los textos de farmacología, el vademécum o al fabricante para buscar explicación a los síntomas desfavorables del paciente. En muchos casos, si el médico no encuentra nada que le confirme que está ante una reacción adversa conocida, generalmente valora la severidad de la queja y podría optar por una actitud de indiferencia, decidir continuar el tratamiento observando al paciente o cambiar el medicamento de inmediato, manejando en todos los casos la situación clínica adversa, pero lamentablemente y con mucha frecuencia los médicos y demás profesionales de la salud optan por omitir el reporte del hecho e informalmente podrían llegar a comentar el caso con sus colegas, lo mencionan en forma muy somera durante las visitas del representante de ventas o visitador médico, pero muy raras veces acuden a personas o comités especializados para estudiar el evento y es usual que se asuma simplemente enfrentar el caso mediante la toma de decisiones personales y subjetivas que concluyen en definir el suceso como una muy clara reacción adversa y en optar por no volver a prescribir el medicamento en cuestión.

Por otro lado en este manual se introduce el concepto de aquellas circunstancias en las cuales un paciente sufre una condición clínica desfavorable relacionada con el uso inapropiado del medicamento por cualquier eventualidad (condiciones de prescripción, entendimiento de la posología, problemas de acceso, etc.), conocido en la literatura médica como los Problemas Relacionados con el Uso de Medicamentos (PRUM).





### LA CLAVE DE LA FARMACOVIGILANCIA: EL REPORTE

El reporte de las situaciones anteriormente descritas, en donde no se tiene una fuente que confirme y dé respuesta a las manifestaciones referidas por los pacientes, es tan importante como el reporte de reacciones adversas conocidas y las situaciones asociadas a los PRUM. Todos aquellos que estén involucrados en este tipo de circunstancias, no deben abstenerse, por desconocimiento o temor, de generar el reporte de cualquier situación clínica desfavorable que conozcan ya que son el soporte fundamental de la farmacovigilancia.





# Generalidades

## 1

Uno de los mayores obstáculos en la farmacovigilancia es la falta de conocimiento profundo de los lineamientos y consideraciones básicas que se presentan en esta doctrina. Por esta situación se enumeran una serie de definiciones que pretenden establecer un primer acuerdo entre los autores de este manual y los interesados en el tema.

### 1.1 DEFINICIONES

**1.1.1 Medicamento (*Drug o Medicine*).** Preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos con sustancias auxiliares o sin ellas, presentado bajo forma farmacéutica, que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación, o rehabilitación de la enfermedad; los envases, rótulos y etiquetas forman parte integral del medicamento, por cuanto estos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

**1.1.2 Farmacovigilancia.** La ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos a medicamentos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos. El alcance de la farmacovigilancia no se limita a la notificación y estudio de reacciones adversas o problemas que tengan que ver con medicamentos, sino que también incluye medios de contraste, vacunas, productos biológicos, pruebas diagnósticas, cosmé-





ticos, productos fitoterapéuticos, plantas medicinales y abuso de fármacos<sup>3,4</sup>.

Los programas de farmacovigilancia se diseñaron para realizar el control y la evaluación de los datos de seguridad de los productos farmacéuticos durante todo su ciclo de vida y hasta el retiro de la comercialización con el fin de cumplir los siguientes objetivos:

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos (durante la fase de investigación y comercialización), así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- Mejorar la salud y seguridad públicas en lo relacionado con el uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad).
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

**1.1.3 Evento adverso a medicamentos (*Adverse Event*).** Es cualquier situación médica desfavorable, experimentada por un paciente o sujeto en investigación, que ocurre durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero que no nece-

<sup>3</sup> Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia, publicación del Uppsala Monitoring Centre (the UMC), con la colaboración del WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Stora Torget 3, S-75320 Uppsala, Sweden.

<sup>4</sup> Glossary of terms used in Pharmacovigilance, en: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring Website (<http://www.who-umc.org/umc.html>).





sariamente tiene una relación causal con este tratamiento<sup>5</sup>. Un evento adverso puede consistir en una nueva enfermedad, una exacerbación de una condición preexistente, la recurrencia de una enfermedad o una condición intermitente, signos o síntomas aislados o cualquier alteración de los resultados de exámenes paraclínicos. Para fines de esta publicación emplearemos la denominación “**Evento Adverso**”, como sinónimo de los siguientes términos: sospecha de reacción adversa, experiencia adversa y acontecimiento adverso, que también se hallan en la literatura médica universal<sup>6</sup>.

Aunque no se encuentre una situación clínica desfavorable como motivo de la notificación, se recomienda el reporte de las siguientes circunstancias:

- Reportes de falta de eficacia (inefectividad terapéutica).
- Reportes de quejas de calidad del producto, incluyendo adulteración y/o falsificación cuando haya sido usado por parte del paciente.
- Reportes de errores de medicación (incluyendo la mala administración).
- Reportes de mal uso, abuso y sobredosis.
- Reportes de transmisión sospechada de un agente contaminante (infeccioso, químico, etc.) a través de un producto medicinal.
- Reportes de embarazos.
- Reportes de exposición a través de la leche materna.

<sup>5</sup> Modificada de: Glossary of terms used in Pharmacovigilance, en: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring Website (<http://www.who-umc.org/umc.html>).

<sup>6</sup> Maldonado C. y Cols. Manual de Farmacovigilancia edición 1. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia (AVANZAR). 2002. Página 3.





**1.1.4 Evento adverso serio (*Serious Adverse Event*).** Bajo esta definición se clasifican las siguientes condiciones médicas o clínicas específicas, ocurridas durante la temporalidad del tratamiento a cualquier dosis con un producto farmacéutico, aunque no exista necesariamente una relación causal con este tratamiento:

- a. La muerte.
- b. Un evento adverso en donde la vida del paciente esté amenazada.
- c. Hospitalización o prolongación del tiempo de hospitalización.
- d. Incapacidad o discapacidad permanente o significativa.
- e. Anomalías congénitas o defectos en el producto de la gestación.
- f. Eventos de importancia médica que no son amenazantes para la vida, no son fatales ni causarán hospitalización en el momento mismo de presentarse, pero que requerirán una intervención médica o quirúrgica para evitar que se presenten las características descritas anteriormente.

Algunas compañías farmacéuticas y entidades regulatorias consideran el diagnóstico de cáncer como Evento Adverso Serio, de lo contrario debe ser incluido en el grupo de médicamente significativo.

Resulta importante aclarar que **severo NO ES SINÓNIMO de serio**. El término **serio** es distinto de **severo** ya que este último se usa para describir la intensidad de un evento (como leve, moderado o severo) el cual puede tener mayor o menor significado clínico; mientras que el término **serio** se utiliza específicamente para denominar las seis anteriores situaciones clínicas desfavorables.





**1.1.5 Señal. OMS:** Información notificada que sugiere una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente. Dicha información puede ser completamente nueva o complementaria a información preliminar parcial. Por lo general se necesita más de una sola notificación o reporte para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información. La presencia de una señal implica que se establezca un mecanismo para demostrar la causalidad y constituir una reacción adversa.

CIOMS VI Working Group<sup>7</sup>: “Un reporte o grupo de reportes de un evento en donde a pesar de no conocerse relación causal con el tratamiento, se reconoce que es importante mantener la exploración y la vigilancia continua”.

Una señal puede surgir tanto de información clínica y de datos no clínicos. Debe ser analizada a partir de los datos disponibles y no de la teoría y puede referirse no sólo a un nuevo (inesperado) y potencialmente importante acontecimiento, sino también a encontrar un nuevo hallazgo a partir de un evento previamente reconocido, tal como podría ser el caso de nueva información sobre un efecto negativo del medicamento relacionado con la naturaleza (especificidad), la intensidad, la incidencia o cualquier otro dato clínico relevante que produciría un cambio significativo en la estrategia de tratamiento en la población de sujetos/pacientes bajo investigación o tratamiento.

Una señal no es un hallazgo confirmado, sino que representa una situación generadora de hipótesis que deberá ser validada (“señal que consolida”) o ser refutada. La antigua definición de una señal dada por OMS (WHO Collaborating

<sup>7</sup> ¿Qué es CIOMS? Consultar el link: [http://www.cioms.ch/jan2009cioms\\_web\\_what\\_is\\_cioms.pdf](http://www.cioms.ch/jan2009cioms_web_what_is_cioms.pdf)



Centre for International Drug Monitoring) se utiliza aún de forma rutinaria en farmacovigilancia, pero esta sugiere ya una posible relación causal con la simple aparición de la situación clínica desfavorable y el uso de la medicación. Esta definición solo apuntaría a los casos que se presentaran en la fase de comercialización y de alguna manera es contraria con las definiciones de evento adverso y reacción adversa recientemente introducidas por la ICH.

**1.1.6 Reacción Adversa a Medicamentos (RAM, o Adverse Drug Reaction, ADR).** Es cualquier respuesta a un medicamento, perjudicial e involuntaria, la cual ocurre a las dosis usadas normalmente en humanos para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificación de una función fisiológica. Una reacción adversa, a diferencia de un evento adverso, implica que se ha podido demostrar o determinar la relación causal entre la situación clínica desfavorable y el medicamento mediante un dictamen regulatorio (p. ej., estudio fase III o IV). Así mismo, la definición de reacción adversa excluye las respuestas perjudiciales ocasionadas por sobredosis accidental o deliberada o por usos no recomendados del medicamento (ver figura 2).

- Evento
- Sospecha de Reacción
- Acontecimiento

RELACION CAUSA - CONSECUENCIA



- Reacción
- Efecto

RELACION CAUSA - CONSECUENCIA



**Figura 2.** Relación entre evento adverso y reacción adversa.



Para fines de esta publicación emplearemos la denominación "**Reacción Adversa**", como sinónimo de los siguientes términos: efecto adverso, efecto secundario, efecto colateral.

#### **1.1.7 Problemas relacionados con medicamentos (PRM).**

Son aquellas situaciones que durante el uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM).

**1.1.8 Asociación.** Evento que no necesariamente presenta una relación causal con un efecto determinado.

**1.1.9 Producto biológico.** Producto preparado de origen humano, animal o microbiológico (tales como productos sanguíneos, vacunas, insulina, etc.).

**1.1.10 Estudio/Ensayo clínico.** Cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación, y/o identificar una reacción adversa al producto(s) en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

**1.1.11 Reacción adversa común.** En farmacovigilancia, es un efecto con una frecuencia de entre 1 por cada 100 expuestos y 1 por cada 10 expuestos.

**1.1.12 Grupo control.** Es el grupo dentro de un ensayo clínico que no está recibiendo el medicamento del estudio.

**1.1.13 Eficacia.** La capacidad de un medicamento de producir un efecto terapéutico intencionado y determinado por métodos científicos.





**1.1.14 Epidemiología.** La ciencia concerniente al estudio de los factores que determinan e influyen la frecuencia y distribución de una enfermedad, daño o cualquier evento relacionado con salud, y sus causas en una población humana definida con el propósito de establecer programas para prevenir y controlar el desarrollo de la enfermedad.

**1.1.15 Excipientes.** Todos los materiales incluidos en la preparación farmacéutica excepto el fármaco o sustancia farmacológicamente activa.

**1.1.16 Formulario.** Es el listado de medicamentos con sus usos, métodos de administración, sistemas de dosificación, efectos adversos, etc.; en algunos casos, sus fórmulas y métodos de preparación.

**1.1.17 Daño (*Harm*).** Se refiere a la naturaleza y extensión del daño que puede ser causado por un medicamento.

**1.1.18 Medicina herbal.** Incluye hierbas, materiales herbales, preparaciones herbales y productos herbales terminados.

**1.1.19 Incidencia.** Tasa de ocurrencia de nuevos casos de una enfermedad en la población durante un período de tiempo.

**1.1.20 Error médico.** Es un acto no intencionado (por omisión o acción) o uno que no alcanza los resultados intentados. (*JAMA* 272[23]:1851-57).

**1.1.21 Redes neurales.** Tipo de inteligencia artificial usada para tamizar eventos adversos en una base de datos.

**1.1.22 Medicamentos OTC. De Venta Libre (*Over the counter*).** Medicamentos que están disponibles para la venta sin prescripción médica.





**1.1.23 Farmacoepidemiología.** Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones.

**1.1.24 Farmacología.** Estudio del uso, efecto y modos de acción de los medicamentos.

**1.1.25 Placebo.** Sustancia inactiva dada a un grupo de personas estudiadas para comparar los efectos de un medicamento activo.

**1.1.26 Polifarmacia.** Uso concomitante de uno o más medicamentos, algunas veces prescritos por diferentes médicos.

**1.1.27 Posmercadeo.** Estado en el cual el medicamento está disponible para la venta.

**1.1.28 Factores predisponentes.** Cualquier aspecto en la historia del paciente que puede explicar el reporte de eventos adversos (p. ej. factores genéticos, alcohol, enfermedades concomitantes, polifarmacia, uso de medicinas herbales).

**1.1.29 Monitoreo de eventos de prescripción (PEM).** Sistema creado para monitorizar los eventos adversos en la población, está dirigido especialmente a los prescriptores de medicamentos, los cuales reportan cualquier sospecha de eventos adversos en pacientes que reciben un medicamento específico.

**1.1.30 Profilaxis.** Prevención o protección.

**1.1.31 Evento raro.** En farmacovigilancia es un evento cuya probabilidad de ocurrencia está entre 1 en 10.000 y 1 en 1.000 pacientes expuestos al medicamento.

**1.1.32 Evento infrecuente** En farmacovigilancia es un evento con una frecuencia entre 1 en 1.000 y 1 en 100 pacientes expuestos al medicamento.





**1.1.33 Uso racional de medicamentos.** Práctica terapéutica ideal en la cual los medicamentos son prescritos y usados apropiadamente según el mejor conocimiento de la indicación para un paciente en particular, para su beneficio, menor riesgo y daño posible.

**1.1.34 Autoridad regulatoria.** Autoridad legal en cualquier país con la responsabilidad de regular todos los aspectos concernientes a los medicamentos, en nuestro país es el INVIMA.

**1.1.35 Riesgo.** Probabilidad de que ocurra un daño.

**1.1.36 Reporte espontáneo.** Sistema en el cual el reporte de eventos adversos son voluntariamente notificados por profesionales de salud y autoridades farmacéuticas entre otros a la autoridad regulatoria nacional.

**1.1.37 Resultado Negativo asociado a la Medicación (RNM).** Los RNM se definen como aquellos resultados, en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación. *Ars Pharm* 2007; 48 (1): 5-17.





# Las reacciones adversas

# 2

Como se definió anteriormente, una RAM es cualquier respuesta a un medicamento, perjudicial e involuntaria, la cual ocurre a las dosis usadas normalmente en humanos para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificación de una función fisiológica.

## 2.1 ¿QUÉ TAN FRECUENTES SON LAS REACCIONES ADVERSAS?

En Estados Unidos se ha estimado que entre 10 y 20% de los pacientes hospitalizados manifiestan una RAM (de estas, 15% son reacciones graves) y entre 0,5 y 0,9% de los pacientes hospitalizados presentan una RAM mortal. Las tasas de mortalidad por RAM pueden ir desde 0,12 hasta 0,32%<sup>9,10</sup>. En atención ambulatoria el panorama no es muy distinto, la prevalencia de RAM está entre 2 y 3% de los pacientes que asisten a consulta externa<sup>11</sup>. En Colombia la incidencia encontrada de RAMs en un servicio de medicina interna de una IPS de tercer nivel fue de 25,1 por cada 100 pacientes hospitalizados, 74,3% se clasificó como probable, 92,5% fue tipo A y 81,3% correspondió a reacciones moderadas. El sistema más frecuentemente afectado fue el hematológico (33,9%). Los medicamentos que actúan en sangre fueron los que con mayor frecuencia se relacionaron (37,6%), sobre

<sup>9</sup> Guemes M., Sanz E., García M. Adverse reactions and other drug-related problems in an emergency service department. *Rev Esp Salud Pública*. 1999; 73:511-8.

<sup>10</sup> Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scout A., Walley T., Farrar K., Park K., Breckenridge A. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.

<sup>11</sup> Bustamante C. Situación mundial y local de la farmacovigilancia. III Congreso de Investigación Clínica. AVANZAR. Marzo 2006.





todo los anticoagulantes<sup>12</sup>. La prevalencia de consulta por RAM en servicios de urgencias de dos IPS reportadas en nuestro país es de 0,46%<sup>13</sup> y la incidencia de RAMs como motivo de consulta en nuestro medio es de 3 RAM/10.000 consultas/mes<sup>14</sup>.

## 2.2 ¿CUÁNTO LE CUESTAN AL SISTEMA DE SALUD LAS REACCIONES ADVERSAS?

En Estados Unidos se estima que aproximadamente \$76,6 billones cuestan las hospitalizaciones por problemas relacionados con medicamentos<sup>15</sup>. En Francia el costo de RAMs está en €182.927 y €11.357/cama-año<sup>16,17</sup>. En Colombia, se estimó que para 2003 el costo de las reacciones adversas a medicamentos puede actualmente oscilar entre \$25 millones y \$75 millones; hacia 2010, tanto el costo real de un día de atención hospitalaria como el costo derivado de la presentación de reacciones adversas a medicamentos se duplicarán entre \$53 millones y \$160 millones<sup>18</sup>. Así mismo, un estudio prospectivo en Colombia determinó que 268 reacciones adversas en un servicio de medicina interna, presentadas en un período de cinco meses, costaron entre \$93'633.422 y \$122'155.406<sup>8</sup>. Mientras el costo promedio reportado por atención de RAMs en dos servicios de urgencias en nuestro país es de US\$ 78,1<sup>11</sup>.

<sup>12</sup> Tribiño G., Maldonado C., Segura O., Diaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá *Biomédica* 2006; 26; 31-41.

<sup>13</sup> Machado J., et al. Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. *Rev. Salud Pública*, jul. 2006, vol. 8, no. 2, pp. 200-208.

<sup>14</sup> Moscoso S., et al. Reacciones Adversas a Medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá. *Rev. Salud Pública*, jul. 2006, vol. 8, no. 2, pp. 209-217.

<sup>15</sup> Johnson J.A. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1949-1956.

<sup>16</sup> Lagnaoui, R., et al. A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 181-6.

<sup>17</sup> Moore, N., et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J. Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-8.

<sup>18</sup> Segura O., Maldonado C.E. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2006; 26: 31-41.





### 2.3 ¿CÓMO SE CLASIFICAN LAS REACCIONES ADVERSAS?<sup>19</sup>

**RA Tipo A (“acciones del fármaco”):** son aquellas reacciones adversas debidas a los efectos farmacológicos aumentados o exagerados a dosis habituales, p. ej. la sequedad de boca con los antidepresivos tricíclicos o cefaleas con los vasodilatadores o bradicardia con beta bloqueadores. Este tipo de efectos se caracteriza por:

- ser el tipo de reacción adversa más frecuente;
- son dosis-dependientes;
- generalmente no son graves;
- pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual;
- estos efectos pueden normalmente ser reproducidos, algunos ya identificados antes de su comercialización y muestran una sugestiva relación temporal entre la exposición al medicamento y la ocurrencia del evento.

Muchos ocasionan lesiones órgano selectivas (como la ototoxicidad por aminoglucósidos), algunos eventos solo se desarrollan a largo plazo (como la disquinesia tardía por antipsicóticos o hepatocarcinoma por anticonceptivos orales). Algunos estados fisiológicos como el embarazo, lactancia, niñez, envejecimiento o patológicos como falla renal predisponen su aparición (como la focomelia por talidomida durante el embarazo). En este grupo también se incluyen las reacciones ocasionadas por interacciones medicamentosas por el mecanismo farmacológico como ocurren (¿?)

**RA Tipo B (“reacciones del paciente”):** característicamente suceden en solo una minoría de pacientes, son agudas, y no presentan ninguna relación con la dosis. Normalmente son

<sup>19</sup> Meyboom et al. ABC of Drug-Related Problems. Drug Safety 2000 Jun; 22 (6): 415-423.





poco frecuentes e impredecibles, pueden ser graves y clínicamente relevantes por su letalidad razón por la cual constituyen la causa más frecuente de discontinuación de medicamentos en el mercado. Las RA Tipo B pueden ser tanto de tipo inmunológico como no inmunológico y manifestarse solo en pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (*rashes*), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada, o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida.

**RA Tipo C:** se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea” entre pacientes que usan un medicamento en particular comparado con pacientes no expuestos al medicamento. Tienen una frecuencia superior a los efectos tipo B, se relacionan con exposiciones prolongadas, aunque frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco. Como ejemplos se tienen el incremento de cálculos biliares o enfermedad tromboembólica por uso de anticonceptivos orales<sup>20</sup> o el aumento de neoplasias observadas en usuarios de fibratos reportada en un estudio multicéntrico de prevención de enfermedad cardiovascular<sup>21</sup>. En el apartado de métodos en farmacovigilancia se describe cómo se detectan, se analizan los RAM y cómo este proceso permite orientar la toma de decisiones preventivas al respecto.

<sup>20</sup> The committee for the assessment of the biometric aspects of controlled trials of hypoglycaemic agents. Special Report. *JAMA* 1975; 213: 583.

<sup>21</sup> Committee of Principle Investigators. Acooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J.* 1978; 40: 1069.





# Los problemas relacionados con medicamentos (PRM)

## 3

### 3.1 CÓMO SE CLASIFICAN LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS

La farmacovigilancia se ha limitado tradicionalmente a estudiar las reacciones adversas a medicamentos, pero desde hace algunos años ha venido ampliando su alcance a la promoción de la seguridad de los pacientes con un enfoque de riesgo dirigido a la detección y prevención de eventos que interfieren con la salud y que son debidos al uso de medicamentos<sup>22</sup>. Los problemas relacionados con medicamentos es un concepto que ha ido evolucionado desde la visión elemental de designarlos solo como de errores médicos<sup>23</sup> hasta el concepto de problemas multifactoriales que involucran toda la dinámica social de utilización de medicamentos<sup>24</sup>. Se estima que los PRM dan cuenta de 16% del total de las admisiones hospitalarias, de las cuales más de la mitad (55%) son fallas terapéuticas<sup>25</sup>. La falta de un adecuado manejo, evaluación y la utilización de medidas correctivas al detectarse un PRM

<sup>22</sup> WHO. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. WHO 2006.

<sup>23</sup> Fernández-Llimos F., Faus M.J., Gastelurrutia M.A., Baena M.I., Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. Seguimiento Farmacoterapéutico 2005; 3(4): 167-188.

<sup>24</sup> Orozco J. Los problemas relacionados con medicamentos y la salud pública. Boletín de farmacovigilancia del Invima No. 15. Diciembre-febrero 2007.

<sup>25</sup> Nelson K.M., Talbert R.L. Drug-related hospital admissions. Pharmacotherapy 1996; 16: 701-7.





conduce a la falsa interpretación de la pérdida de la efectividad y seguridad del medicamento.

Dentro de los principales PRM se encuentran:

- Defectos farmacéuticos
  - \* Medicamento adulterado.
  - \* Medicamento genérico o fórmula magistral con baja biodisponibilidad.
  - \* Problemas en almacenamiento y transporte de medicamentos.
- Interacciones
  - \* Disminución de la absorción del medicamento.
  - \* Inducción enzimática.
  - \* Inhibición del efecto farmacológico.
- Uso inapropiado
  - \* Administración errónea del medicamento.
  - \* Instrucción inadecuada por parte del prescriptor.
  - \* Conservación inadecuada.
  - \* Uso en situaciones donde está contraindicado o no autorizado su uso.
  - \* Dosis, intervalo y/o duración inadecuada.
  - \* Duplicidad en la prescripción.
- Resistencia
  - \* Enfermedades infecciosas (p. ej. resistencia bacteriana).
  - \* Enfermedades transmitidas por vectores (p. ej. resistencia a antimaláricos).
  - \* Enfermedades neoplásicas (p. ej. resistencia a antineoplásicos).





- \* Resistencia a vacunas.
- \* Resistencia farmacogenética (p. ej. metabolizadores rápidos, resistencia a cumarínicos).
- Tolerancia y taquifilaxia.
- Errores en la dispensación.
- Incumplimiento o falta de adherencia terapéutica.
- Problema de salud insuficientemente tratado.
- Errores en el registro sanitario de medicamentos<sup>26</sup>.
- Autoprescripción<sup>10</sup>.
- Falta de acceso al medicamento por razones administrativas o económicas<sup>10</sup>.
- Medicamento no comercializado en el país<sup>10</sup>.
- Otros problemas de salud o estados fisiológicos que afectan al tratamiento.

Así mismo, los problemas relacionados pueden clasificarse en tres grupos diferentes de resultados negativos en salud según los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado: que sea necesario, efectivo y seguro, clasificados de la siguiente manera<sup>27</sup>.

1. PRM debidos a problemas de necesidad, los cuales pueden ser:

<sup>26</sup> Mejorar la Seguridad en la Utilización de Medicamentos. Observatorio de la Calidad en la Atención en Salud. Ministerio de la Protección Social - Colombia. Consultada en <http://ocsav.info/>

<sup>27</sup> Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación. *Ars Pharm* 2007; 48 (1): 5-17.





## 40 Manual de Farmacovigilancia

---

- a. Problemas de salud no tratados (p. ej. paciente que sufre un problema de salud y no recibe el medicamento que necesita).
  - b. Efecto de un medicamento innecesario (p. ej. el paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita).
2. PRM debidos a problemas de efectividad.
  3. PRM debidos a problemas de seguridad.

La OMS recomienda que el reporte de los PRM se realice utilizando los términos definidos en el WHO adverse reaction terminology<sup>28</sup> utilizando los términos relacionados con ineffectividad<sup>29</sup> como respuesta terapéutica disminuida o medicamento inefectivo, y en el caso de embarazo asociado a ineffectividad de anticonceptivos orales utilizar el término embarazo no intencionado.

---

<sup>28</sup> The Uppsala Monitoring Centre. Guide to participating countries. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 1998: 9.

<sup>29</sup> Meyboom et al. The Value of Reporting Therapeutic Ineffectiveness as an Adverse Drug Reaction. *Drug Safety* 2000 Aug; 23 (2).





# Información relacionada con la seguridad de los medicamentos y métodos en farmacovigilancia

## 4

La detección de una reacción adversa o de un PRM es una responsabilidad de todos los participantes en la prescripción y seguimiento de la utilización de un medicamento y por lo tanto compete al médico, enfermera, farmacéutico hospitalario y odontólogos convertirse en fuente de reporte de eventos adversos. Igualmente la autoridad sanitaria, en nuestro caso el Ministerio de la Protección Social, como ente legislador y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento y Alimentos (INVIMA) como ente ejecutor de las políticas del ministerio, las compañías farmacéuticas, las universidades, EPSs, IPSs, entre otros, pueden utilizar diferentes métodos para detectar y hacer seguimiento de eventos adversos, reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos. Es necesario aclarar que los métodos utilizados para la recolección de los reportes por cada interesado en el programa no son complicados, ni requieren infraestructura ni recurso humano sofisticado que impida realizar un programa de farmacovigilancia.

Sabemos que en los estudios clínicos durante el desarrollo de un medicamento se obtiene información de la seguridad del mismo. Sin embargo existen reacciones adversas de muy baja frecuencia que van a requerir que el medicamento sea utilizado por un número grande de pacientes para que aparezca, por lo que es fundamental el seguimiento permanente del mismo durante su período de comercialización para detectarlas.





#### 4.1 ¿CÓMO DETECTAMOS LAS REACCIONES ADVERSAS O PRM?

Antes de mencionar y describir brevemente los métodos, es necesario recordar que resulta recomendable reportar toda situación clínica desfavorable que sufra un paciente, esperada o no, y que esté razonablemente relacionada con la temporalidad del uso del medicamento. No se requiere estar seguro de la causa en el momento del reporte, pero sí tener la sospecha; el reporte de estas sospechas o eventos adversos son la base de los programas de farmacovigilancia. Los reportes de situaciones clínicas desfavorables se recolectan, registran y evalúan con el fin de permitir una detección precoz de reacciones adversas, estableciendo la relación de causalidad con el(los) medicamento(s), la frecuencia y en lo posible en la identificación de factores predisponentes para su aparición.

Cabe resaltar que la farmacovigilancia empieza desde el mismo momento en que se comienza a utilizar una sustancia con fines terapéuticos en humanos; es decir, inicia desde las primeras fases de investigación del medicamento y continúa acompañando al producto durante toda su vida. Los métodos y estrategias más utilizados para recolectar información según la fase del desarrollo del medicamento son:

1. Fases de investigación I, II y III. En estas fases se utilizan estudios de farmacocinética, farmacodinamia y ensayos clínicos controlados con el fin de generar un perfil de eficacia y seguridad del producto que permita a las autoridades regulatorias decidir si aprueba o no su comercialización.
2. Fase poscomercialización. Una vez el producto ha sido aprobado para su comercialización, el método fundamental utilizado en farmacovigilancia es el reporte voluntario o comunicación espontánea. Otros métodos también utilizados son las publicaciones de casos o serie de casos. Para ciertos medicamentos, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico o con indicaciones de segu-



ridad especiales, se usa la vigilancia activa (seguimiento clínico y paraclínico sistemático de pacientes que utilizan determinado producto) con el fin de monitorizar estrechamente la aparición de eventos adversos. Si la incidencia de eventos adversos generada mediante reporte voluntario es mayor de la esperada o si se presentan eventos adversos nuevos en estos reportes, las agencias reguladoras generan una señal. Según la magnitud y severidad de esta señal la agencia puede suspender el medicamento temporalmente y/o solicitar la realización de estudios clínicos de Fase IV (casos y controles, estudios de cohorte o ensayos clínicos de ampliación o de comprobación) con el fin de confirmar si existe relación causal entre el evento adverso descrito en la señal y el medicamento sospechoso, y así poder tomar una decisión sanitaria definitiva.

A continuación detallaremos los métodos de reporte mencionados:

## 4.2 REPORTE VOLUNTARIO O ESPONTÁNEO DE EVENTOS ADVERSOS

Son la fuente más común de reporte de eventos adversos y recoge información sobre todos los fármacos que se utilizan en la población. El reporte voluntario constituye excelente fuente de información promovida por la OMS para el reporte de situaciones clínicas desfavorables, especialmente de medicamentos que acaban de salir al mercado o que sus mecanismos de acción no se conocen<sup>30</sup>.

El reporte voluntario constituye en sí un sistema de vigilancia pasiva donde la notificación se realiza mediante el diligenciamiento por parte del reportante de un formulario de eventos adversos institucional o el sugerido por el INVIMA.

<sup>30</sup> Meyboom et al. The Value of Reporting Therapeutic Ineffectiveness as an Adverse Drug Reaction Drug Safety 2000 Aug; 23.



La principal ventaja del reporte voluntario es que permite vigilar todos los medicamentos en toda la población al mismo tiempo, por lo que recoge señales que escapan a otros métodos. La comunicación o reporte voluntario es un método sencillo, económico, cubre grandes sectores de la población y ha demostrado su utilidad en países con programas de farmacovigilancia que cuentan con la participación del Estado, la academia, industria farmacéutica y diferentes entes del sector de la salud. Una desventaja de este método es que el reporte depende de la motivación por parte de los profesionales de la salud y del Estado. El subregistro puede llegar a ser hasta de 98%<sup>31</sup> comparado con la vigilancia activa, de la cual se comentará más adelante. Igualmente el manejo de la privacidad y confidencialidad de la información del reporte puede ser problemático si este cae en medios de comunicación que sin el debido análisis y aval de una autoridad sanitaria pueden generar confusión en el paciente, el sistema de salud y pérdida de imagen para el medicamento y fabricante. Por ello la necesidad de que se establezcan flujos de información que garanticen la confidencialidad del reporte y eviten la aparición de falsas alarmas.

Existen mecanismos para facilitar y estimular el reporte voluntario, como el reporte *on-line* o estimulación sistemática del reporte mediante formatos prediseñados al momento de prescribir y evaluar los medicamentos en la consulta médica<sup>32</sup>. Estos métodos han demostrado aumentar el reporte, pero no evitan los problemas de estos métodos de vigilancia pasiva como el reporte selectivo y el reporte incompleto de información<sup>33</sup>.

<sup>31</sup> A P Fletcher. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *Journal of the Royal Society of Medicine*, Volume 84, June 1991.

<sup>32</sup> Edwards I.R. The Management of Adverse Drug Reactions: From Diagnosis to Signal. *Thérapie* 2001; 56: 727-733.

<sup>33</sup> International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised tripartite guideline. pharmacovigilance planning. 2004.



### 4.2.1 Vigilancia activa

La vigilancia activa, en contraste con la del reporte espontáneo de eventos adversos, busca determinar completamente el número de RAMs y PRM mediante un proceso preorganizado, sistemático y continuo. Un ejemplo de este es el seguimiento a pacientes tratados con un medicamento particular de alto riesgo. Los pacientes a quienes se les prescribe este medicamento y los médicos tratantes son indagados acerca de la aparición de RAMs o PRM mediante una encuesta estructurada y dan permiso para que sigan siendo contactados. Este sistema permite obtener datos de manera más exhaustiva de RAMs y PRM que la vigilancia pasiva.

Entre los tipos de vigilancia activa se tiene la vigilancia centinela donde en subgrupos de riesgo, mediante revisión de historias clínicas o entrevistas con pacientes y médicos, se determina periódicamente la presencia de RAMs o PRM. Este sistema es muy eficiente en ambientes institucionales como hospitales, hogares geriátricos, centros de hemodiálisis etc.<sup>34</sup>, donde además se cuenta con información paraclínica que complementa el estudio de los casos. Entre las desventajas se encuentran sesgos en la selección de la población para estudio y la escogencia de un pequeño número de pacientes. Otro método es el monitoreo de eventos a medicamentos (*Drug Event Monitoring*), en el cual los pacientes son identificados desde bases de datos institucionales con información acerca de la prescripción, y un cuestionario prediseñado es enviado periódicamente al médico tratante y al paciente para obtener información de su estado clínico, indicaciones de tratamiento, duración de la terapia, dosis, eventos clínicos y razones de discontinuación de la terapia<sup>35</sup>. Sus limitaciones son las bajas

<sup>34</sup> Mitchell A.A., Van Bennekom C.M., Louik C. A Pregnancy-Prevention Program in Women of Childbearing Age receiving Isotretinoin. *N. Engl J. Med* 1995, July 13; 333(2):101-6.

<sup>35</sup> Coulter D.M. The New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme in Pro-Active Safety Surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000; 9: 273-280.



tasas de respuesta de los médicos y el mantenimiento de la confidencialidad de la información. Igualmente se puede realizar vigilancia activa sobre grupos de pacientes específicos según patología o según un medicamento en particular, recolectando información periódica acerca de desarrollo de eventos clínicos, RAMs o PRM. Este tipo de seguimiento es muy útil para examinar la seguridad de un medicamento indicado para condiciones específicas, por ejemplo terapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea.

#### 4.2.2 ¿Qué se debe reportar?

- Cualquier situación clínica adversa o desfavorable (esperada o inesperada) durante el marco de temporalidad del tratamiento, incluyendo las siguientes circunstancias:
  - \* Reportes de falta de eficacia.
  - \* Reportes de quejas de calidad del producto, incluyendo adulteración y/o falsificación cuando haya sido usado por parte del paciente.
  - \* Reportes de errores de medicación (incluyendo la mala administración).
  - \* Reportes de mal uso, abuso y sobredosis.
  - \* Reportes de transmisión sospechada de un agente contaminante (infeccioso, químico, etc.) a través de un producto medicinal.
  - \* Reportes de incidentes (los cuales incluyen la recogida sistemática de dispositivos médicos por razones técnicas o científicas) y que son objeto de la tecnovigilancia.
  - \* Reportes de uso de medicamentos en mujeres embarazadas o el embarazo en mujeres que se están tratando con un medicamento.
  - \* Reportes de exposición a través de la leche materna.
  - \* Reportes de reacciones adversas conocidas.



Por recomendación de la FDA y EMEA se debe reportar el uso de medicamentos en poblaciones de mujeres embarazadas o el embarazo en mujer que es tratada con un medicamento, independientemente de que ocurra una situación clínica desfavorable.

#### 4.2.3 ¿Quién puede reportar?

- Todos los profesionales de la salud independientes (médicos, farmacéuticos, enfermeras, odontólogos y otros) deben notificar las situaciones clínicas adversas a medicamentos como parte de su responsabilidad profesional, incluso si existe duda acerca de una precisa relación con la medicación dada.
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud y Empresas Promotoras de Salud, Estas instituciones deben contar con programas de farmacovigilancia que tengan un profesional de la salud responsable de coordinar las actividades de farmacovigilancia y recolectar la información generada por el personal de salud de su institución respecto a sospechas de eventos adversos y PRM, así como realizar la retroalimentación al comité de farmacovigilancia donde además se estudiarán los casos y se reportaran al INVIMA, y donde se tomarán medidas de gestión del riesgo y preventivas del caso. La Resolución 1403 de 2007 establece esta obligatoriedad.
- Los pacientes y el público en general: que son la fuente primaria de la información clínica desfavorable

#### 4.2.4 ¿Qué información tiene el reporte y cómo se notifica?

Son muchos los formatos que se utilizan en el mundo para el reporte de eventos adversos, el más conocido, el denominado CIOMS (The Council for International Organization of Medical Sciences). En Colombia el INVIMA utiliza el formato denominado FORAM:



[http://www.invima.gov.co/Invima//farmacovigilancia/docs\\_formato/foram.pdf](http://www.invima.gov.co/Invima//farmacovigilancia/docs_formato/foram.pdf)

En otros países se conoce como la tarjeta amarilla:

<http://www.icf.uab.es/farmavigila/Tarjetag/notificacion.rtf>

o en Estados Unidos como MEDWATCH:

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/3500.pdf>

pero lo más importante es que proporcionan información con respecto al número de casos y permiten obtener señales o tendencias sobre posibles reacciones adversas.

Después de la verificación de la información y la calificación de la relación de causalidad por parte de quien reporta o a quien corresponda (mediante algoritmos que se presentarán en los capítulos posteriores), el conjunto de reportes permitirá configurar una señal sobre la cual se originarán estudios epidemiológicos más específicos para comprobar o rechazar la relación causal y poder tomar las decisiones regulatorias pertinentes que pueden ir desde la modificación de la información para prescribir hasta la suspensión o retiro de la molécula del mercado.

La información básica requerida en un reporte voluntario o comunicación espontánea comprende:

- 1. Información sobre el paciente:** edad, peso, talla, sexo, iniciales del paciente.
- 2. Información sobre el o los medicamentos sospechosos administrados:** relación de medicamentos, productos naturales utilizados por el paciente en los últimos 30 días, incluyendo aquellos autoprescritos y/o automedicados, identificándolos por el nombre comercial, el o los principios activos, vía de administración, dosis diaria, fecha de inicio de consumo, duración del tratamiento, fecha de la suspensión, el número del lote, fecha de expiración y el fabricante.





3. **Información sobre el evento adverso o PRM:** descripción del evento de la manera más detallada posible, incluyendo fecha de inicio, duración y evolución. Se recomienda incluir información sobre enfermedades concomitantes e información paraclínica relevante.
  
4. **Información de quien genera el reporte:** identificación del reportante, teléfono y localización (consultorio o institución médica, dirección, etc).

En la práctica no siempre se obtiene la totalidad de la información mencionada anteriormente. Sin embargo, se recomienda al notificar enviar el formulario ya que los datos parciales permiten observar tendencias que pueden generar señales que justifican la realización de estudios orientados a establecer la causalidad o incluso tomar medidas preventivas (cartas a médicos sobre recomendaciones o precauciones relacionadas con seguridad, congelación preventiva del producto en caso donde haya suficiente evidencia para implicar al medicamento, llamado a revisión de oficio, etc.), mientras se demuestra la relación entre el evento adverso y/o los medicamentos utilizados por el paciente. El registro de la información ante un evento clínico desfavorable debe hacerse guiado con el formato de reporte y recopilando la mayor cantidad de datos posibles; esto quiere decir que los formatos de reporte deben ser de fácil acceso para el reportante.

Es importante insistir en que el formulario se diligencie en su totalidad; sin embargo, en los casos en donde no se disponga de toda la información solicitada, puede ser enviado con los datos disponibles pero tratando de incluir la información básica mencionada anteriormente (ver figura 1).

En el mundo existen diferentes formatos de reporte voluntario de eventos adversos generados por la industria, instituciones de salud, la academia, etc., que en síntesis contienen información básica descrita anteriormente lo cual en principio





permitirá el uso de cualquiera de ellos. Sin embargo, el ideal de un programa de farmacovigilancia es adoptar un modelo de formato único de fácil diligenciamiento.

#### 4.2.5 ¿Cómo se analiza la información que se reporta?

Una vez se ha diligenciado el formato de reporte, este debe ser enviado al INVIMA y al responsable del registro sanitario del medicamento, ya sea directamente o a través del comité de farmacovigilancia institucional, o quien haga sus funciones. Por regulación nacional, toda circunstancia clínica desfavorable que cumpla con la definición de evento adverso no serio o PRM, debe ser reportada dentro de los cinco días hábiles siguientes al vencimiento del mes en que se informa. Y aquellas que signifiquen un evento adverso serio deben ser reportadas dentro de las primeras 72 horas siguientes a su notificación. La misma legislación menciona que los eventos adversos asociados a problemas de acceso o disponibilidad de medicamentos deberán ser remitidos a la Superintendencia Nacional de Salud con copia a la entidad territorial de salud correspondiente.

Los establecimientos farmacéuticos minoristas o droguerías deben reportar al INVIMA y a la entidad territorial de salud<sup>36</sup>.

Los aspectos que componen la evaluación de cada caso incluye cuatro aspectos: evaluación de la calidad de la información, antecedentes previos de cada caso, evaluación de la causalidad y seguimiento del caso. A continuación se detalla cada uno de estos pasos:

- 1. Calidad de la información.** Este es el primer paso en el análisis de cada caso. Para determinar la calidad de la información se valoran los siguientes aspectos<sup>37</sup>:

<sup>36</sup> Ministerio de la Protección Social. Resolución 1403 del 14 de mayo de 2007.

<sup>37</sup> Lindquist. Data Quality Management in Pharmacovigilance. Drug Safety 2004; 27 (12): 857-870.





1. Ausencia de información: proporción de campos importantes u obligatorios para el análisis que se encuentran vacíos.
2. Inconsistencias: proporción de datos que no corresponden con el valor definido para el campo analizado, a pesar de tener información, no son útiles para los análisis. También se refiere a los datos que no cumplen con la estructura, están mal ingresados o contienen valores por fuera de los límites establecidos.
3. Incoherencia: proporción de datos no que cumplen la relación lógica existente entre dos campos correlacionados (p. ej., el diagnóstico no concuerda con el sexo).
4. Duplicidad: proporción de reportes que se encuentran más de una vez en una misma tabla.

La valoración tanto individual como colectiva de estos aspectos permite detectar formatos que deben confrontarse nuevamente con las fuentes primarias y corregirse; así como obtener indicadores de seguimiento respecto a la calidad del reporte en la institución.

2. **Antecedentes.** Para cada caso el comité debe hacerse las siguientes preguntas:
  - ¿Cuánto tiempo lleva el medicamento en el mercado?
  - ¿Es una reacción desconocida o ya ha sido descrita en la literatura?
  - ¿Es un evento adverso serio?
  - ¿Es una reacción adversa conocida (A, B o C)?
  - ¿Es un PRM (de necesidad, efectividad o seguridad)?
3. **Apreciación sobre la relación causal entre el evento y el medicamento.** Siempre es importante que el reportante o el comité consigne en el formato de reporte su apreciación sobre la posible relación causal entre el evento y el medicamento, la





cual puede ser realizada subjetivamente o utilizando algunos de los algoritmos de causalidad ya conocidos.

4. **Seguimiento del caso:** Con el fin de contar con la mayor información posible de los detalles de cada caso deberá seguirse un procedimiento que especifique los procesos de obtención de dicha información incluyendo periodicidad y pertinencia entre otros.

#### 4.2.5.1 *Los algoritmos en farmacovigilancia*

Ante cada reporte de un evento adverso, se puede hacer una aproximación para establecer la fuerza de asociación entre la situación clínica desfavorable y el medicamento mediante la utilización de algoritmos. Estos están constituidos por una secuencia de preguntas que buscan respuestas dicotómicas (sí/no), que al responderse van dirigiendo al evaluador a estimar dicha asociación.

El uso de algoritmos facilita la apreciación de la posible relación causal entre la circunstancia clínica desfavorable que se va a reportar y el(los) medicamento(s) en una situación de bastante incertidumbre; sin embargo y ya que habitualmente en esta etapa tan solo se llega al planteamiento e identificación de una señal, le compete al responsable de las acciones regulatorias en coordinación con el dueño del registro sanitario adelantar las acciones que lleven a la comprobación de la relación causal mediante la solicitud de la realización de estudios epidemiológicos (observacionales o clínicos controlados) sin excluir la decisión de suspender temporal o definitivamente el medicamento de su comercialización, aun sin la realización de dichos estudios cuando las consideraciones éticas y de evaluación del riesgo así lo indiquen.

#### 4.2.5.2 *Características de un algoritmo*

- Debe ser sensible y específico: es decir, el algoritmo debe tener la sensibilidad para detectar todos aquellos casos



en donde exista realmente una relación de causalidad y descartar aquellos casos en donde no.

- Debe permitir la utilización de toda la información disponible.
- Debe sopesar las posibilidades de que el fármaco sea o no la causa frente a cada factor.
- La información importante debe poder anular a la información neutral.
- Debe tener capacidad de explicación.
- Debe permitir un diligenciamiento rápido y fácil.

#### 4.2.5.3 *¿Qué aspectos evalúan los algoritmos?*

- Asociación temporal con el uso del medicamento: secuencia temporal entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición del evento adverso.
- Comportamiento del evento adverso ante la suspensión del tratamiento y reexposición del paciente al fármaco.
- Causas alternativas diferentes del medicamento sospechoso que pudieran explicar la aparición del evento adverso.
- Explorar antecedentes similares al evento adverso en estudio.
- Admisibilidad de la relación de causalidad con respecto a la información conocida (plausibilidad biológica). De no serlo, no excluirlo. Reportes independientes podrían generar señales en el futuro.
- La secuencia de las preguntas deben llevar al evaluador a establecer un concepto cuantitativo o cualitativo que permita generar una conclusión con respecto a la fuerza de la relación de causalidad (p. ej. en el algoritmo de la FDA: remota, posible, probable, muy probable) (ver algoritmo 1).

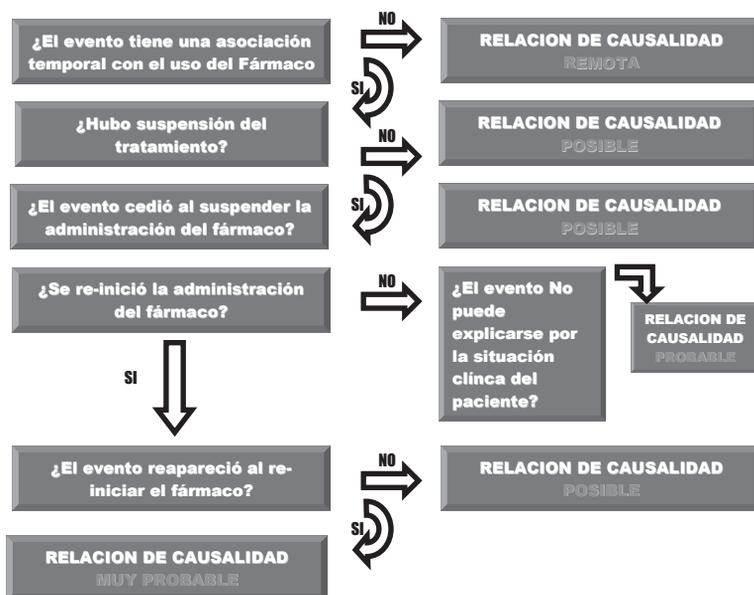


Figura 3. Algoritmo de la FDA (modificado de Turner WM).

#### 4.2.5.4 ¿Qué algoritmos existen para considerar causalidad?

Existe un gran número de algoritmos, siendo los más conocidos:

- Naranjo CA et al. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther* 30:239-245 (ver algoritmo 2).
- Karch y Lasagna-Modificado JR Laporte. Principios Básicos de Investigación Clínica. 1<sup>era</sup> edición. Madrid. Ediciones Ergon-1993:202-215 (ver algoritmo 3).
- Karch FE y Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin pharmacol* 1997; 21:247-254.
- Kramer et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background description, and instructions for use. *JAMA* 1979; 242:623-632.

A continuación se presentan la comparación entre los niveles de probabilidad de estos algoritmos.

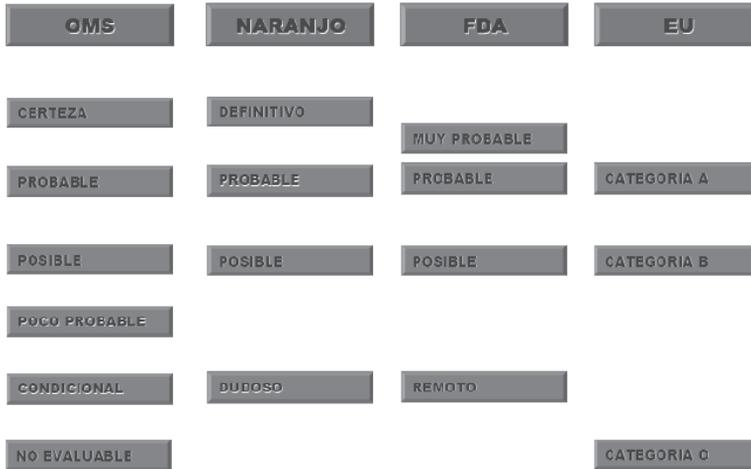


Figura 4. Comparación de los niveles de probabilidad entre los algoritmos.

#### 4.2.6 ¿Cómo se reporta el análisis final de causalidad?

El reporte del resultado del análisis de causalidad depende del algoritmo seleccionado. Sin embargo *the* Uppsala Monitoring Centre de la OMS<sup>38</sup> ha propuesto seis categorías que describan el grado de relación de causalidad entre el medicamento y el evento adverso o PRM, estas son:

- 1. Definitiva (Certain):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; *dechallenge*) debe ser plausible clínicamente.

<sup>38</sup> Glossary of terms used in Pharmacovigilance En: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring Website (<http://www.who-umc.org/umc.html>)



El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición (*rechallenge*) concluyente.

2. **Probable (Probable, Likely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (*dechallenge*) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición (*rechallenge*) para asignar esta definición.
3. **Posible (Possible):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto al retiro del medicamento puede faltar o no estar clara.
4. **Improbable (Unlikely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
5. **Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones de las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.



6. **No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable):** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos

#### 4.2.7 ¿Qué ocurre después de aplicar el algoritmo?

Una vez se ha realizado el análisis del caso, según las indicaciones anteriores, el reporte debe ser notificado simultáneamente al titular del registro sanitario y a la autoridad sanitaria competente, ésta compilará los reportes nacionales y notificará así mismo al WHO Uppsala Monitoring Centre como se puede ver en la figura 5. Es en estas tres instancias en donde se realiza el paso siguiente, el análisis de los reportes, detección de señales y su seguimiento<sup>39</sup>.



**Figura 5.** Notificación en farmacovigilancia.

<sup>39</sup> Meyboon et al. Signal Selección and Follow-Up in Pharmacovigilance. Drug Safety 2002; 25(6): 459-464.



En el caso de los PRM, no se han diseñado algoritmos especiales para estos, haciéndose el análisis de imputabilidad con base en el análisis clínico que realice el comité de farmacovigilancia. Sin embargo, una aproximación sistemática puede efectuarse evaluando los criterios de causalidad de Bradford-Hill, en los cuales también se fundamentan la gran mayoría de los algoritmos para eventos adversos y que se utilizan en la causalidad epidemiológica. Entre estos criterios se encuentran:

- **Fuerza de Asociación.** Determinada por la estrecha relación entre la causa y el efecto adverso a la salud. La fuerza de asociación es intensa cuando el medicamento está asociado a un alto riesgo relativo (RR) u OR respecto del PRM. Los RR que pasan de un valor de 2 se considera que expresan una fuerte asociación. El cálculo de los RR sólo puede efectuarse si se tienen bases de datos de PRM, con un tamaño suficiente, para realizar estos cálculos.
- **Consistencia.** Este criterio evalúa si la asociación medicamento-PRM ha sido demostrada por diversos estudios de investigación, en poblaciones diferentes y bajo circunstancias distintas. Sin embargo, la falta de consistencia no excluye la asociación causal ya que distintos niveles de exposición (concentración de medicamento) y demás condiciones pueden disminuir el efecto del factor causal en determinados estudios.
- **Especificidad.** En éste se evalúa si el medicamento originó un síntoma o signo en particular. Este criterio debe siempre analizarse pero no se puede utilizar para rechazar una hipótesis causal, porque muchos síntomas y signos pueden obedecer a un PRM, y un PRM a veces es el resultado de múltiples causas.
- **Temporalidad.** Obviamente la exposición al medicamento debe preceder a su efecto; y este es un criterio indispensable para establecer la relación causal; no obstante, a veces resulta difícil definir con qué grado de certeza ocurre esto en el caso de exposición a múltiples medicamentos por largos períodos de tiempo.



- Gradiente biológico (relación dosis-respuesta). La frecuencia del PRM aumenta con la dosis o el nivel de exposición. La demostración de la relación dosis-respuesta es una buena evidencia de una verdadera relación causal entre la exposición a un medicamento y un PRM. Sin embargo se debe tener en cuenta que la relación dosis-efecto puede verse modificada o ausente por el efecto del umbral del compuesto o un efecto de saturación, lo cual puede dificultar la interpretación de este criterio.
- Plausibilidad biológica. Aquí se evalúa si el conocimiento previo generado en estudios preclínicos y experimentales explica la etiología por la cual una causa produce un efecto a la salud. Sin embargo, la plausibilidad biológica no puede extraerse de una hipótesis ya que el estado actual del conocimiento puede ser inadecuado para explicar nuestras observaciones o no existir.
- Coherencia. Implica el entendimiento entre los hallazgos de la asociación causal con los de la historia natural de la enfermedad. Este criterio combina aspectos de consistencia y plausibilidad biológica.
- Analogía. Se fundamenta en relaciones de causa-efecto establecidas, con base en las cuales si un medicamento produce un efecto a la salud, otro con características similares pudiera producir el mismo impacto a la salud.

### 4.3 PUBLICACIÓN DE CASOS Y SERIES DE CASOS

En este tipo de reportes se realiza la descripción detallada de un caso clínico o una compilación de los mismos en los cuales, después de un análisis clínico y según los criterios de causalidad utilizados en farmacovigilancia, se documenta la presencia de una reacción adversa o PRM secundario a la utilización de un medicamento o medicamentos en particular. Este tipo de reportes son valiosos para generar señales en farmacovigilancia y sensibilizar a otros profesionales acerca



de la sospecha de eventos que pueden estar ocurriendo en su práctica diaria. Precisamente mediante un reporte de casos, Lenz y McBride pudieron estudiar y comprobar la asociación entre la prescripción de talidomida, utilizada como hipnosedante ligero, con la focomelia. Este tipo de reportes tienen la ventaja de ser económicos frente a otros tipos de estudios, rápidos y de amplia comprensión e impacto en el personal de salud y pacientes. Sin embargo no permiten confirmar una relación causal entre el medicamento y el evento desarrollado, la cual se debe investigar posteriormente mediante estudios de casos y controles o cohortes, o ensayos clínicos controlados. La FDA recomienda que en la publicación de series de casos se evalúen los siguientes aspectos<sup>40</sup>:

1. Ocurrencia del evento adverso durante un tiempo esperado (p. ej., las reacciones alérgicas tipo 1 ocurren a los pocos días de administrado el medicamento, mientras que el cáncer se desarrolla años después de la exposición al medicamento).
2. Ausencia de síntomas previos a la exposición relacionados con el medicamento.
3. Consistencia del evento con los mecanismos farmacológicos y toxicológicos del medicamento.
4. Consistencia del evento con efectos conocidos con otra clase de productos de su grupo farmacológico.
5. Existencia de evidencia de estudios preclínicos, clínicos o fármaco epidemiológicos acerca del evento.
6. Ausencia de explicaciones alternativas del evento (p. ej., medicamentos concomitantes, comorbilidad, etc.).

---

<sup>40</sup> U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. Guidance for Industry 2005.





# Detección de señales y determinación de causalidad

## 5

El principal objetivo de la farmacovigilancia es la detección oportuna de reacciones adversas relacionadas con el uso de un medicamento, ya sean nuevas en términos de su naturaleza clínica, severidad y frecuencia, o totalmente desconocidas, para esto es necesario previamente la detección y el análisis de lo que denominamos una **señal**.

En la práctica, **Señal** es una alerta que establece la aparición de un par: evento adverso - medicamento. Una señal obliga a la generación de una hipótesis que sugiere que estas dos situaciones están causalmente relacionadas y propone la realización de un procedimiento validado epidemiológica y estadísticamente que permita comprobar dicha relación causal, y de esta manera determinar el impacto que tendría este hecho en la salud de un paciente y en el perfil de seguridad previamente establecido del medicamento.

Una señal puede ser identificada tanto en la etapa de desarrollo del producto como en la etapa de comercialización; sin embargo, en esta última existe una presión más importante en el ámbito regulatorio, en términos de los tiempos para la comprobación de hipótesis, debido a que el medicamento está disponible en el mercado y es posible que existan grandes poblaciones expuestas a este.

La detección y el análisis de las señales generadas a partir de los datos provenientes de los reportes espontáneos de eventos adversos en la fase de comercialización, es una de





las actividades más complejas de la farmacovigilancia y se constituye en un constante reto tanto para las agencias reguladoras como para fabricantes de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.

## 5.1 DETECCIÓN DE LA SEÑAL

Las agencias reguladoras y los fabricantes de medicamentos reciben cada año en sus centros de farmacovigilancia una gran cantidad de reportes de eventos adversos, muchos de ellos de carácter anecdótico que no necesariamente están bien definidos y que por problemas en la consistencia y en la calidad de información recolectada pudieran sugerir equivocadamente la presencia de una reacción adversa (ruido en los datos o “noise”) y en algunos casos mucha incertidumbre. Aún más compleja es la situación donde los reportes se presentan bajo la administración de medicamentos que podrían llegar a tener interacciones medicamentosas, hipersensibilidad de tipo o clase idiosincrática, o la presencia de eventos adversos en pacientes polimedicados en los cuales la situación clínica adversa es responsabilidad de solamente uno de los fármacos suministrados.

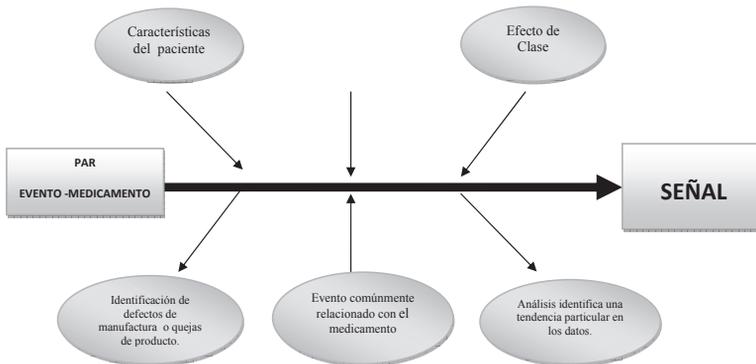
Debido a estas limitaciones inherentes al proceso de recolección de información de seguridad mediante el sistema espontáneo de reporte de eventos adversos, la detección de señales debe contar con un sistema que permita: registrar, filtrar, categorizar (p. ej.: evento adverso serio o no serio), validar y analizar dicha información.

## 5.2 CUANDO UN PAR EVENTO ADVERSO ES UNA SEÑAL

La determinación de un par evento adverso - medicamento para identificar una señal es un proceso multifactorial y puede ser complejo. Los factores que se necesitan para esto incluyen:



- Plausibilidad farmacológica.
- Si hay un conocido efecto de clase.
- Si el evento es comúnmente relacionado con el medicamento.
- Si el análisis a través del método de “minería de datos” arroja un resultado positivo o identifica una tendencia particular en dichos datos.
- Identificación de defectos de manufactura o quejas de producto.



### 5.2.1 Plausibilidad farmacológica

Aquí se evalúa si el conocimiento previo generado en estudios preclínicos y clínicos experimentales explica la etiología por la cual una causa produce un efecto a la salud. Sin embargo, la plausibilidad farmacológica no puede extraerse de una hipótesis ya que el estado actual del conocimiento puede ser inadecuado para explicar nuestras observaciones o no existir.

- Especificidad. En este se evalúa si el medicamento originó un síntoma o signo en particular. Este criterio



debe analizarse siempre pero no se puede utilizar para rechazar una hipótesis causal, porque muchos síntomas y signos pueden obedecer a un PRM, y un PRM a veces es el resultado de múltiples causas.

- Temporalidad. Obviamente la exposición al medicamento debe preceder a su efecto; y este es un criterio indispensable para establecer la relación causal; no obstante, a veces es difícil definir con qué grado de certeza ocurre esto en el caso de exposición a múltiples medicamentos por largos períodos de tiempo.
- Gradiente biológico (relación dosis-respuesta). La frecuencia del evento adverso aumenta con la dosis o el nivel de exposición. La demostración de la relación dosis-respuesta es una buena evidencia de una verdadera relación causal entre la exposición a un medicamento y un evento adverso. Sin embargo, se debe tener en cuenta que relación dosis-efecto puede verse modificada o ausente por el efecto del umbral del compuesto o un efecto de saturación, lo cual puede dificultar la interpretación de este criterio.

### 5.2.2 Efecto de clase

Aquí se evalúa si el medicamento pertenece a una clase terapéutica previamente conocida que esté relacionada con la aparición de reacciones adversas similares a las descritas en el evento. Se fundamenta en relaciones de causa-efecto establecidas, donde se conoce que un medicamento similar es capaz de producir este tipo de alteraciones a la salud.

#### **Si el evento se relaciona fácilmente con el medicamento.**

En este punto determinar las siguientes características:

- Eventos con características similares previamente reportados durante la utilización del mismo medicamento.





- El registro de datos que indican que el evento adverso desaparece al suspender la medicación, reaparece al reiniciar el tratamiento, la sintomatología empeora al transcurrir el tiempo de exposición, y hay una aparente tendencia dosis-dependiente, etc.

Los pasos antes descritos le permitirán al programa de farmacovigilancia contar con una base de datos con información adecuadamente compilada y consistente, lo cual es fundamental para el posterior análisis estadístico. Diversos métodos han sido propuestos para ayudar a detectar las señales de seguridad a partir de estas grandes bases de datos, con el fin de poder extraer información oculta o predecible y establecer claramente la presencia de tendencias en los datos reportados.

### 5.2.3 Minería de datos

Dentro de estos métodos conocidos en general como “Estrategias de Minería de Datos” (*Data Mining*), se describe el uso de diferentes herramientas estadísticas como son: los Análisis de desproporcionalidad, las Pruebas de tasas de probabilidad secuencial, los Análisis de correlación, las Regresiones multivariadas, el *Odds Ratio (Reporting Odds Ratio - ROR)*<sup>41</sup> y las Redes neurales de propagación utilizando el análisis bayesiano<sup>42</sup>, entre otras.

Estas herramientas permiten configurar una señal a partir del consolidado de reportes de eventos adversos y continuar con su estudio. La etapa siguiente consiste en la valoración de la evidencia disponible o también llamado balance de

<sup>41</sup> Egberts et al Use of Measures of Disproportionality in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 2002; 25 (6): 453-458.

<sup>42</sup> Bate A., Lindquist M., Edwards I.R., et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J. Clin Pharmacol* 1998; 54: 315-21.

<sup>43</sup> Meyboom R.H.B., Egberts A.C.G., Edwards I.R., et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355-65.





evidencia. En esta fase se determinan, adaptando los criterios de causalidad de Bradford-Hill<sup>43</sup>: la fuerza de la asociación entre el medicamento y el evento adverso según el número de casos y medidas de asociación estadística anteriormente mencionadas, consistencia entre los reportes de diferentes países y poblaciones, relación dosis-respuesta, evidencia experimental, analogías con otros medicamentos del mismo grupo terapéutico o similares y calidad de la información que soporta la señal.

Estos análisis permiten sustentar la formulación de estudios farmacoepidemiológicos que mencionaremos a continuación, que hacen posible comprobar la señal (*signal testing*) y tomar decisiones respecto al uso del medicamento<sup>44</sup>.

En general los métodos Minería de Datos se miden contra un patrón estándar donde se conoce la verdadera asociación entre el medicamento y la reacción adversa.

### 5.3 MÉTODOS PARA LA COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS UNA VEZ SE GENERA UNA SEÑAL EN FARMACOVIGILANCIA

La metodología planteada por la norma de buena práctica clínica (ICH) y la farmacoepidemiología han establecido que el diseño de estudio clínico con el más alto nivel de evidencia y demostrar la eficacia y seguridad de un producto farmacéutico para el uso humano es el ensayo clínico controlado aleatorizado prospectivo y con una buena técnica de enmascaramiento. En este sentido, las entidades reguladoras aceptan que esta metodología sería la idónea para comprobar una hipótesis generada por una señal en farmacovigilancia. Sin embargo no siempre es posible plantear estos estudios, por su carácter prospectivo y porque implican largos períodos de seguimiento, costos elevados y en algunas ocasiones no sería ética su realización cuando

<sup>44</sup> Meyboom R.H.B., Egberts A.C.G., Gribnau FWJ, et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 374-89.



la hipótesis planteada involucra eventos fatales o amenazantes para la vida. En general, este tipo de estudios que comprobarían la hipótesis que interroga la eficacia y seguridad establecida en las fases de registro de investigación y desarrollo son conocidos como estudios de fase IV (ver figura 6).

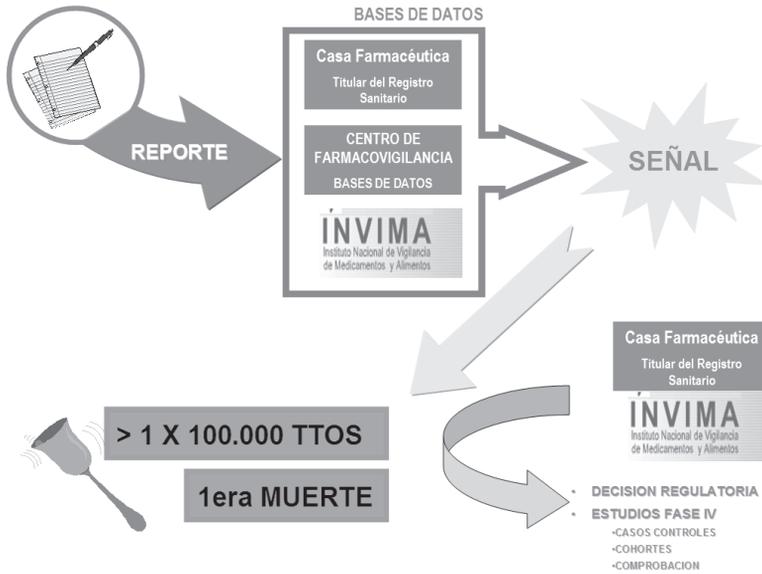


Figura 6. Recorrido de un reporte hasta los estudios de comprobación.

### 5.3.1 Estudios clínicos controlados de ampliación o comprobación

Los métodos observacionales no son suficientes para establecer una relación causal entre el evento o reacción adversa y el medicamento y por lo tanto se requiere la realización de un ensayo clínico controlado. Este es el diseño que permitiría la comprobación de una hipótesis de la forma más ajustada de acuerdo con la metodología epidemiológica. Estos estudios utilizan la asignación de los sujetos en forma aleatoria, usan un grupo de personas expuestas al medicamento sospechoso y otras no expuestas durante un período de tiempo. tiempo en el



cual se determina la incidencia de los eventos adversos en cada grupo. Si la incidencia ajustada es mayor en el grupo expuesto al medicamento que en el grupo no expuesto, y además esta diferencia es clínica y estadísticamente significativa, se puede establecer si el medicamento aumenta, o no aumenta, el riesgo de desarrollar el evento en estudio.

Así mismo, y en especial en ensayos clínicos dirigidos a evaluar efectividad terapéutica, existen otras fuentes de información sobre eventos adversos en ensayos clínicos, como la recolección de información sobre otros hechos referidos espontáneamente por los participantes del estudio o un interrogatorio estructurado sobre los acontecimientos adversos más probables.

Por razones éticas y/o económicas muchos eventos adversos no pueden ser comprobados por medio de esta metodología debido a que sería necesario mantener grandes grupos poblacionales a exposiciones muy prolongadas, o en situaciones difíciles de controlar como el consumo concomitante de otros medicamentos o alimentos, o porque se desarrollaron sólo en algunas poblaciones especiales que no es posible estudiar, como es el caso de mujeres embarazadas, ancianos, y niños. En este sentido, en algunas circunstancias la comprobación de hipótesis ha podido ser realizada mediante:

### 5.3.2 Estudios de casos y dondroles

En este tipo de estudio observacional, a partir de una población se identifican un grupo de personas que presentan el evento adverso o PRM (casos) y otra que no tiene el evento adverso o PRM (controles). Los casos pueden ser identificados a partir de registros primarios como historias clínicas de pacientes que sufran el evento, y los controles deben ser seleccionados de la misma población de donde provienen los casos. Es decir, si por ejemplo los casos son hospitalarios, los controles también deben serlo, y además el grupo control debe tener la misma





prevalencia de exposición al medicamento que el observado en la población de origen.

A continuación se determina la frecuencia de prescripción del medicamento tanto en los casos como en los controles, así como de aquellas variables que también pueden explicar la aparición del evento (factores de confusión como la disfunción renal o hepática). Si la frecuencia de prescripción de medicamento es mayor en los casos que en los controles, y esta diferencia ajustada por los factores de confusión, es clínica y estadísticamente significativa, se puede decir que existe una asociación entre el consumo del medicamento y la presencia del evento adverso o PRM.

Este método es de mucha utilidad en farmacovigilancia ya que aparte de ser rápido y económico (no requiere seguimiento en el tiempo), resulta ideal para casos donde las reacciones adversas son poco frecuentes. Entre sus inconvenientes se encuentran una mayor susceptibilidad a sufrir sesgos, principalmente sesgos de selección, lo cual ocurre al momento de seleccionar tanto los controles, que no son comparables con los casos porque provienen de poblaciones distintas, como los casos, ya que solo se incluyen pacientes diagnosticados con la RAM, quedando por fuera, habitualmente, los casos fatales y los no diagnosticados. Además, este diseño no permite estimar incidencias ni establecer una relación causal entre el medicamento y la reacción adversa o PRM.

### 5.3.3 Estudios de cohortes

Son estudios observacionales que implican el seguimiento, en el tiempo, de un grupo poblacional expuesto al medicamento y otro no. Durante el período de seguimiento, en cada grupo o cohorte se determina la frecuencia de PRM o de posibles eventos adversos. Este seguimiento puede ser prospectivo –el cual implica que en el momento de iniciar el estudio los grupos no han experimentado el evento y se evaluará en el





tiempo la aparición de este tanto en el grupo expuesto como en el no expuesto al medicamento— o retrospectivo —en el cual al momento de iniciar el estudio las personas ya experimentaron el evento y a partir de registros previos o históricos se determina desde cuándo estuvieron expuestos o no al medicamento y cuándo desarrollaron el evento adverso—.

Si la incidencia ajustada de eventos adversos o PRM es mayor en el grupo expuesto que en el no expuesto al medicamento, y esta diferencia se considera estadística y clínicamente significativa, se podrá concluir que el estar expuesto al medicamento aumenta o no el riesgo de desarrollar el evento adverso.

Son muy útiles para el estudio de aquellos medicamentos ampliamente prescritos y de uso prolongado, pues provee una ventaja para realizarlos en cualquier ámbito de atención, principalmente en subgrupos específicos de población. Además, permite el estudio de múltiples eventos adversos o PRM usando la misma población. Entre los inconvenientes de este diseño se encuentra el costo que implica el seguimiento, en particular si es prospectivo. El retrospectivo presenta la ventaja de que para su realización no se requiere un costo tan elevado, pero sí poseer registros de historias clínicas o estadísticas vitales de buena calidad y confiabilidad para documentar con precisión el desarrollo de los eventos adversos o PRM previo a la exposición con el medicamento. Así mismo, es necesario poseer información de buena calidad respecto de otros medicamentos y variables que también puedan explicar la aparición del evento (factores de confusión). En muchas ocasiones no son adecuados para el estudio de enfermedades con baja incidencia porque se necesitaría el seguimiento de grandes cohortes y por períodos muy prolongados. Sin embargo, este tipo de estudios, junto con los ensayos clínicos controlados, son los únicos en los que se puede determinar una posible relación causal entre el medicamento y el desarrollo de eventos adversos o PRM.





## La segunda ola de la farmacovigilancia: ¿Se pueden prevenir las reacciones adversas y PRM?

6

Las RAMs y los PRMs son prevenibles. Se calcula que entre 35 y 81% de las reacciones adversas a medicamentos son prevenibles o completamente evitables<sup>45,46,47,48,49</sup>. Se estima que en ancianos hasta 88% de las hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos son prevenibles y para no ancianos se pueden prevenir hasta 24% de las hospitalizaciones<sup>50</sup>. Las RAMs que más recursos consumen son precisamente las que son potencialmente prevenibles<sup>51</sup>. El panorama en la atención de urgencias no es distinto, se estima que en urgencias entre 20 y 25% de las consultas están relacionadas con el uso de los medicamentos, entre 20 y 25% terminan en hospitalización y en general se estima que 70% de estas son prevenibles<sup>52</sup>.

<sup>45</sup> Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scout A., Walley T., Farrar K., Park K., Breckenridge A. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.

<sup>46</sup> Pouyanne P., Haramburu F., Imbs J., Bégau B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320: 1036

<sup>47</sup> Olivier P., Boulbes O., Tubery M., Carles P., Montastruc J.L., Lapeyre-Mestre M. Preventability of adverse effects in a medical emergency service. *Therapy* 2001; 56: 275-8.

<sup>48</sup> Aronson J.K., Ferner R.E. Preventability of drug-related harms - part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions *Drug Saf.* 2010 Nov 1; 33(11): 995-1002.

<sup>49</sup> Olivier, Pascale1; Boulbés, Olivier2, et al. Assessing the Feasibility of Using an Adverse Drug Reaction Preventability Scale in Clinical Practice: A Study in a French Emergency Department. *Drug Safety* 2002; 25(14) :1035-1044.

<sup>50</sup> *Pharmacy World & Science* V24 No. 2, 2002.

<sup>51</sup> *Biomédica* 2006; 26; 31-41.

<sup>52</sup> *Eur J. Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-963.





¿Cuándo se considera que una RAM o PRM es prevenible?:

- Si la dosis, la vía de administración y las posologías son inapropiadas para la edad, sexo, peso o el estado de la enfermedad.
- Si no se realizaron pruebas requeridas de laboratorio o monitoreo del medicamento.
- Si se trata de reacciones alérgicas conocidas y registradas previamente en la historia clínica del paciente (Reacciones Adversas tipo B).
- Reacciones idiosincráticas que han ocurrido previamente<sup>53</sup>.
- La mayoría de los PRM como los ocasionados por:
  - \* defectos farmacéuticos;
  - \* interacciones medicamentosas;
  - \* uso inapropiado;
  - \* instrucción inadecuada por parte del prescriptor;
  - \* conservación y almacenamiento inadecuados del medicamento;
  - \* uso en situaciones donde está contraindicado o no autorizado su empleo;
  - \* errores en la dispensación;
  - \* falta de adherencia terapéutica;
  - \* problema de salud insuficientemente tratado;
  - \* errores en el registro sanitario de medicamentos<sup>54</sup>;

---

<sup>53</sup> Schumock G., Thornton J. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992 Jun; 27(6): 538.

<sup>54</sup> Thornton J.P., Schumock G., Kanafotska C. Development of a computerized pharmacy therapeutic recommendation tracking program. *Top Hosp Pharm Manage.* 1992 Jan;11(4): 44-51.





- \* autoprescripción<sup>10</sup>;
- \* falta de acceso al medicamento por razones administrativas o económicas<sup>10</sup>;
- \* falta de la disponibilidad o comercialización de un determinado medicamento en el país (p. ej. medicamentos huérfanos)<sup>10</sup>.

**Si no se sospechan RAM y los problemas asociados al uso de medicamentos nunca se van a prevenir, el reto, en la segunda ola de la farmacovigilancia, es la educación médica enfocada en prevención.**

Un gran problema lo constituye el desconocimiento del personal de salud respecto a farmacovigilancia. En un estudio en médicos americanos, 51,4% no reportaban y solo 43,9% habían hecho un reporte una vez en su ejercicio. El 20% no conocían el sistema de reporte y 30% no sabían cómo reportar; no reportaban porque las RAMs eran conocidas (75,6%), o las consideraban triviales (71,1%) o de causalidad incierta (66,3%).

La principal dificultad en farmacovigilancia es la falta de educación y cultura al respecto, seguida por mitos sobre la calidad y la seguridad de medicamentos, sobre la complejidad de formularios de reporte, falta de tiempo de quien reporta, imposibilidad o dificultad para el reconocimiento de las RAMs, temor por la responsabilidad administrativa y legal que el reporte del RAM podría ocasionar<sup>55</sup>.

Hay interés mundial en tener instrumentos que permitan identificar fácilmente que una reacción adversa resulta prevenible. Uno de los más conocidos es el cuestionario propuesto

<sup>55</sup> Maldonado C. Farmacovigilancia en Colombia. III Congreso de Investigación Clínica AVANZAR. Marzo 2006.





por Schumock<sup>54</sup>, el cual se compone de siete preguntas que deben formularse al analizar cada evento adverso reportado. Si la respuesta a por lo menos una de las siguientes preguntas es **SÍ**, la reacción adversa se clasifica como prevenible:

1. ¿Fue el medicamento sospechoso de la RAM no apropiado para la condición clínica del paciente?
2. ¿Fue la dosis, vía y frecuencia de administración no apropiada para la edad, peso y estadio de la enfermedad en tratamiento?
3. ¿El medicamento requería monitoreo sanguíneo u otra prueba de laboratorio y no fue realizado?
4. ¿Existía historia de alergia o de reacciones adversas previas?
5. ¿Existía alguna interacción reconocida con otros medicamentos concomitantes?
6. ¿Se documentaron niveles séricos de medicamentos tóxicos en el paciente?
7. ¿Existía pobre adherencia al tratamiento involucrado en la RAM?

Otros autores han modificado el cuestionario de Schumock pasando de siete a cuatro preguntas y clasificando igualmente como prevenible la RAM si responde sí en alguna de estas:

1. ¿Fue el medicamento sospechoso de la RAM no apropiado para la condición clínica del paciente?
2. ¿Fue la dosis, vía y frecuencia de administración no apropiada para la edad, peso, función del órgano y estado de la enfermedad en tratamiento?





3. ¿Si la reacción fue alérgica, la alergia había sido documentada previamente?
4. ¿Fue apropiado el monitoreo terapéutico del medicamento u otra prueba de laboratorio en la cual se pueda haber predicho la reacción?

### 6.1 ¿QUE INTERVENCIONES SE PUEDEN REALIZAR PARA PREVENIR LAS RAMS Y PRM?

Dentro de las estrategias en este aspecto se encuentran las medidas administrativas encaminadas a incentivar las actividades de promoción y prevención. Dichas medidas se fundamentan en el manejo del perfil riesgo/beneficio que los medicamentos tienen de acuerdo con la evidencia disponible y la que se genera durante el análisis y seguimiento de las señales. Estas medidas son:

- Difundir los datos que aparecen en la información para prescribir relacionados con la RAM y las medidas para prevenirla, entre las cuales tenemos:
  - \* Restricción de uso
  - \* Nuevas contraindicaciones
  - \* Restricción de uso en ciertos grupos de población
  - \* Realización de pruebas clínicas o analíticas
  - \* Restricción del ámbito de la prescripción
  - \* Restricción de ciertas presentaciones
  - \* Retiro del mercado

Dentro de las estrategias de promoción y prevención para difundir esta información están<sup>56</sup>:

<sup>56</sup> The importance of Pharmacovigilance Safety Monitoring of Medicinal Products World Health Organization 2002.





## 76 Manual de Farmacovigilancia

---

- Divulgación y capacitación orientada a la selección adecuada del medicamento/paciente.
- Promoción del uso adecuado conforme a las guías de manejo clínico institucionales.
- Capacitación y seguimiento de la información suministrada al paciente sobre el tratamiento:
  - \* Verbal (médico, enfermero, farmacéutico)
  - \* Por escrito (prospecto)
- Participación y corresponsabilidad de todos los profesionales sanitarios:
  - \* Programas específicos de vigilancia activa.





# Farmacovigilancia desde los prestadores de servicios de salud

## 7

La metodología detallada anteriormente en farmacovigilancia es aplicable al médico en su consultorio, en la institución prestadora de servicios de salud, en las entidades promotoras de salud, entidades adaptadas e industria farmacéutica.

### 7.1 IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN EL DÍA A DÍA DE LA ATENCIÓN MÉDICA

El médico tiene un papel protagónico en el seguimiento de los pacientes expuestos a medicamentos en general. Vale la pena resaltar que la eficiencia de un sistema de notificación depende en gran medida del grado de colaboración y responsabilidad del médico en la valoración continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

El médico debe ser consciente que para que el medicamento pueda desarrollar plenamente sus acciones terapéuticas dentro de un margen aceptable de seguridad, debe ser utilizado solamente para aquello que está indicado, tal cual está indicado y cuando realmente sea necesario. Así mismo, antes de administrarlo debe prestarse especial atención a sus contraindicaciones, precauciones, interacciones con otros medicamentos y a sus posibles reacciones adversas. Por otra parte resulta fundamental conocer cuál es su vía de administración y tener en cuenta las recomendaciones para su acondicionamiento, almacenamiento y conservación.





Así mismo, se recomienda al médico que se realice las siguientes preguntas antes de recetar o dispensar un medicamento:

- ¿Es este medicamento el adecuado para el problema de salud del paciente?
- ¿Son la dosis, vía de administración y pautas posológicas las correctas?
- ¿Se han realizado los análisis de laboratorio del paciente pertinentes y se han evaluado?
- ¿Presenta el paciente alguna enfermedad o estado que pueda afectar a la farmacocinética del medicamento?
- ¿Presenta el paciente alguna alergia a este medicamento o a alguno similar?
- ¿Se está tratando el paciente con algún otro fármaco (producto fitoterapéutico, producto de medicina alternativa, etc.) que pudiera producir una interacción medicamentosa significativa?
- ¿El medicamento recetado está entre los que presentan un riesgo alto de producir RAM y para su uso requiere aplicar precauciones adicionales, como una vigilancia más estrecha del paciente o un mayor número de análisis de laboratorio (p. ej., hemogramas y concentración sérica del fármaco, de urea y de electrolitos)?
- ¿Está el medicamento caducado?
- ¿Se observa algún deterioro en el fármaco, por ejemplo un cambio de color?
- ¿Es estéril el equipo de inyección?

La Universidad de Gröningen (Holanda) desarrolló una metodología sistematizada para la enseñanza de la farmacoterapia racional que la OMS auspicia e impulsa en todo el





mundo. Este modelo de prescripción, en el cual se plantea el concepto de la farmacoterapia racional, entendida como un conjunto de decisiones y acciones soportado sobre la base de un correcto diagnóstico e identificación de los problemas del paciente, involucra los siguientes aspectos: la consideración de las medidas no farmacológicas; la determinación de usar o no medicamentos y, en caso de ser necesarios, una correcta selección de estos agentes terapéuticos; la elaboración de un apropiado régimen de dosificación, seguido de instrucciones claras y completas para facilitar el cumplimiento de la terapia; y un adecuado seguimiento o monitoreo de la evolución del paciente.

Este proceso comprende un conjunto de aspectos que permiten dotar a los prescriptores de herramientas que ayudan a mejorar el desarrollo de sus labores, siempre basados en la evidencia científica disponible. Introduce un enfoque racional, lógico, paso a paso, para resolver los problemas de salud de los pacientes.

El proceso de la terapéutica racional consiste en:

1. Definir el o los problemas del paciente.
2. Especificar el o los objetivos terapéuticos.
3. Diseñar un esquema terapéutico apropiado para el paciente.
4. Iniciar el tratamiento (formular la receta).
5. Brindar información, instrucciones y advertencias al paciente.
6. Supervisar la evolución del tratamiento.

La descripción completa de esta metodología, útil y recomendada por la OMS fue compilada por esta entidad en el libro:





*Guía de la buena prescripción - Manual práctico OMS 1998 para incentivar el uso racional de medicamentos*, documento que puede ser consultado gratis en:

<http://www.who.int/medicinedocs/index.fcgi?sid=lyByOnLh9ee80ca800000000476ad404&a=d&d=Jh2991s>

## 7.2 ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DESDE LOS PRESTADORES DE SERVICIOS DE SALUD: CENTROS DE FARMACOVIGILANCIA

La Organización Mundial de la Salud y los organismos sanitarios relacionados con las actividades regulatorias y de vigilancia de medicamentos alrededor del mundo, se han encargado de formar sistemas que facilitan la recolección de señales que logran la detección temprana de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

Dentro de estos sistemas de recolección de datos se ha establecido la creación de sitios especializados que se encarguen del acopio de los reportes, el registro, la organización y codificación, el análisis y, por qué no, de la publicación de los resultados, para que de esta forma se retroalimente con la información a los generadores de los reportes. Nos referimos a los conocidos Centros de Farmacovigilancia. Dichos centros deben trabajar en permanente contacto con las autoridades sanitarias dentro de una red que brinda cubrimiento a la totalidad del territorio de un país determinado.

### 7.2.1 El porqué de los centros de farmacovigilancia...

La cultura de la farmacovigilancia comienza con la creación de una iniciativa basada en la responsabilidad de los entes gubernamentales, de la industria farmacéutica, de las entidades de salud, del medio académico, de los médicos y de todos los involucrados de una u otra forma en el campo de





la salud para con la población en general, ya que no hay otra manera de asegurar la permanencia en el mercado sólo de los productos que representan una opción de calidad para los pacientes. Una vez que se genera esta cultura, está claro que los diferentes sectores involucrados insistirán en la creación de los centros de farmacovigilancia. El sector académico cuenta con una gran credibilidad y respeto por parte de los otros personajes involucrados, por esto se constituye en una pieza clave en el fortalecimiento de esta clase de centros ya que es un sector neutral interesado particularmente en el bienestar de los pacientes. El ámbito científico, además de estar constantemente actualizado conoce en forma amplia y detallada los avances en medicina y terapéutica y es un soporte importante para la constitución y desarrollo de los centros de farmacovigilancia. El campo de la epidemiología desempeña un papel muy importante en la creación de estos centros ya que se sirve de los datos recolectados a través de los reportes para realizar los análisis pertinentes y son estos reportes el soporte de los resultados de sus estudios.

Muchos centros de farmacovigilancia nacen como resultado de la demanda regulatoria en este aspecto. De esta manera, al estar obligado por la ley el desarrollo de programas de farmacovigilancia, los entes regulatorios exigen el establecimiento de centros en determinadas partes con el fin de tener fuentes perfectamente identificadas de información que sea después dirigida a la entidad gubernamental y sea esta la encargada del manejo de la información resultante.

Las compañías farmacéuticas deben tener dentro de sus políticas la constitución de programas de farmacovigilancia definidos por procedimientos específicos. De esta manera, se asegurarían el reporte, el registro de los datos y el cumplimiento de las exigencias regulatorias de cada país. En Colombia se considera imprescindible y urgente la realización de actividades de vigilancia e inspección que garanticen el adecuado





funcionamiento del programa de farmacovigilancia en cada uno de los actores del sistema de salud.

A pesar de que la farmacovigilancia como disciplina beneficia en gran medida a todos los organismos dedicados al cuidado de la salud y los centros de farmacovigilancia serían una valiosa ayuda para la evaluación cotidiana de la seguridad de los medicamentos disponibles comercialmente, se deben tener en cuenta algunos puntos que se podrían presentar en el momento de su creación.

### ***Falta de conocimiento e idoneidad***

El desconocimiento del tema lleva en muchas ocasiones a desechar la posibilidad de crear un centro de farmacovigilancia al malinterpretar su finalidad, requerimientos y la forma en que debe funcionar. Se pudiera considerar que su puesta en marcha es compleja, demanda altos recursos económicos y humanos o, por el contrario, se puede llegar a concluir que no se considera una herramienta útil y que no vale la pena la inversión correspondiente.

### ***Falta de interés***

Siempre podría resultar más fácil limitarse a prescribir un producto, observar la evolución del paciente y solo en caso de ser necesario o al advertir el anuncio público de una reacción causada por un determinado medicamento tomar medidas correctivas y elegir otro producto que se ajuste mejor al perfil del paciente. También podría creerse que en nuestro país sería irrelevante la creación de un programa de farmacovigilancia local debido a que ya existen organizaciones ampliamente distribuidas que se encargan de esto en el ámbito mundial.

### ***Falta de cultura de reporte***

Para que se pueda instaurar un programa de farmacovigilancia y para que la creación de centros tenga sentido, todos los



participantes del sistema de servicios de salud deben aceptar su responsabilidad en la generación de los reportes. La falta de cultura y de educación en la disciplina del reporte puede ser un gran obstáculo para el funcionamiento de un centro de farmacovigilancia.

### ***Falta o desconocimiento de procedimientos oficiales***

La falta de legislación sobre el tema o su desconocimiento en muchos países es una limitante al pretender crear un centro de farmacovigilancia, ya que al no tener normas regulatorias o al no hacerse efectivo su cumplimiento, se podría pensar que no es necesario y que no forma parte de las responsabilidades de los involucrados en la prestación de los servicios de salud.

### ***Temor y conflicto de intereses***

Todo sistema que pretenda regular un proceso y establecer juicios de responsabilidad tendrá el riesgo de generar temores fundamentados en el interrogante de si existe un manejo irresponsable de información y si en estos centros se cumplen los controles adecuados. El manejo de la información proveniente de estos centros debe ajustarse a estrictos controles ya que puede desencadenar falsas señales que afectarían a los productos, al poner en duda su seguridad, y a los pacientes, al limitarse las opciones de acceso al tratamiento.

### **7.2.2 ¿A quién se delega el manejo del programa de farmacovigilancia en una institución?**

Tomando como base la estructura de la prestación de servicios en Colombia, regida por la Ley 100 de 1993 y la resolución 1403 de 2007, las actividades de farmacovigilancia deben establecerse en:

- Instituciones Prestadoras de Salud o IPS
- Hospitales



- Entidades Promotoras de Salud del régimen subsidiado, contributivo y entidades especiales
- Empresas Administradoras de Planes de Beneficios.

Las entidades mencionadas anteriormente deben contar con un grupo de personas responsables de la búsqueda, recolección y manejo de la información de farmacovigilancia, según las indicaciones dadas anteriormente.

Las actividades de farmacovigilancia según las características de la institución, deben estar coordinadas por profesionales o representantes de las áreas de farmacia hospitalaria en IPS o coordinación de autorizaciones de medicamentos en EPS, vigilancia epidemiológica, comité de farmacia y terapéutica en IPS o comité técnico-científico en EPS, auditoría médica, enfermería o coordinación de garantía de la calidad en EPS, atención al usuario y área gerencial o administrativa de la institución. No importa qué área asuma la responsabilidad del comité siempre y cuando se garantice la continuidad del programa. Las EPSs deben exigir a sus IPSs el funcionamiento de un programa de farmacovigilancia dentro de su red prestadora como un requisito dentro de la evaluación integral de la calidad del servicio que prestan estas entidades a sus usuarios, visto dentro del contexto de la minimización del riesgo, base fundamental del sistema obligatorio de garantía de calidad en las instituciones de salud.

### 7.2.3 ¿Cómo crear el programa de farmacovigilancia?

- Sensibilizar y concientizar dentro de la entidad a los directivos y al personal científico de la necesidad de implementar el programa de farmacovigilancia mediante reuniones informativas y educativas y a través de la difusión de material digital o impreso.
- Dotación del programa con personal y equipos, el cual incluye un área física con inmuebles, computador, Internet y acceso a bases de datos de literatura biomédica.





- Creación del procedimiento institucional de farmacovigilancia.
- Diseño, institucionalización y difusión del formato oficial de reporte de eventos en farmacovigilancia.
- Creación y establecimiento de bases de datos de reportes.
- Comunicaciones e interacción del programa de farmacovigilancia con casas farmacéuticas, entidades regulatorias y otros programas de farmacovigilancia.
- Aplicación y discusión de medidas de gestión de riesgo con base en los reportes allegados al grupo







## Vigilancia de los dispositivos médicos (tecnovigilancia)<sup>57</sup>

# 8

La tecnovigilancia se puede definir como el conjunto de actividades orientadas a la identificación, evaluación, gestión y divulgación oportuna de la información relacionada con los incidentes adversos, problemas de seguridad o efectos adversos que presenten estas tecnologías durante su uso, a fin de tomar medidas eficientes que permitan proteger la salud de una población determinada.

El término “dispositivo médico” proviene de su denominación en inglés *Medical Device* y en el ámbito nacional son mejor conocidos como elementos médico - quirúrgicos y equipos médicos; recientemente, mediante la expedición del Decreto 4725 de 2005, se han definido como cualquier instrumento, aparato, artefacto, equipo biomédico u otro artículo similar o relacionado, utilizado solo o en combinación, incluyendo sus componentes, partes, accesorios y programas informáticos que intervengan en su correcta aplicación, destinado por el fabricante para uso en seres humanos, en los siguientes casos:

- Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento o alivio de una enfermedad (p. ej., sonda para gastrostomía, ecocardiógrafos, ecoencefalógrafos, encefaloscopios,

<sup>57</sup> Tomado de INVIMA: <http://www.invima.gov.co/Invima/tecnovigilancia/index.jsp?codigo=326>





endoscopios, estetoscopios, laringoscopios, sistemas radiográficos/ topográficos).

- Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia (p. ej., desfibrilador, catéter cardiaco para angiografía, dilatador traqueal, electrocardiógrafos, esfigmomanómetros, espéculo, gastroscopio, laparoscopios, nebulizador, suturas).
- Investigación, sustitución, modificación o soporte de la estructura anatómica o de un proceso fisiológico (p. ej., marcapasos, engrapadoras quirúrgicas, espátula, guías, implantes de matriz ósea, monitor de cabecera, prótesis de válvula cardiaca, ventiladores de cuidados intensivos).
- Diagnóstico del embarazo y control de la concepción (p. ej. preservativo, pruebas de embarazo).
- Cuidado durante el embarazo o el nacimiento, o después del mismo, incluyendo el cuidado del recién nacido (p. ej., fórceps, incubadoras pediátricas, ecógrafos, balanzas).
- Productos para desinfección de dispositivos médicos (p. ej., desinfectantes).

Los cuales no ejercen la acción principal que se desea por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos (art. 3, Decreto 4725 de 2005).

Desde una perspectiva amplia, la seguridad puede considerarse como una condición humana básica que permite la supervivencia del hombre, y a la cual, en términos de una necesidad por satisfacer, cada cultura ha respondido generando mecanismos para salvaguardarla.





Debido a que los dispositivos médicos son destinados para intervenir directamente en el ser humano, ya sea para corregir un problema de salud o para prevenirlo, su sola utilización lleva implícito elementos que atentan contra la seguridad de un paciente, es decir, que la seguridad del paciente depende de los atributos o elementos que de una u otra forma afecten o modifiquen negativamente el estado de salud de un paciente.

Por tanto, se puede decir que un dispositivo médico es seguro, siempre y cuando su utilización no genere eventos o situaciones que alteren la seguridad o salud de un paciente.

La seguridad de un dispositivo médico debe ser evaluada como una característica fundamental en sus fases de desarrollo (técnico y clínico), fabricación, comercialización y utilización final, en las que se consideren la ejecución de actividades tales como gestión y control de riesgos, definición y evaluación permanente de los niveles de efectividad, desempeño y calidad, y el seguimiento permanente durante el ciclo de vida.

## 8.1 DEFINICIONES EN TECNOVIGILANCIA

**8.1.1 Incidente adverso**<sup>58</sup>. Potencial daño, no intencionado, al paciente, operador o medio ambiente que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo médico.

**8.1.2 Incidente adverso serio.** Potencial riesgo de daño no intencionado que pudo haber llevado a la muerte o al deterioro serio de la salud del paciente, pero que por causa del azar o la intervención de un profesional de la salud u otra persona, o una barrera de seguridad, no generó un desenlace adverso.

**8.1.3 Incidente adverso no serio.** Potencial riesgo de daño, no intencionado, diferente de los que pudieron haber llevado

<sup>58</sup> Resolución número 004816 del 27 de noviembre de 2008.





a la muerte o al deterioro serio de la salud del paciente, pero que por causa del azar o la intervención de un profesional de la salud u otra persona, o una barrera de seguridad, no generó un desenlace adverso.

**8.1.4 Acción correctiva.** Acción que elimina la causa de un evento adverso u otra situación no deseada, la cual debe ser tomada con el fin de prevenir la recurrencia del evento adverso.

**8.1.5 Acción preventiva.** Acción que previene la ocurrencia del evento o incidente adverso.

**8.1.6 Daño.** Perjuicio que afecta la salud de las personas, por causar lesión transitoria o permanente, enfermedad o muerte.

**8.1.7 Defectos de calidad.** Cualquier característica física o química del dispositivo médico que está en contra de las especificaciones definidas por el fabricante y que sirvieron de base para la expedición del registro sanitario o permiso de comercialización por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, o que impida que el dispositivo médico cumpla de manera segura y efectiva con el uso previsto durante todo su ciclo de vida.

**8.1.8 Evento adverso a dispositivo médico.** Daño, no intencionado, al paciente, operador o medio ambiente que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo médico.

**8.1.9 Factor de riesgo.** Situación, característica o atributo que condiciona una mayor probabilidad de experimentar un daño a la salud de una o varias personas.

**8.1.10 Fallas de funcionamiento.** Mal funcionamiento o deterioro de las características y/o desempeño de un dispositivo





médico, que pudo haber llevado a la muerte o al deterioro de la salud.

**8.1.11 Formato de reporte.** Es el medio por el cual un reportante notifica a la institución hospitalaria, al fabricante y/o a la autoridad sanitaria, sobre un evento o incidente adverso asociado a un dispositivo médico.

**8.1.12 Incapacidad permanente parcial.** Se considera con incapacidad permanente parcial a la persona que por cualquier causa, de cualquier origen, presenta una pérdida de su capacidad igual o superior a 5% e inferior a 50%, en los términos del Decreto 917 de 1999, o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.

**8.1.13 Programa Institucional de Tecnovigilancia.** Se define como un conjunto de mecanismos que deben implementar internamente los diferentes actores de los niveles departamental, distrital y local, para el desarrollo del Programa Nacional de Tecnovigilancia.

**8.1.14 Red de Tecnovigilancia.** Estrategia nacional de comunicación voluntaria y de trabajo colectivo, que busca articular, apoyar y coordinar el desarrollo de la tecnovigilancia en Colombia, a través de la participación y comunicación activa entre cada uno de los integrantes del programa y la entidad sanitaria local o nacional.

**8.1.15 Trazabilidad.** Se refiere a la capacidad de seguir un dispositivo médico a lo largo de la cadena de suministros desde su origen hasta su estado final como objeto de consumo.

## 8.2 REPORTE EN TECNOVIGILANCIA

El sistema de reporte voluntario se caracteriza por ser un sistema de vigilancia pasiva, en el cual el grupo institucional





de tecnovigilancia, el profesional de la salud u otro reportante diligencia un formato preestablecido, donde consigna información sobre el paciente, evento adverso o incidente adverso, dispositivo médico involucrado y datos de quien reporta. Esta información es analizada y gestionada en la institución, dando inicio a las acciones pertinentes para solucionar el problema y así contribuir al mejoramiento continuo de ésta. Luego, estos reportes deben ser enviados a la entidad sanitaria, ya sea a nivel regional (seccionales regionales de salud) o a nivel central (INVIMA), para después ser procesada, analizada y evaluada según sea el caso y así determinar el impacto individual y colectivo del evento o incidente reportado y tomar las medidas a que haya lugar, de forma que se preserve la salud y protección de los usuarios de este tipo de tecnología.

### 8.3 PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE EL REPORTE DE EVENTOS E INCIDENTES ADVERSOS

#### 8.3.1 ¿Qué es el reporte de eventos e incidentes adversos a dispositivos médicos?

Actividad que tiene como fin principal suministrar al INVIMA, FABRICANTE e INSTITUCIÓN HOSPITALARIA información clara, veraz y confiable sobre el riesgo de generación (incidente adverso) o generación de un evento adverso relacionado con un dispositivo médico durante su uso. La información contenida en el reporte sobre el paciente y reportante es confidencial y será usada solamente con fines sanitarios.

#### 8.3.2 ¿Cuál es el objetivo de reportar?

Obtener información para la evaluación de los riesgos asociados con el uso de dispositivos médicos. Tomar acciones necesarias para la reducción o eliminación del riesgo de generación de eventos e incidentes adversos. Contribuir en el mejoramiento de los sistemas de información en salud en el país referentes a la vigilancia epidemiológica.





### 8.3.3 ¿Quién debe hacer el reporte?

Todo ciudadano colombiano, profesional de la salud o institución hospitalaria que identifique o tenga conocimiento de que un dispositivo médico causó un evento e incidente adverso en un paciente o es sospechoso de producirlo. Persona natural o jurídica responsable del diseño, fabricación, acondicionamiento y etiquetado de un dispositivo médico para ser comercializado en su propio nombre o de un titular autorizado, independientemente de que algunas de estas operaciones sean realizadas por esta misma persona o por un tercero contratado.

### 8.3.4 ¿Qué tipos de reportes existen?

- Reportes individuales de seguridad: reportes de tecnovigilancia que relacionan un(os) evento(s) e incidente(s) adverso(s) con un dispositivo médico en particular.
- Reportes periódicos de seguridad: conjunto de reportes de tecnovigilancia que relacionan la ocurrencia de eventos e incidentes adversos e información sobre la seguridad de un dispositivo médico o grupos de dispositivos médicos en un período definido y se ha realizado un proceso de gestión interna eficiente por parte del reportante.
- Reportes de retiro de dispositivos: reportes de tecnovigilancia mediante los cuales un fabricante o importador informa a la autoridad sanitaria sobre el retiro de un producto del mercado cuando estos supongan un riesgo para la salud de los pacientes en que van a ser usados.
- Reporte de alertas internacionales: reporte de tecnovigilancia mediante el cual un importador autorizado para comercializar dispositivos médicos en Colombia informa al INVIMA de la generación de una alerta internacional por parte de la casa fabricante en el país de origen o por una agencia sanitaria de carácter mundial en la que se





vea involucrado un dispositivo médico comercializado o no en Colombia.

### 8.3.5 ¿Qué eventos e incidentes se deben reportar?

Los integrantes del Sistema Nacional de Tecnovigilancia deberán reportar los eventos e incidentes adversos serios o no serios que se presenten como consecuencia de la utilización de un dispositivo médico. Lo anterior teniendo en cuenta lo dispuesto por los artículos 59, 60, 62, 63 y 64 del Decreto 4725 de 2005 y artículos 15, 16, 17, 18 de la Resolución 4816 de 2008.

- Artículo 15. Reporte inmediato. En caso de presentarse un evento o incidente adverso serio con los dispositivos médicos para uso en humanos, debe realizarse el reporte de dicho incidente, utilizando el correspondiente formato ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, y deberá contener la información relacionada en el artículo 14 de la presente resolución, dentro de las setenta y dos horas (72) horas siguientes a la ocurrencia del evento o incidente.
- Artículo 16. Reporte periódico. Toda la información de los reportes de eventos adversos no serios con dispositivos médicos para uso en humanos, junto con las posibles medidas preventivas tomadas, deben ser presentadas trimestralmente y en forma consolidada al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, o a las Secretarías Departamentales y Distritales de Salud según sea el caso.
- Parágrafo. Los reportes periódicos serán de carácter voluntario durante los primeros cuarenta y ocho (48) meses de expedida la presente resolución. Posterior a estos cuarenta y ocho (48) meses, los reportes periódicos serán de carácter obligatorio.





- Artículo 17. Contenido de los reportes periódicos. Los reportes periódicos deben contener como mínimo la siguiente información:

**1. Identificación del paciente:**

- a) Edad (años).
- b) Sexo.

**2. Descripción del evento:**

- a) Fecha del evento sospechado.
- b) Diagnóstico principal del paciente.
- c) Desenlace(s) que aplique(n): no hubo consecuencia(s), muerte, enfermedad o daño que amenace la vida, hospitalización: inicial o prolongada, daño de una función o estructura corporal, intervención médica o quirúrgica, otros.
- d) Descripción del evento.

**3. Información del dispositivo médico involucrado:**

- a) Nombre genérico del dispositivo médico.
- b) Nombre comercial del dispositivo médico.
- c) Fabricante.
- d) Número de lote o serie.
- e) Modelo referencia.
- f) Versión del *software* si aplica.
- g) Registro sanitario o permiso de comercialización.
- h) Distribuidor y/o importador.
- i) Área de funcionamiento del dispositivo médico en el momento del evento.
- j) Indicar si se reportó al fabricante/importador por parte del prestador de servicios de salud.





#### 4. Otra información adicional:

- a) Gestión realizada.
- b) Acciones correctivas y/o preventivas.
- c) Código de identificación interno de cada reporte.

#### 5. Identificación del reportante:

- a) Institución reportante.
- b) Nivel (si aplica).
- c) Nombre del responsable de tecnovigilancia.
- d) Fecha del reporte.
- e) Dirección.
- f) Ciudad o municipio departamento.
- g) Teléfono y correo electrónico.

Si lo considera necesario, el INVIMA podrá establecer mecanismos, utilizar estándares y/o formatos para el manejo de la información de los reportes periódicos, que involucre a los diferentes actores del programa.

- Parágrafo 1°. En el caso de fabricantes e importadores de dispositivos médicos, además de la información requerida para reportes inmediatos y reportes periódicos deberá reportar:
  - a) Fecha de aviso al fabricante.
  - b) Fecha esperada de seguimiento o reporte final.
  - c) Estado actual del dispositivo: Devuelto/ no devuelto/ destruido/ actualmente en uso/ descontinuado/ desconocido, etc.
  - d) Medidas correctivas o preventivas iniciadas para reducir la probabilidad de ocurrencia.





- e) Instituciones o establecimientos donde fue distribuido el dispositivo. Debe indicar detalladamente los sitios donde fue distribuido o vendido el dispositivo, señalando nombre de la institución y número de unidades vendidas o distribuidas en ese establecimiento.
- Parágrafo 2°. En caso de no contar con la información solicitada en el presente artículo, se deberá consignar y enviar los documentos que comprueben que se realizaron como mínimo tres (3) intentos para obtener la información y que esta no fue posible conseguirla.
  - Parágrafo 3°. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, podrá solicitar ampliación de la información de los reportes, para lo cual el reportante deberá responder a la solicitud en un término no superior a quince (15) días.
  - Artículo 18. Informe consolidado. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, enviará un informe al Ministerio de la Protección Social, de los eventos adversos serios que se reporten y las medidas preventivas propuestas que se deban tomar de manera inmediata. Igualmente, enviará un informe semestral consolidado de los reportes periódicos que se reciban en el Programa Nacional de Tecnovigilancia.
  - Artículo 19. Retiro de productos. Los fabricantes e importadores de dispositivos médicos deberán notificar al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, el retiro total o parcial de productos del mercado cuando estos supongan un riesgo para la salud de los pacientes en que van a ser usados. Para la notificación, los fabricantes e importadores de dispositivos médicos deben suministrar como mínimo la siguiente información:





1. Nombre, referencias, números de lote o series del dispositivo médico, objeto del retiro y fecha de vencimiento cuando aplique.
2. Causas que motivaron el retiro de los productos con documentos que soporten esta decisión.
3. Destinatarios del dispositivo médico en Colombia.
4. Acciones que se han emprendido para llevar a cabo el retiro del producto del mercado que incluya tiempo estimado de retiro y disposición final.

El reporte del retiro del producto al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, no es un condicionante para que el fabricante o importador lleve a cabo el retiro del producto del mercado.

Los retiros de dispositivos médicos por causas diferentes a la seguridad o desempeño del producto no deben ser reportados al Programa Nacional de Tecnovigilancia. Lo anterior, sin perjuicio de las acciones que pueda tomar la autoridad competente, dentro de la inspección, vigilancia y control de los dispositivos médicos.

- **Parágrafo.** Los fabricantes o importadores de dispositivos médicos deberán notificar al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, los comunicados que suministren a sus usuarios, cuando estos informen sobre aspectos que influyan directa o indirectamente con la seguridad o desempeño de los dispositivos médicos que comercializa.
- **Artículo 20.** Reporte de alertas internacionales por parte de los importadores. Los importadores de dispositivos médicos en el país, deberán notificar al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, dentro de las setenta y dos (72) horas siguientes al conocimiento de la generación de una alerta internacional





reportada por la casa matriz o por una agencia sanitaria a nivel mundial que involucre los dispositivos médicos que este comercializa en Colombia.

### 8.3.6 ¿La información reportada está sujeta a algún nivel de confidencialidad?

Los reportes de tecnovigilancia serán considerados información de carácter epidemiológico y por tanto el INVIMA garantizará la confidencialidad del paciente involucrado en el incidente y del reportante.

**Medios para realizar el reporte:** los prestadores de servicios de salud, fabricantes o importadores de dispositivos médicos, podrán utilizar para el reporte individual de seguridad el formato de reporte de incidente adversos a dispositivos médicos expedido por el INVIMA o en su defecto podrán usar formatos institucionales siempre y cuando conserven los elementos establecidos en el formato descrito.

Este formato contiene la información necesaria que se debe reportar sobre el incidente o evento adverso ocurrido con el fin de brindar una respuesta oportuna y adecuada

### 8.3.7 ¿A quiénes se debe enviar el reporte?

INVIMA o entidad territorial de salud proveedor, importador o fabricantes de los dispositivos médicos responsable de tecnovigilancia de la institución hospitalaria

### 8.3.8 ¿Cómo reportar eventos e incidentes adversos a dispositivos médicos?

Primero debe identificar el evento o incidente adverso. Tome las medidas pertinentes para mejorar la situación clínica del paciente en caso de que este haya sido afectado por el evento. Ubique el formato de notificación oficial del INVIMA o el definido por su institución. Diligencie el formato haciendo





particular énfasis en los datos del paciente, incidente o evento adverso, datos del dispositivo médico y reportante. Envíe el formato de notificación al responsable de tecnovigilancia de su institución, al proveedor o fabricante del dispositivo médico y al INVIMA. El reporte al INVIMA lo puede enviar: vía fax, al PBX 2948700, Ext. 3926; vía correo electrónico a [tecnovigilancia@invima.gov.co](mailto:tecnovigilancia@invima.gov.co); vía correo convencional a Carrera 68D No. 17 -11, Bogotá D.C.





# Los centros de farmacovigilancia

## 9

### 9.1 ¿QUÉ ES UN CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA?

**O**rganización con experticia clínica, científica para recolectar, analizar, reportar y dar toda la información relacionada con la seguridad de los medicamentos.

### 9.2 ¿DÓNDE CREAR UN CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA?

Las entidades estatales y de acuerdo con su finalidad deben contar con centros especializados para el desarrollo de programas de farmacovigilancia, dentro de estas entidades tenemos al Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), secretarías de salud y universidades.

### 9.3 ¿CÓMO ES EL DÍA A DÍA DE UN CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA?

Una vez notificados los casos ante el ente regulador e industria farmacéutica (envío de formato institucional de reporte de eventos en farmacovigilancia y demás información de soporte del evento), se deben seguir dos procesos:

Proceso interno

- Recepción, registro y carta de agradecimiento y motivación a quien reporta.





- La información contenida en los reportes recibidos debe registrarse en una base de datos, previa codificación del evento adverso.
- Tabulación de los datos con el fin de facilitar su manejo y análisis.
- Definición de probabilidad de causalidad.

Existen dos opciones:

1. Utilización de *software* especializado que automáticamente aplica el algoritmo, determina la probabilidad de causalidad y almacena la información.
2. Aplicación manual de un algoritmo (p. ej. el algoritmo de Naranja) y establecida la probabilidad de causalidad, se alimenta una base de datos local hecha en una hoja de cálculo.

- Búsqueda de señales: después de haber establecido la probabilidad de causalidad se está en capacidad de determinar una tendencia que permite identificar señales.
- Generación de hipótesis, las señales obtenidas generan la formulación de una hipótesis que explicaría la responsabilidad del medicamento frente a un determinado evento adverso.
- Confirmación o verificación de la hipótesis. Este proceso requiere la realización de estudios observacionales (casos y controles o de cohorte) y/o estudios clínicos para la definición de la reacción adversa, su clasificación y el establecimiento de su incidencia o prevalencia.

#### 9.4 PREGUNTAS MÁS FRECUENTES QUE LLEGAN A LOS CENTROS DE FARMACOVIGILANCIA Y SUS RESPUESTAS

1. ¿Quién puede reportar? Cualquier persona que esté involucrada dentro de una comunidad donde se comercialice, prescriba y consuma un producto farmacéutico.





2. ¿Los pacientes pueden reportar? Los pacientes sí pueden reportar, idealmente si están acompañados por un profesional de la salud para poder completar la información clínica y de evaluación de causalidad del evento.
3. ¿Puedo reportar casos de medicamento sin registro sanitario? Sí, todo evento adverso relacionado con un medicamento debe ser reportado.
4. ¿Debo reportar eventos adversos que se presenten con el uso de medicamentos en indicaciones y posologías que no están aprobadas? Sí, deben reportarse.
5. ¿Cómo puedo saber si un medicamento es el responsable de una determinada reacción o acontecimiento adverso? El primer paso es consultar la información vigente del medicamento y determinar si fue usado siguiendo las recomendaciones para lo cual está indicado y los eventos adversos esperados para el producto. Aun si está ya descrito el evento adverso, este debe ser reportado. En caso de ser un evento no descrito anteriormente, igualmente se deberá reportar siguiendo la metodología descrita.
6. ¿El no obtener el efecto terapéutico esperado con un determinado medicamento, debe considerarse y reportarse como evento adverso? Sí, dado que se considera como falla terapéutica y este pertenece a los problemas relacionados con medicamentos. Este problema puede estar relacionado con problemas de calidad, uso u otras causas que deben ser estudiadas.
7. ¿Dónde me pueden informar sobre reacciones adversas? En todos los casos se debe consultar al médico, laboratorio farmacéutico o autoridad regulatoria local
8. Si reporto, ¿qué problemas puedo tener? ¿Es más trabajo? El reportar un evento adverso no implica problemas ni legales





ni éticos para el médico o profesional reportante, al contrario es un acto conducente a mejorar las condiciones de salud de los pacientes al colaborar con el conocimiento del uso de medicamentos seguros y efectivos para la población. El único trabajo para el reportante es el diligenciamiento del formato de reporte de eventos a medicamentos, el cual es un formato sencillo pero que contiene la información mínima necesaria para estudiar el evento.

9. ¿Qué pasó con mi reporte hecho a la autoridad sanitaria? Todo reporte es importante dentro de un proceso de farmacovigilancia y el papel de la autoridad sanitaria es establecer la relación de causalidad, registrarlo en la base de datos local o nacional y acorde con el número de reportes relacionados generar señales y acciones preventivas.

10. ¿Dónde puedo consultar sobre temas de farmacovigilancia?

<http://www.invima.gov.co/Invima/farmacovigilancia/index.jsp?codigo=321>  
[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html)  
<http://www.fda.gov/oc/spanish/>

11. ¿Qué tipo de consecuencias legales puede traer para el médico haber prescrito un producto que le ocasionó a su paciente una reacción adversa? Ninguna, siempre y cuando el producto se haya prescrito siguiendo las recomendaciones, indicaciones, dosis y posologías recomendadas y aprobadas por la entidad reguladora local.





# Farmacovigilancia en medicamentos biotecnológicos

# 10

Un biofármaco es un producto farmacéutico que ha sido fabricado a partir de organismos vivos (como microorganismos), órganos, tejidos, células o fluidos de origen humano o animal así como de origen biotecnológico que se obtienen a partir de una proteína o ácido nucleico por tecnología DNA recombinante. Como ejemplos de ellos tenemos la insulina recombinante humana, factores estimuladores de colonias para pacientes neutropénicos, hormona de crecimiento, inmunoglobulinas, etc.

El principio activo de estos biofármacos es en general una proteína. Esta puede ser copia de la natural que necesita el paciente o también puede ser una proteína que reacciona con moléculas naturales que están causando la patología. El mecanismo de acción de las proteínas es muy específico y depende de la estructura tridimensional de la molécula que es sumamente compleja. Se diferencia del de una entidad química obtenida por síntesis química por:

- el tamaño de la molécula, que es de un orden de magnitud 100 veces mayor. Al incrementar la cantidad de átomos de la molécula, aumenta progresivamente la complejidad y las posibles ubicaciones en el espacio que dan lugar a estructuras tridimensionales con diferente actividad;
- es altamente dependiente del proceso de fabricación de la sustancia activa, del organismo modificado que lo





produce y de la gran cantidad de parámetros en que se cultiva. Al ser generado por organismos vivos no es predecible el efecto que el cambio de un parámetro pueda tener sobre el medicamento resultante;

- depende fuertemente del proceso de purificación pues se produce junto a muchas otras proteínas celulares y además se encuentra junto a todos los ingredientes del medio de cultivo;
- son moléculas relativamente inestables y pueden modificarse junto con su actividad en cualquier etapa incluyendo (en) el llenado y terminación del medicamento;
- son moléculas tanto ellas como otras relacionadas que se generan en el proceso o aparecen como producto de degradación que pueden generar reacciones inmunogénicas de alto impacto tanto en la efectividad como en los efectos adversos.

Su desarrollo implica desde un estricto proceso de fabricación reproducible con gran cantidad de controles de calidad, datos de seguridad y eficacia preclínicos. El proceso determina un producto único imposible de reproducir, por su complejidad y heterogeneidad de la estructuras proteicas, si no se replican exactamente las mismas etapas, variables y tiempos probados y validados. Además, los métodos analíticos actuales no pueden predecir en su totalidad las propiedades biológicas de los biofármacos. El sistema inmune puede detectar alteraciones de los productos que son indetectables para los métodos analíticos, por ello, la inmunogenicidad de los biofármacos puede tener consecuencias clínicas tanto de seguridad como de efectividad. Así mismo puede haber diferencias clínicas por cambios en la sustancia activa, su pureza, los productos de degradación o contaminantes que sean detectables por métodos analíticos. Cambios en la estructura del principio activo o sus productos relacionados pueden tener efectos antagónicos o diferentes del original.





Estas diferencias en la respuesta clínica pueden aparecer en la mayoría de los pacientes o en unos pocos y como la actividad inmunológica no es predecible siempre deben realizarse estudios clínicos para cada producto antes de someter ese producto a registro. Cuando se comparan productos innovadores, cada uno tiene sus datos independientes y cada uno su proceso. Por tanto estos productos no pueden considerarse intercambiables e internacionalmente se reconoce que es imposible que haya genéricos o biogénicos para los biomedicamentos y por lo tanto no existen productos intercambiables, son alternativas terapéuticas abiertas al juicio de los médicos tratantes

Luego de esta fase preclínica continúan los estudios clínicos controlados en fases I, II y III a fin de demostrar su seguridad y eficacia para la indicación propuesta, sin los cuales no puede ni debe ser aprobado su registro. La garantía está dada por el fabricante y aprobada por la autoridad regulatoria que en el proceso de registrar el medicamento, verifica la seguridad, la eficacia, inmunogenicidad, calidad y potencia. Luego de la aprobación se hacen estudios clínicos Fase IV y farmacovigilancia, también bajo estricta supervisión de las autoridades regulatorias.

Existe claridad en las agencias reguladoras internacionales, como la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos, en la necesidad del establecimiento de programas de farmacovigilancia y seguridad clínica en los productos biológicos. Esto es debido, como se mencionó anteriormente, a que problemas como la inmunogenicidad pueden no ser vistos en fases preclínicas y clínicas, pero que sí pueden aparecer en la fase de poscomercialización en personas susceptibles. Los métodos de farmacovigilancia como la notificación espontánea, diligenciamiento del formato de eventos a medicamentos, reporte a autoridades regulatorias y análisis en el comité de farmacovigilancia institucional son idénticos a los mencionados anteriormente. Sin embargo, dada la especial susceptibilidad individual a reacciones inmunogénicas que presentan estos





medicamentos por su naturaleza proteica, novedad de ellos en el mercado y a la no existencia de intercambiabilidad entre estos productos, el médico tratante debe vigilar estrechamente tanto el efecto terapéutico como posibles eventos adversos durante el uso de este tipo de medicamentos, y ante cualquier sospecha de falla o anomalía notificar al comité de farmacovigilancia institucional que debe realizar el trámite respectivo de la notificación ante las autoridades sanitarias y regulatorias.





# Normatividad colombiana respecto a la farmacovigilancia

# 11

## 11.1 LEY 9 DE 1979

**P**or la cual establece las características de la información que se maneja en farmacovigilancia, la cual es información epidemiológica. Dicha información tiene cuatro características fundamentales que son:

- 1) Será utilizada para promoción de la salud y prevención de la enfermedad.
- 2) Es de carácter confidencial.
- 3) Es de carácter obligatorio para quienes dictamine el Ministerio de la Protección Social o la entidad delegada.
- 4) Solo puede ser divulgada por el Ministerio de la Protección Social o la entidad delegada.

## 11.2 LEY 100 DE 1993

Mediante la cual se crea el INVIMA y se establece que el INVIMA es el ente ejecutor de políticas en materia de vigilancia sanitaria y control de calidad de medicamentos, productos biológicos, dispositivos, elementos médico-quirúrgicos, odontológicos, reactivos de diagnóstico y otros, lo que implica que es el ente ejecutor de políticas en farmacovigilancia.





### 11.3 DECRETO 1290 DE 1994

Según el cual el INVIMA debe impulsar y dirigir en todo el país las funciones públicas de control de calidad, vigilancia sanitaria y vigilancia epidemiológica de los resultados y efectos adversos de los productos de su competencia.

### 11.4 DECRETO 677 DE 1995

Según el cual el INVIMA reglamentará todo lo referente a los reportes, contenido y periodicidad, que deban presentar los titulares de registros sanitarios, laboratorios farmacéuticos y establecimientos fabricantes de productos de que trata el presente decreto a las autoridades delegadas. El INVIMA recibirá, procesará y analizará la información recibida, la cual será utilizada para la definición de sus programas de vigilancia y control.

### 11.5 DECRETO 2309 DE 2002

Según el cual las instituciones asistenciales deben tener las condiciones de capacidad tecnológica y científica que les permitan reducir los principales riesgos que amenazan la vida o la salud.

### 11.6 RESOLUCIÓN 1439 DE 2002

Según la cual las instituciones asistenciales deben tener condiciones de capacidad tecnológica y científica que les permitan reducir los principales riesgos que amenazan la vida o la salud. Se deben llevar a cabo procesos de evaluación y seguimiento de los riesgos inherentes al tipo de servicio que presta, en los que se deben incluir complicaciones terapéuticas, especialmente medicamentosas y transfusionales; complicaciones derivadas de la falta de efectividad de las intervenciones de protección específica y detección temprana.





### **11.7 RESOLUCIÓN 2004009455 DE 2004**

Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de que trata el artículo 146 del Decreto 677 de 1995.

### **11.8 DECRETO 2200 - JUNIO 28 DE 2005**

Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones, dirigido a los prestadores de servicios de salud, incluyendo a los que operen en cualquiera de los regímenes de excepción contemplados en el artículo 279 de la Ley 100 de 1993, a todo establecimiento farmacéutico donde se almacenen, comercialicen, distribuyan o dispensen medicamentos o dispositivos médicos, en relación con el o los procesos para los que esté autorizado y a toda entidad o persona que realice una o más actividades y/o procesos propios del servicio farmacéutico. Se establece que dentro de las funciones y procesos del servicio farmacéutico está la creación y el desarrollo de programas relacionados con los medicamentos y dispositivos médicos, especialmente los programas de farmacovigilancia, uso de antibióticos y uso adecuado de medicamentos.

### **11.9 RESOLUCIÓN 1403 - MAYO 14 DE 2007**

Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones dirigidos a toda persona que realice una o más actividades y/o procesos del servicio farmacéutico, especialmente a los prestadores de servicios de salud, incluyendo a los que operen en cualquiera de los regímenes de excepción y a todo establecimiento farmacéutico donde se almacenen, comercialicen, distribuyan o dispensen medicamentos y dispositivos médicos o se realice cualquier otra actividad y/o proceso del servicio farmacéutico. Se establece que el sistema institucional de información sobre medicamentos





y dispositivos médicos debe contener datos del Programa de Farmacovigilancia y la Red de Farmacovigilancia.

### 11.10 RESOLUCIÓN 2010020508 - JULIO 14 DE 2010

Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de eventos adversos en la fase de investigación clínica con medicamentos en humanos, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995”.

