



**GOBIERNO
DE COLOMBIA**



MINSALUD

**MANUAL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS MONOPOLIO DEL ESTADO
UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES**

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
BOGOTÁ, MARZO DE 2018**



	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

TABLA DE CONTENIDO

1. OBJETIVO	3
2. ALCANCE	3
3. ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
4. DOCUMENTOS ASOCIADOS AL MANUAL	3
5. NORMATIVA Y OTROS DOCUMENTOS EXTERNOS	3
6. SIGLAS OFICIALES	4
7. INTRODUCCION	5
8. GENERALIDADES	5
8.1 Definiciones	5
9. CONCEPTUALIZACIÓN	10
9.1 Identificación del Evento:	10
9.2 Notificación al Programa de Farmacovigilancia	12
9.3 Análisis de la causalidad de forma sistemática.....	13
9.3.1 Determinación de la Causalidad de la Reacción Adversa a Medicamento (RAM)	13
9.4 Evaluación del Evento Adverso según Categorías de Gravedad de los Errores de Medicación del NCCMERP.....	16
9.5 Evaluación notificación Fallo Terapéutico como Evento Adverso	17
9.6 Generación de Señales	18
9.7 Identificación de los Riesgos.....	18
9.8 Retroalimentación al Notificador Primario	18
10. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES	19
11. BIBLIOGRAFIA	20
12. ANEXOS	22

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

1. OBJETIVO

Fortalecer mediante la implementación del programa de Farmacovigilancia, la calidad de los Medicamentos Monopolio del Estado del Fondo Nacional de Estupefacientes, aplicando instrumentos enfocados al uso seguro de medicamentos y mejora continua con minimización de riesgos.

2. ALCANCE

Inicia con la evaluación de la necesidad de medicamentos monopolio del Estado y finaliza con la gestión de la evaluación de información de seguridad del post consumo de los medicamentos monopolio del Estado.

3. ÁMBITO DE APLICACIÓN


Este manual aplica a la Unidad Administrativa Especial Fondo Nacional de Estupefacientes en toda la extensión de la línea del alcance del programa de Farmacovigilancia.

4. DOCUMENTOS ASOCIADOS AL MANUAL

- GMTF44 Intervención del Análisis de Caso
- GMTF63 Registro y cierre del caso
- GMTX01 Formato INVIMA de Reporte de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (FOREAM)
<https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia>

5. NORMATIVA Y OTROS DOCUMENTOS EXTERNOS


- **Ley 30 de 1986**, del Congreso de Colombia, “Por la cual se adopta el Estatuto Nacional de Estupefacientes y se dictan otras disposiciones”.
- **Decreto 677 de 1995 y sus modificaciones**, de la Presidencia de la Republica “Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.”
- **Decreto 2200 de 2005**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.”
- **Decreto 2078 de 2012**, del Ministerio de Salud y Protección Social “Por el cual se establece la estructura del instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA y se determinan las funciones de sus dependencias.”
- **Decreto 903 de 2014**, del Ministerio de Salud y Protección Social “Por el cual se dictan disposiciones en relación con el Sistema Único de Acreditación en Salud.”
- **Resolución 1478 de 2006**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por la cual se expiden normas para el control, seguimiento y vigilancia de la importación, exportación, procesamiento, síntesis, fabricación, distribución, dispensación, compra, venta, destrucción y uso de sustancias sometidas a fiscalización, medicamentos o cualquier otro producto que las contengan y sobre aquellas que son Monopolio del Estado.”
- **Resolución 1479 de 2006**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por la cual se expiden normas para la creación y funcionamiento de los fondos rotatorios de estupefacientes, de las secretarías, institutos o direcciones departamentales de salud y demás disposiciones sobre sustancias sometidas a fiscalización y productos que las contienen.”

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

- **Resolución 1403 de 2007**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “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.”
 - **Resolución 2564 de 2008**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por la cual se reglamenta la prescripción de algunos medicamentos de control especial por parte de los profesionales de la salud en odontología y se modifican los anexos técnicos números 8 y 8A de la Resolución 1478 de 2006.”
 - **Resolución 2378 de 2008**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.”
 - **Resolución 2004009455 del 2014, INVIMA**, “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.”
 - **Resolución 2003 de 2014**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud.”
 - **Resolución 2082 de 2014**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por el cual se dictan disposiciones para la operatividad del Sistema Único de Acreditación en Salud.”
 - **Resolución 1124 de 2016**, del hoy Ministerio de Salud y Protección Social “Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realice.”
 - **Resolución 1160 de 2016**, “Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.”
- Política Farmacéutica Nacional del 2012**, Documento Conpes Social 155 Consejo Nacional de Política Económica y Social República de Colombia y Departamento Nacional de Planeación
- **Buenas prácticas para la seguridad del paciente**, del Ministerio de Salud y protección Social, la Política de Seguridad del Paciente expedida en junio de 2008.
 - **Circular 600-0326 de 2012-INVIMA**, por la cual se establece el envío de informes bimensuales para titulares de registro sanitario.
 - **Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de informes periódicos de seguridad** del INVIMA, para el seguimiento poscomercialización de medicamentos y productos biológicos de titulares de registro sanitario que comercialicen el producto en Colombia y/o en otros países.
 - **Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia**, Centro de Monitoreo UPPSALA

6. SIGLAS OFICIALES

- **UAE-FNE**: Unidad Administrativa Especial Fondo Nacional de Estupefacientes.
- **JIFE**: Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes.
- **INVIMA**: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
- **BPC**: Buena Práctica Clínica
- **BPM**: Buenas Prácticas de Manufactura
- **MME**: Medicamento Monopolio del Estado
- **OPS (PA HO)**. Organización Panamericana de la Salud
- **RNM**: Resultados Negativos de la Medicación
- **PRM**: Problemas Relacionados con Medicamentos
- **AF**: atención farmacéutica

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

7. INTRODUCCION

La Farmacovigilancia es *“La ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos”* (1); por tanto y para el desarrollo del programa de Farmacovigilancia, el Fondo Nacional de Estupefacientes, junto con la entidad sanitaria, los Fondos Rotatorios de Estupefacientes, las entidades de salud, los profesionales en salud y el paciente debe articular estrategias tendientes a garantizar el uso seguro de los medicamentos del Estado.

El Fondo Nacional de estupefacientes como titular del Registro Sanitario de los medicamentos del Estado debe establecer un programa apropiado de Farmacovigilancia integrado con los nodos de Farmacovigilancia y los Fondos Rotatorios de Estupefacientes que le permita la obtención de información para el análisis respectivo y la toma de decisiones en relación a la calidad y seguridad de estos medicamentos, teniendo presente que la vigilancia se dé en toda la cadena del medicamento, la cual va desde la autorización de comercialización hasta el efecto que produce en la persona que lo toma.

El Fondo Nacional de Estupefacientes como Unidad Administrativa Especial del Ministerio de Salud y Protección Social, tiene establecidas responsabilidades a través de diversos documentos legales, (Ley 30 de 1986 del Congreso de Colombia, reglamentada por el Decreto Nacional 3788 de 1986 de la Presidencia de la República, el Decreto 677 de 1995 de la Presidencia de la Republica, Resolución 1478 de 2006 del hoy Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución N°. 2010020508 del 2010 del INVIMA; entre otras), adicional a todo el marco normativo debe reestructurar el programa de Farmacovigilancia con garantías de calidad en el Uso de las tecnologías en salud, en el Uso seguro de los medicamentos, alineados con la política de seguridad del paciente del Ministerio de Salud y Protección Social.

Con el objetivo de facilitar el desarrollo de estas necesidades, se establece el Programa de Farmacovigilancia para el Fondo Nacional de Estupefacientes, cuya aplicación le permitirá reafirmar la calidad de los datos de seguridad utilizados en la evaluación de riesgos asociados a los medicamentos del Estado.

8. GENERALIDADES


8.1 Definiciones

Sustancias Fiscalizadas: Comprende todas y cada una de las sustancias, que estén sometidas a fiscalización nacional e internacional, según las convenciones o tratados que haya adoptado Colombia y las demás decisiones que expidan los entes reguladores. (1)

Fondo Rotatorio de Estupefacientes: Es la Oficina encargada dentro de la Secretaría, Instituto o Dirección de Salud a nivel departamental, de ejercer la vigilancia, seguimiento y control a las entidades públicas, privadas y personas naturales que procesen, manipulen, sinteticen, fabriquen, distribuyan, vendan, consuman, dispensen sustancias sometidas a fiscalización y medicamentos que las contengan; así como garantizar la disponibilidad de medicamentos Monopolio del Estado a través de la dispensación y distribución en su jurisdicción y las demás funciones que le sean asignadas por el hoy Ministerio de Salud y Protección Social, o la institución competente. (2)

Monopolio del Estado: Derecho poseído de exclusividad por el Estado. (2)

Servicio Farmacéutico: Es el servicio de atención en salud responsable de las actividades, procedimientos e intervenciones de carácter técnico, científico y administrativo, relacionado con los medicamentos y los dispositivos médicos

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

utilizados en la promoción de la salud y la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la enfermedad, con el fin de contribuir en forma armónica e integral al mejoramiento de la calidad de vida individual y colectiva. (2)

Establecimiento Farmacéutico. Es el establecimiento dedicado a la producción, almacenamiento, distribución, comercialización, dispensación, control o aseguramiento de la calidad de los medicamentos, dispositivos médicos o de las materias primas necesarias para su elaboración y demás productos autorizados por ley para su comercialización en dicho establecimiento. (2)

Sustancia Psicotrópica: Es la droga que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo efectos neuropsicofisiológicos. (2)

Estupefaciente: Es la sustancia con alto potencial de dependencia y abuso. (2)

Farmacocinética Clínica. Es la disciplina que aplica los principios farmacocinéticos para asegurar las concentraciones séricas de los fármacos dentro de su margen terapéutico y conseguir la máxima eficacia con una mínima incidencia de efectos adversos. (3)

Farmacoepidemiología. Es el estudio del uso y efecto de los medicamentos en un número elevado de personas, empleando los conocimientos, métodos y razonamientos de la epidemiología, teniendo como componentes los estudios de utilización de medicamentos y la Farmacovigilancia. (3)

Problemas Relacionados con Medicamentos, PRM. Es cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia o se sospecha asociado a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente. (3)

Uso Adecuado de Medicamentos. Es el proceso continuo, estructurado y diseñado por el Estado, que será desarrollado e implementado por cada institución, y que busca asegurar que los medicamentos sean usados de manera apropiada, segura y efectiva. (3)

Evento Adverso. Es cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente relación causal con el mismo.


Biodisponibilidad. Indica la cantidad de fármaco terapéuticamente activo que alcanza la circulación general y la velocidad a la cual lo hace, después de la administración de la forma farmacéutica. (4)

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Son las normas, procesos y procedimientos de carácter técnico que aseguran la calidad de los medicamentos, los cosméticos y las preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales. (4)

Estabilidad. Aptitud de un principio activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física. (4)

Medicamento. Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. (4)

Registro Sanitario. Es el documento público expedido por el INVIMA o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnico legales establecidos en el presente Decreto, el cual faculta a

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender los medicamentos cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico. (4)

Buena Práctica Clínica (BPC). Estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio. (5)

Estudio Clínico. Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(o) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. (5)

Red Nacional de Farmacovigilancia. La red nacional de Farmacovigilancia es el conjunto de personas e instituciones que mantienen contacto entre sí a través de reportes de eventos adversos, comunicaciones e información en relación con problemas de seguridad o uso correcto de medicamentos. La red incorpora personas o instituciones que han establecido contactos permanentes con el programa de Farmacovigilancia del INVIMA. (5)

Nodos de Farmacovigilancia. Son nodos de la red todas las entidades o instituciones que hayan establecido más de un contacto vía electrónica, escrita o telefónica con el programa nacional del INVIMA para el envío de información científica, comunicaciones de interés y/o reportes de eventos adversos. Según el grado de desarrollo de los programas se establecerán nodos regionales a través de las secretarías de salud departamental. (6)

Farmacovigilancia. La ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos. (6)

Evento Adverso. *(Definición de la OMS, en el contexto de Farmacovigilancia).* Cualquier incidencia médica adversa que se presente durante el tratamiento con un fármaco, pero que no tiene necesariamente relación causal con este tratamiento. (7).

Evento Adverso *(Definición en el contexto de Seguridad del Paciente):* Es el resultado de una atención en salud que de manera no intencional produjo daño. Los eventos adversos pueden ser prevenibles y no prevenibles. (7).


Evento Adverso Prevenible: Resultado no deseado, no intencional, que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado. (7).

Evento Adverso No Prevenible: Resultado no deseado, no intencional, que se presenta a pesar del cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial. (8)

Reacción adversa a los medicamentos (RAM). *(Sinónimos: Efecto adverso, reacción adversa y efecto indeseado).* Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.

En la actualidad se prefiere: “Efecto no deseado atribuible a la administración de...” y reservar la definición original de la OMS para el concepto de acontecimiento adverso, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese, además, que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis.

Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa) (1)

Efecto colateral (véase también Reacción adversa al medicamento). Cualquier efecto no previsto de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no sea intencionado y que no exista sobredosis evidente. (9)

Efecto Secundario del Medicamento. Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral. (9)

Efectos tipo A. Son los debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Tienden a ser bastante frecuentes, dependen de la dosis y, a menudo, pueden evitarse empleando dosis más apropiadas para el paciente individual. Normalmente se pueden reproducir y estudiar en forma experimental, y suelen estar ya identificados antes de su comercialización (10).

Efectos tipo B. Característicamente suceden en solo una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de estudiar. Pueden ser tanto inmunológicos como no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis y 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 una acumulación de un metabolito tóxico (10).

Efectos tipo C. Se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”. Los efectos tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados. Con frecuencia no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil probar la asociación con el medicamento (10).


Efectos tipo D. Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis (11).

Sospecha de Reacción Adversa. Cualquier manifestación clínica no deseada que dé inicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos. (12)

Reacción alérgica al medicamento. Reacción adversa al medicamento que se caracteriza por ser dependiente de la dosis, y que es mediada por el sistema inmunológico.

Incidente: Es un evento o circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente que no le genera daño, pero que en su ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención. (13)

Interacción Medicamentosa. Cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un medicamento y un alimento, y entre un medicamento y una prueba de laboratorio. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los adversos. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio afectando su confiabilidad (14)

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

Error de medicación. Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor (15)

Fallo Terapéutico. Puede definirse como un daño o falta de efectividad terapéutica buscada. Una falla terapéutica podría tener muchos orígenes. Podría deberse a errores en el diagnóstico, errores en la selección del medicamento, errores en la dosis utilizada, el uso de un medicamento de mala calidad farmacéutica, la falta de cumplimiento del tratamiento, una mala biodisponibilidad del medicamento o una falta de eficacia del producto, por errores de medicación o por la aparición de reacciones adversas al medicamento. (16)

Algoritmo de Naranjo. Es un algoritmo utilizado para realizar el análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de Efectos Adversos a Medicamentos, utiliza diez (10) preguntas que pueden responderse con sí, no, se desconoce/no aplica; respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma: Posible: 1- 4; Probable: 5 – 8; Definitivo: 9 o más; Puntaje máximo posible. (17)


Categorías de causalidad. Son aproximaciones que se han desarrollado para alcanzar una determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al fármaco y los efectos adversos. Son las descritas por the Uppsala Monitoring Centre y son las siguientes: *Definitiva, *Probable, * Posible, *Improbable, *Condicional/No clasificada, *No evaluable/ Inclasificable. (18)

Protocolo de Londres. Es una metodología de análisis multicausal similar a la utilizada en el Reino Unido para investigar los eventos adversos centinela que ocurren en esos países. Su aplicación con enfoque sistémico permite identificar en cada caso cuales han sido los factores contribuyentes a la ocurrencia del evento adverso (del paciente, del sistema de atención, de la cultura organizacional, de la comunicación entre las personas que atendieron al paciente, del trabajo en equipo de todas estas personas, del ambiente, de la tecnología, de los procesos, del individuo, etc.) y encontrar las acciones que deben ser implementadas para favorecer el aprendizaje organizacional. La utilización de esta metodología mejora el proceso de investigación y análisis de lo que sucedió, porque permite un análisis más cuidadoso, en el cual usualmente se descubre una serie de eventos concatenados que condujeron al resultado adverso y porque cuando el proceso investigativo se aborda de manera sistemática, el personal entrevistado se siente menos amenazado. (11)

Atención Farmacéutica. "Atención farmacéutica es la provisión responsable de terapia farmacológica con el propósito de obtener resultados precisos que mejoren la calidad de vida del paciente. (19)

Resultado Negativo de la Medicación RNM son problemas de salud, cambios no deseados en el estado de salud del paciente atribuibles al uso (o desuso) de los medicamentos. Para medirlos se utiliza una variable clínica (síntoma, signo, evento clínico, medición metabólica o fisiológica, muerte), que no cumple con los objetivos terapéuticos establecidos para el paciente. (20)

Problemas Relacionados con la Medicación. PRM "aquellas circunstancias que causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado al uso de los medicamentos". Por tanto, los PRM pasan a ser todas aquellas circunstancias que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. En este momento, los PRM dejan de ser conceptualmente equivalentes a los RNM, quedando perfectamente diferenciados. Además, se propone un listado, no exhaustivo ni excluyente, de PRM que pueden ser señalados como posibles causas de un RNM: Administración errónea del medicamento, Características personales, Conservación inadecuada, Contraindicación, Dosis, pauta y/o duración no adecuada, Duplicidad, Errores en la dispensación, Errores en la prescripción, Incumplimiento, Interacciones, Otros

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

problemas de salud que afectan al tratamiento, Probabilidad de efectos adversos, Problema de salud insuficientemente tratado, Otros. (21)

Indicación no incluida en la rotulación (off-label). En los Estados Unidos y en algunos otros países, cualquier uso no aprobado por la FDA, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional que se da a un producto medicamentoso y que, por tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de prescripción que se consideran razonables y modernas, y que se basan en el conocimiento del medicamento, en la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder (21)

Eficacia. Capacidad de un fármaco para producir el efecto determinado por los métodos científicos, Ejemplo en condiciones de investigación preclínica. (1)

Seguridad. Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es, por lo tanto, una característica relativa, y en farmacología clínica su medición es problemática por la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales. (1)

Señal. Se relaciona con "información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente". Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información. En estas definiciones también deben incluirse las interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento. Debe añadirse que muchos pacientes únicamente tienen sospechas de reacciones adversas en las que el papel causal del fármaco no está probado, incluso puede ser dudoso, y que los datos de Farmacovigilancia normalmente se refieren solo a sospechas de efectos colaterales y de reacciones adversas. (11)

Prospecto de medicamento (inserto, literatura interior). Información sobre las propiedades, indicaciones precauciones del uso de determinado medicamento que se presenta en forma aparte del envase primario del medicamento.


9. CONCEPTUALIZACIÓN

9.1 Identificación del Evento:

La sensibilización en la notificación espontánea de sospecha de reacción adversa al medicamento es fundamental, en la medida en que se obtiene información para valorar los efectos del uso de los medicamentos, la situación a reportar debe ser toda sospecha de causalidad entre el evento desfavorable y el medicamento.

En la medida en que se obtenga información de los Eventos Adversos, el programa de Farmacovigilancia aportará información sistemática, que propenderá en la detección de señales, estos resultados caracterizados dentro del panorama de identificación de riesgos, permitirá identificar posibles problemas de seguridad conocidos en los efectos adversos de los medicamentos o si hay algún problema potencial de seguridad, la importancia de la información obtenida radica, en que debe ser completa y veraz, para lo cual el Fondo Nacional de Estupefacientes deberá solicitar a los programas de Farmacovigilancia de los Fondos Rotatorios de Estupefacientes, a los Nodos de Farmacovigilancia y al notificador primario la utilización de las herramientas que fueron creadas para el registro de información.

Si bien el reporte de eventos adversos considera aspectos normativos, todo acercamiento que el Fondo emprenda para incentivar de los reportes voluntarios, identificar y la eliminar barreras al reporte, además que a su vez permita concienciar a los actores en salud y al paciente de que la terapia farmacológica no termina en el momento de la prescripción y/o de la administración; sino que realmente el punto final se da en el momento en que se determina y se documente la eficacia y

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

seguridad de los medicamentos, otro elemento a considerar importante es que el notificador recuerde que la acción de reportar una sospecha a reacción adversa a medicamentos en no punitiva, efecto esencial de confianza para que aumente el interés de realizar los reportes.

De igual forma la consolidación del programa permitirá el desarrollo de medidas preventivas en el uso adecuado de los medicamentos, información que será fuente de primera mano en la utilización de los medicamentos. Otro aspecto a tener en cuenta es el acercamiento de los programas de Farmacovigilancia institucionales con la política de seguridad del paciente, cuyo objetivo es reducir y/o eliminar la ocurrencia de eventos adversos; debido al interés de las instituciones de salud en ser seguras y competitivas se han retomado estrategias de búsqueda activa, como la vigilancia de acontecimientos asociados a la prescripción, además de focalizar estrategias en la utilización de determinados grupos de medicamentos como por ejemplo; los utilizados en el tratamiento del dolor, en medicamentos anticonvulsivantes y Psicoestimulantes; en estos tres grupos farmacológicos se encuentran los medicamentos del Estado.

Tabla 1. Medicamentos monopolio del Estado de fabricación nacional y Registro Sanitario bajo titularidad del Fondo Nacional de Estupefacientes

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	INDICACIÓN INVIMA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Morfina Clorhidrato	Solución oral	3% x 30mL	Analgesico, Narcótico	Oral
	Solución inyectable	10 mg/mL	Analgesico, Narcótico	Parenteral
	Solución inyectable multidosis	3% x 20mL	Analgesico, Narcótico	IM, SC
Hidromorfona Clorhidrato	Tableta	2,5 mg	Analgesico, Narcótico	Oral
	Tableta	5 mg	Analgesico, Narcótico	Oral
	Solución inyectable	2 mg/mL	Analgesico, Narcótico	IV, IM, SC, IT, EP
Meperidina Clorhidrato	Solución inyectable	100 mg/2 mL	Analgesico, Narcótico	IM, SC
Fenobarbital	Solución oral	0,4 % x 120mL	Anticonvulsivante	Oral
	Tableta	10 mg	Anticonvulsivante	Oral
	Tableta	50 mg	Anticonvulsivante	Oral
	Tableta	100 mg	Anticonvulsivante	Oral
Fenobarbital Sódico	Solución inyectable	40 mg/mL	Anticonvulsivante, Hipnótico y Sedante	IM, IV
	Solución inyectable	200 mg/mL	Anticonvulsivante	IM, IV
Primidona	Tableta	250 mg	Anticonvulsivante	Oral
Hidrato de Cloral	solución Oral (gotas)	10% x 30mL	Sedante e hipnótico en niños que van a ser sometidos a pruebas diagnósticas (EEG, TC, RM, Examen Oftalmológico, Ecocardiografía, ETC). En los que se requiere sedación sin pérdida de consciencia	Oral


	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01


Tabla 2. Medicamentos monopolio del Estado bajo titularidad del Importador del medicamento y Distribución exclusiva del Fondo Nacional de Estupefacientes

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	INDICACIÓN INVIMA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Metilfenidato Clorhidrato	Tableta	10 mg	Tratamiento del síndrome de déficit de atención e hiperactividad y narcolepsia	Oral
	Cápsula de liberación prolongada	20 mg, 30 mg	Tratamiento del TDAH en niños de 6 años o más y en adultos.	Oral
	Tableta de liberación sostenida	18 mg, 36 mg, 54 mg	Tratamiento del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (DAHA) en niños, jóvenes y adultos	Oral
Metadona Clorhidrato	Tableta	10 mg	Manejo de dolor suficientemente severo para requerir tratamiento opioide diario y continuo a largo plazo y para el cual las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. limitaciones de uso o debido a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto con los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con los opioides de larga acción, reserve las tabletas de clorhidrato de metadona para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivos, no son tolerados o serían inadecuados de otra forma para suministrar manejo suficiente de dolor. O las tabletas de clorhidrato de metadona no se indican como un analgésico a necesidad. Tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina). Tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.	Oral
	Tableta dispersable	40 mg	Tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.	Oral

9.2 Notificación al Programa de Farmacovigilancia

La notificación en línea al INVIMA de los eventos adversos a medicamentos, se realiza a través del diligenciamiento del formato GMTX01 Reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos –FOREAM en los primeros 5 días terminado el mes calendario, los eventos serios y los eventos inesperados deberán reportarse dentro de las 72 horas a partir de su detección por parte de instituciones, pacientes y en el caso de los titulares de Registros Sanitarios de medicamentos, deberán enviar en línea al INVIMA el consolidado bimestral de reportes de RAMs de casos no serios que a la vez son esperados, esto durante los cinco últimos días hábiles de cada bimestre.

Adicional al reporte en línea que se realiza al INVIMA, el paciente y las instituciones de salud donde ocurren los eventos podrán dar a conocer al Fondo Nacional de Estupefacientes como titular de los Registros Sanitarios en este caso el responsable del programa de Farmacovigilancia del Fondo, recibe dicha información del evento a través del correo electrónico farmacovigilanciafne@minsalud.gov.co, por línea telefónica y/o a través de los formatos establecidos para ello, este reporte se recibirá aun cuando no se haya realizado el análisis exhaustivo del caso, el interés del Fondo es conocer los datos de la fuente primaria de notificación para posteriormente ampliar dicha información, igualmente es de interés del

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

Fondo que no solo se reporten las sospechas de RAMs, también los errores de medicación y los posibles eventos adversos asociados a fallos terapéuticos.

El Fondo Nacional de Estupefacientes solicitará a Farmacovigilancia del INVIMA el consolidado bimestral mes vencido de los eventos reportados a nivel nacional relacionados con los Medicamentos monopolio del Estado, dicha información le permitirá ampliar el número de reportes, reconfirmar y validar los recibidos por los notificadores primarios. Después de tener esta información se realizarán los análisis por parte del Fondo Nacional de Estupefacientes, quien a su vez notificara al INVIMA los resultados de los análisis individuales realizados, de los eventos adversos asociados a los Medicamentos del Estado.

El Fondo Nacional de Estupefacientes enviara al INVIMA los informes correspondientes de cada uno de los Medicamentos del según guía del INVIMA de Farmacovigilancia para la elaboración de informes periódicos de seguridad Código: IVC-VIG-GU003 del 15 de abril de 2016.

9.3 Análisis de la causalidad de forma sistemática.


Después de obtener el reporte de la sospecha de evento adverso relacionada con medicamentos del Estado, el referente del programa de Farmacovigilancia del Fondo Nacional de Estupefacientes se pondrá en contacto preferiblemente con el reportante primario y en los casos en que sea necesario ampliar la información solicitará colaboración a los Fondos Rotatorios de Estupefacientes y los Nodos de Farmacovigilancia del INVIMA conformados, entendiendo esta colaboración como parte de la dinámica de un sistema de Farmacovigilancia.

La información obtenida debe ser completa y veraz, solo de esta forma se propondrá apoyo con las universidades o con las sociedades científicas una reunión, donde se realizará revisión de cada uno de los eventos reportados, al momento de recibido se asignará un código interno a cada caso, se deberá verificar que no existe duplicidad en reportes, al inicio de la mesa de trabajo se dará a conocer la información recopilada de cada evento y se aplicaran algoritmos para determinar la causalidad.

9.3.1 Determinación de la Causalidad de la Reacción Adversa a Medicamento (RAM)

9.3.1.1 Valoración de la Causalidad de la Reacción Adversa al Medicamento según Algoritmo de Naranjo

Para la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad), se aplica el algoritmo de Naranjo y sus colaboradores ([Anexo 1](#)). Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas. También puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser fácil de aplicar. Según el algoritmo de Naranjo, las sospechas de reacciones adversas quedarían clasificadas en las cuatro categorías siguientes: 1) reacción adversa probada o definida, 2) probable, 3) posible y 4) no relacionada o dudosa. (1)

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

9.3.1.2 Valoración de la Causalidad de la Reacción Adversa al Medicamento según categorías descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala:

El INVIMA cuenta con la Guía para determinar la causalidad de RAMS, cuyo código es: IVC-VIG-GU001, la cual adopta del Centro de Monitoreo Mundial de UPPSALA y se convierte en una herramienta necesaria para la valoración y reporte de la Causalidad de la Reacción Adversa ([Anexo 2](#)).

Las cuales para determinar la causalidad se categorizan por el Centro de Monitoreo de Uppsala de la siguiente forma:

Definitiva o muy Probable: Un acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible relacionada con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición concluyente.

Probable. Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que manifestaron una secuencia temporal razonable respecto a la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.

Posible. Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en cuanto a la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable. Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable relacionada con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.

Condicional/no clasificada. Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en 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.

No evaluable/inclasificable. Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (1)

La OMS contempla una quinta categoría:

Condicional. La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento utilizado.


Efecto de la retirada del medicamento sospechoso

1. El efecto indeseable mejora con la retirada del medicamento independientemente del tratamiento instituido (esto excluye, obviamente, los casos de una única administración). El período de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el proceso fisiopatológico.
2. La reacción no mejora con la retirada del medicamento (las reacciones mortales quedan obviamente exceptuadas).
3. No se ha retirado el medicamento sospechoso y tampoco presenta mejoría el cuadro.
4. No se ha retirado el medicamento y el cuadro mejora, pero debe excluirse la aparición de tolerancia.
5. En la notificación no se informa sobre la retirada del medicamento.
6. La reacción adversa tiene desenlace mortal, o bien el efecto indeseado resulta irreversible. Es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de medicamentos durante el embarazo.
7. A pesar de que el medicamento no fue retirado, el cuadro mejora gracias al desarrollo de tolerancia.

Efecto de la readministración del medicamento sospechoso

La readministración del medicamento en forma accidental, o inducida en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque en el segundo caso caben a veces objeciones éticas. La reexposición puede ser:

1. Positiva: la reacción aparece nuevamente ante la readministración del medicamento sospechoso.

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

2. Negativa: no reaparece la reacción adversa.
3. No hubo reexposición, o no fue informada la readministración del medicamento.
4. El efecto indeseable tiene consecuencias irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones con secuelas permanentes).

Existencia de una causa alternativa

También se evalúan causas alternativas, que pueden ser:

1. La explicación alternativa tiene mucho más peso etiológico que la relación causal con el medicamento.
2. Hay una posible explicación alternativa, pero tiene menos peso que la posible reacción adversa al medicamento.
3. No hay suficiente información en el informe recibido como para poder evaluar la explicación alternativa.
4. No se dispone de datos suficientes como para descartar una explicación alternativa.

Esta evaluación permite resumir toda la información necesaria para valorar la posible relación causal entre el medicamento y la reacción adversa. (1)

Mecanismos de las reacciones adversas. De acuerdo con la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos, según el mecanismo de producción: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A o augmented) y las que son efectos farmacológicos anormales e inesperados, si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B o bizarre). (Véase Efectos tipo A, Efectos tipo B, Efectos tipo C y Efectos tipo D).

RAM Tipo A o aumentados (“acciones del fármaco”): son aquellas reacciones adversas debidas a los efectos farmacológicos aumentados o exagerados a dosis habituales, también se incluyen las reacciones ocasionadas por interacciones medicamentosas por el mecanismo farmacológico de como ocurren. 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.


RAM Tipo B o bizarros (“reacciones del paciente”): no presentan ninguna relación con la dosis. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, pueden ser graves y clínicamente relevantes por su letalidad. Pueden ser tanto de tipo inmunológico como no inmunológico (pacientes predispuestos, por ejemplo, deficiencia de una enzima) y manifestarse solo en pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos.

RAM Tipo C o crónicos: se relacionan con exposiciones prolongadas al medicamento, y no con dosis aisladas, por ejemplo la disquinesia tardía de los esquizofrénicos tratados crónicamente con neurolépticos. Aunque frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco.

RAM Tipo D o diferidos: Estas reacciones se producen tiempo después de la exposición al fármaco. A diferencia de la categoría anterior, la exposición puede ser ocasional y no continua, es decir con una temporalidad ajena al tratamiento, se dan en los hijos de los pacientes tratados o en los mismos pacientes años después del tratamiento.

RAM Tipo E: Relacionados con la terminación, son aquellas que aparecen al dejar de tomar un medicamento, especialmente cuando se interrumpe bruscamente (efectos llamados de supresión). Su aparición es poco común, ejemplo la hipertensión de rebote al suspender un antihipertensivo.

RAM Tipo F: Los relacionados a una falla terapéutica en donde no se obtuvo el efecto esperado o deseado y en este punto la calidad del medicamento empleado a veces no son suficientes para reproducir el efecto esperado, ya sea por problemas de producción, transporte, almacenamiento, cantidad de principio activo, bioequivalencia, por inadecuada información sobre

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

su uso, resistencia al tratamiento en caso de antiinfecciosos, también por problemas de prescripción en relación con el diagnóstico, selección o dosis errada del medicamento.

Clasificación de las RAM según el grado de Severidad o Gravedad: En esta clasificación se establecen cuatro categorías:

Reacción Adversa Grave: Cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento, o esté relacionada con abuso y dependencia.

Reacción Adversa Moderada: Demanda cambios en la farmacoterapia, disminución significativa de la dosis o disminución, no necesariamente obliga a la suspensión del medicamento pero se puede presentar, produce aumento del tiempo de estancia del paciente o deja secuelas temporales interfiriendo con la actividad del paciente.

Reacción Adversa Leve: no demanda tratamiento o aumento de la hospitalización, se manifiesta con signos y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente con la actividad habitual del paciente.

Letal: Causa en forma directa o indirecta la muerte del paciente.

Reacción Alérgica al Medicamento. Reacción adversa al medicamento que se caracteriza por ser dependiente de la dosis, y que es mediada por el sistema inmunológico. Las reacciones alérgicas se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales:

Reacción de Tipo 1: conocida como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediada por la interacción del alérgeno (medicamento) y los anticuerpos de tipo IgE. Las reacciones producidas por administración de la penicilina constituyen un ejemplo de este tipo.

Reacción de Tipo 2: o citotóxica, consiste en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Estas reacciones incluyen las anemias hemolíticas provocadas por medicamentos, las agranulocitosis y otras.


Reacción de Tipo 3: está mediada por un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco.

Reacción de Tipo 4: resulta de la interacción directa entre el alérgeno (medicamento) y los linfocitos sensibilizados. También se conoce como reacción alérgica retardada e incluye la dermatitis por contacto. (1).

9.4 Evaluación del Evento Adverso según Categorías de Gravedad de los Errores de Medicación del NCCMERP

Un programa de farmacovigilancia, no solo debe estar fundamentado en el estudio de los efectos indeseados, o reacción adversa a los medicamentos (RAM); también le atañe los errores de medicación, falta de eficacia, el empleo de medicamentos con indicaciones que no han sido aprobadas y que no cuentan con adecuada justificación científica; el uso de medicamentos subestándares; la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos o de otras sustancias utilizadas como tales; las evaluaciones de mortalidad relacionadas con los medicamentos; el abuso y el uso incorrecto de medicamentos, y las interacciones de medicamentos con otros remedios, sustancias químicas, alimentos y bebidas, entre otros (1).

El Consejo Nacional de Coordinación de Informes y Prevención de Errores de Medicamentos (NCCMERP), define el error de medicación como: *“Cualquier evento prevenible que puede causar o provocar un uso inapropiado de medicamentos o daños al paciente mientras el medicamento está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor. Tales eventos pueden estar relacionados con la práctica profesional, productos para el cuidado de la salud, procedimientos y sistemas, incluida la prescripción, la comunicación de pedidos, el etiquetado del producto, el envasado y la nomenclatura, composición, dispensación, distribución, administración, educación, supervisión y uso”*.

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

El programa de farmacovigilancia en alineación con los objetivos de la Política Nacional de Seguridad del Paciente y las directrices del programa de Farmacovigilancia del INVIMA con el reporte en Línea de los eventos adversos asociados al uso de los medicamentos (FOREAM); plataforma en la cual no solo se reportan las RAMs, también se debe clasificar los errores de medicación derivados del uso de los medicamentos, que en este caso, es de interés del Fondo Nacional de Estupefacientes, los eventos adversos relacionados con los medicamentos monopolio del Estado.

Teniendo en cuenta que el medicamento es una tecnología de uso dentro del proceso de atención en salud y que pueden representar un factor contributivo de fallas activas desencadenando un potencial evento adverso; el Fondo está interesado desde el programa de Farmacovigilancia no en el proceso de fiscalización de medicamentos de control sino en apoyar la detección de los eventos adversos de los medicamentos monopolio del Estado y fortalecer de forma proactiva el uso de estos medicamentos con la implementación de prácticas seguras para evitar los errores en el uso de medicamentos monopolio del Estado y en especial estos fármacos Estupefacientes del Fondo tienen su acción farmacológica en el Sistema Nervioso Central y más aún cuando ya están clasificados como medicamentos de alto riesgo, como es el caso de los Opiáceos de administración por vía intravenosa, medicamentos para administración por vía epidural o intratecal, medicamentos orales para sedación moderada en niños (ej. hidrato de cloral).


Los análisis de los eventos adversos medicamentos del Estado se implementará la Categoría de Gravedad de los Errores de Medicación (EM) del NCCMERP ([Anexo 3.](#))

9.5 Evaluación notificación Fallo Terapéutico como Evento Adverso

Habitualmente ante una falla en el tratamiento se suele notificar como “falta de eficacia asociada a fallas en la calidad del medicamento”. El fallo terapéutico o falta de eficacia es un término que ha sido revisado e incorporado en la Terminología de Reacciones Adversas (WHOART) y también en el diccionario médico de terminología para actividades regulatorias (MeDRA). Meyboom y col plantean que un evento adverso se define como “la respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada, y que se produce a las dosis normalmente utilizadas por el hombre” ,y que desde el punto de vista farmacológico el fracaso terapéutico podría no ser un verdadero efecto adverso pero que si tenemos en cuenta la definición , el mismo es nocivo y no deseado y es uno de los problemas más frecuentes relacionados con los medicamentos. La aparición inesperada de ineffectividad terapéutica es importante para un programa de farmacovigilancia, en especial para conocer la magnitud y los condicionantes de los problemas de efectividad, por lo que más allá de ser o no un verdadero efecto adverso debería ser reportado como tal (24)

En el año 2000, Meyboom y col, del Centro de Monitoreo de Upssala revisaron la diferente terminología usada por la Organización Mundial de la Salud, referente a el fenómeno de insuficiente efecto terapéutico, así como la importancia del reporte como evento adverso en el contexto de la farmacovigilancia, entre los cuales incluyen el término “fallo terapéutico”, el cual podría ser sinónimo del término MeSH ineffectividad terapéutica (therapeutic ineffectiveness en inglés). No obstante, el reporte de dichos eventos también ha sido utilizado como estrategia de competencia desleal por intereses particulares, especialmente cuando un producto genérico ha sido sustituido por el producto innovador; y usualmente se reportan como sospecha de falta de calidad del medicamento (25).

En este sentido, Vaca y col, propusieron un algoritmo para el análisis de fallos terapéuticos, el cual evalúa diferentes causas potenciales de ineffectividad terapéutica, que se resumen en 5 categorías de causalidad: Asociado al uso del medicamento, problemas de calidad, notificaciones inducidas (intereses particulares/comerciales), efectividad de la intervención (respuesta idiosincrática) o insuficiente información. Sin embargo, la información disponible sobre la implementación de esta herramienta en la práctica clínica es limitada, sólo se cuenta con el estudio piloto realizado por los autores para su validación. (Anexo 4). El Fondo Nacional de Estupefacientes adoptara este algoritmo para el reconocimiento del Fallo terapéutico.

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

9.6 Generación de Señales

Es responsabilidad de los técnicos en Farmacovigilancia evaluar periódicamente la información contenida en la base de datos con el fin de detectar señales:

1. Las señales halladas se analizarán en reuniones del centro coordinador, donde también se evaluará la pertinencia de proponerlas como tema de discusión con la autoridad reguladora.
2. Cuando se considere que la señal detectada constituye un problema inminente de salud pública, el hecho debe ponerse de inmediato en conocimiento de todos los centros de Farmacovigilancia.

9.7 Identificación de los Riesgos

Se basa esencialmente en la generación de señales y en la evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales. Una señal es la información que se comunica sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando se desconoce esa relación o no está bien documentada.

Una señal de seguridad o alerta refiere a la inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un producto (1). Las señales por lo general indican la necesidad de emprender investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento.

Después que se identifica una señal, también se ha de evaluar si esta indica un riesgo potencial para la seguridad y si deben adoptarse otras acciones.

Deben evaluarse las señales generadas por notificaciones voluntarias (o de otro origen), y se realizará una revisión cuidadosa de los eventos informados y una búsqueda de otros casos. Estas señales pueden proceder de estudios posteriores a la comercialización u otras fuentes, o de datos preclínicos y eventos asociados con otros productos de la misma clase farmacológica.


9.8 Retroalimentación al Notificador Primario.

La notificación de reacciones adversas necesita una estimulación continua. Es importante alcanzar la tendencia de una actitud positiva hacia la Farmacovigilancia entre los profesionales de la salud, para que la notificación de una sospecha de reacción adversa llegue a ser una rutina aceptada y comprendida, se debe estimular la notificación y a continuación se presentan algunas formas.

Facilitar el acceso al formulario de notificación, es especial por medio digital y sistemático.


Acuse de recibo agradeciendo cada notificación de sospecha de reacción adversa, mediante carta personal, llamada telefónica o correo electrónico de cada servicio asistencial.

Proporcionar retroalimentación a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas u hojas informativas o resultados del análisis de casos.

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

10. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES


Nº	ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN	PUNTO DE CONTROL	RESPONSABLE	REGISTRO
1	Identificación del Evento Adverso al Medicamento	La detección de una sospecha a una Reacción Adversa a Medicamento o de un Problema relacionado con Medicamentos del Estado por parte de los actores del sistema de salud, relacionado con el medicamento y seguimiento en la utilización de un medicamento; como los médicos, enfermeras, odontólogos, químico farmacéutico y paciente.	Conocimiento de la Resolución 2004009455 del 28 de mayo de 2014 del INVIMA. En el caso del paciente también incluye el conocimiento básico del medicamento	Usuario (paciente) y talento humano de los servicios de salud	Formato GMTX01 - FOREAM y/o Reporte en línea https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia
2	Descripción del Evento	El reporte del evento se deja registrado en el Formato Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos (FOREAM) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) o en el formato Institucional.	Metas de reportes de cada Institución de salud	Referente de Programa de Farmacovigilancia encargado de la notificación al INVIMA	Formato GMTX01 diligenciado
3	Copia de Información del Evento	El reporte de sospecha de evento adverso a medicamento será copiado al FNE a través del correo farmacovigilanciafne@minsalud.gov.co	Búsqueda de eventos en el registro del INVIMA	Referente de Farmacovigilancia del FNE	Codificación Interna en cada formato
4	Solicitud de Información al INVIMA	El referente de Farmacovigilancia del FNE solicitará al INVIMA de forma bimestral, el consolidado de reportes de los eventos notificados a nivel nacional de las sospechas de reacción adversa a Medicamentos del Estado	Cruce de información con la copia del reportante primario	Referente de Farmacovigilancia del FNE	Codificación Interna en cada formato GMTX01 y Correo electrónico
5	Filtro de los Reportes	La información consolidada se filtra para detectar eventos repetidos	Información de Eventos repetidos	Referente de Farmacovigilancia del FNE	Codificación Interna en cada formato GMTX01 y Correo electrónico
6	Información Insuficiente	Cada vez que se reciba el reporte sospecha de evento adverso al medicamento, se envía al notificador primario el formato a diligenciar del FNE	Cada reporte inicial tenga adjunto el formato diligenciado de Información suficiente,	Referente de Farmacovigilancia del FNE	Correo institucional
7	Verificación de información	El FNE verificará el formato totalmente diligenciado allegado por el reportante primario.	Verificación de información previo al análisis	Referente de Farmacovigilancia del FNE	Formato GMTX01 totalmente diligenciado
8	Solicitud de Información a los FRE	Los FRE departamentales apoyarán el proceso de recolección de datos de manera permanente y enviará al FNE los reportes a que haya lugar.	Registro en la fuente de información	Colaborador del FRE Departamental	Formato GMTX01 totalmente diligenciado
9	Apoyo con información a los Nodos de Farmacovigilancia del	En caso de ser necesario se solicitará apoyo a los referentes de los Nodos de Farmacovigilancia a nivel Nacional, en la captura de información y recolección de sospecha de evento adverso al medicamento	Registro en la fuente de información	Referente de los Nodos de Farmacovigilancia de la red a nivel Nacional	Formato GMTX01 totalmente diligenciado

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

	INVIMA				
10	Preparación de mesa de trabajo	Luego de tener la información necesaria y suficiente de cada uno de los eventos, se convoca mesa de trabajo		Referente de los Nodos de Farmacovigilancia de la red a nivel Nacional	Invitación por correo electrónico
11	Análisis del Evento	Reunión con universidades o sociedades científicas se aplicarán los algoritmos planteados para realizar el análisis y concluir la causalidad del evento con los medicamentos del Estado,	Formato GMTF44 de análisis de cada caso concluido	GIT de Medicamentos del Estado del FNE Y Dirección	GMTF44 Intervención del Análisis de Caso concluido
12	Oportunidades de Mejora	El análisis en caso de ser necesario se concluirá con las oportunidades de mejora	Formato de análisis de cada caso concluido	Referente de Farmacovigilancia del FNE	GMTF63 Registro y cierre del caso
13	Seguimiento a las Oportunidades de Mejora	En cada Mesa de trabajo se plantearán los avances y/o cierre de cada oportunidad de mejora	Seguimiento a oportunidades de mejora	Referente de Farmacovigilancia del FNE	GMTF63 Registro y cierre del caso
14	Notificación al reportante primario	Se dará a conocer al reportante primario, a los FRE departamentales y los Nodos de Farmacovigilancia, las conclusiones de causalidad de cada caso	Copia del Correo electrónico en cada caso	Referente de Farmacovigilancia del FNE	Carpeta en físico de cada caso
15	Búsqueda de Alertas o Señales	Una vez por semana en bases de datos de agencias internacionales se realizará búsqueda activa de señales y alertas	Evidencia cada semana de visitas de estas páginas web	Referente de Farmacovigilancia del FNE	Carpeta en físico de alertas
16	Análisis de Alertas o Señales	En caso de encontrar alertas o señales relacionada con los medicamentos del Estado se tendrán en cuenta, en cada mesa de trabajo	Formato de análisis con las conclusiones de las alertas y señales	Mesa de trabajo de grupo de Farmacovigilancia del FNE	Carpeta en físico de alertas

11. BIBLIOGRAFIA

1. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Red PARF Documento Técnico No. 5; Washington, DC diciembre del 2010.
2. Resolución 1478 del Ministro de salud y de la Protección Social de Colombia, 10 de Mayo de 2006; por la cual se expiden normas para el control, seguimiento y vigilancia de la importación, exportación, procesamiento, síntesis, fabricación, distribución, dispensación, compra, venta, destrucción y uso de sustancias sometidas a fiscalización, medicamentos o cualquier otro producto que las contengan y sobre aquellas que son monopolio del Estado.
3. Decreto 2200 del Ministro de salud y de la Protección Social de Colombia, 28 de Junio de 2005; por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.
4. Decreto 677, El Presidente de la República de Colombia del 26 de abril de 1995. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.
5. Resolución 2378 del Ministerio de Salud y Protección Social; del 27 de Junio de 2008; Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos
6. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/269-farmacovigilancia/programa-de-farmacovigilancia-en-linea.html> [acceso en Diciembre de 2016].

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

7. <https://www.who-umc.org> [acceso en diciembre de 2016]
8. Minsalud. Colombia; seguridad del paciente y la atención segura; paquetes instruccionales; Guía Técnica "Buenas Prácticas para la Seguridad del Paciente en la Atención en Salud"
9. WHO. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. WHO 2006.
10. Manual de Farmacovigilancia. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia, AVANZAR, 2011. Pág.41.
11. El Ensayo Clínico en España; Estudios de Seguridad de Medicamentos: Métodos para Detectar las Reacciones Adversas y Valoración de la Relación Causa-Efecto; Pág.1
12. Arias TD. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1999.
13. De la Cuesta MV, Palop R, Ayani I. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones; 2000.
14. Modificada de: Glossary of terms used in Pharmacovigilance, en: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring Website (<http://www.who-umc.org/umc.html>)
15. The importance of pharmacovigilance. World Health Organization & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2002.
16. De la Cuesta MV, Palop R, Ayani I. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones; 2000.
17. Laporte J-R. Términos utilizados en investigación clínica. En: Principios básicos de investigación clínica. 2ª. ed. Barcelona: Astra Zeneca; 2001. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/livre/Libre.htm> [acceso en mayo de 2008].
18. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Tercera edición, 2007. Pag 21-27.
19. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia. Uppsala: UMC/OMS; 2002.
20. Dirección seccional de salud de Antioquia. Manual de Farmacovigilancia. Vigilancia y control 2010.
21. Report on the pharmacovigilance Programme For The Northeast Of Argentina. Uppsala Reports: Issue 7. Mabel Valsencia. Sep 1998
22. Naranjo C.A., Busto UE. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. En: Naranjo C.A., Souich, P, Busto UE. (eds) "Métodos en farmacología clínica". Organización Panamericana de la salud. OMS. 1992:17-35
23. Consejo Nacional de Coordinación de Informes y Prevención de Errores de Medicamentos. Disponible: <http://www.nccmerp.org> [acceso en diciembre de 2016].
24. Fallo terapéutico; Dra. Daniela García, Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en uso de Medicamentos. Consultado en :<http://www.aafhospitalaria.org.ar/red/pdf/Faltaeficacia.pdf> [acceso en diciembre de 2016].
25. Descripción de las Categorías de Causalidad de posibles fallos terapéuticos reportados al programa de Farmacovigilancia de AUDIFARMA S.A. Yuly Henao¹, Ilsa Yadira Parrado², Mauren Ospina¹, Piedad Lucia Botero¹. Pharm Care Esp. 2016; 18(2): 55-66 [acceso en diciembre de 2017].

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Nombre y Cargo: Flor María Aldana González , Química Farmacéutica – UAE FNE Fecha: 01 de febrero de 2018	Nombre y Cargo: Gustavo Adolfo Morán Cortina , Coordinador GIT de Medicamentos del Estado – UAE FNE Fecha: 07 de marzo de 2018	Nombre y Cargo: Andres Lopez Velasco , Director UAE Fondo Nacional de Estupefacientes Fecha: 26 de marzo de 2018

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM04
	MANUAL	Garantía de la calidad de productos farmacéuticos del estado	Versión	01

12. ANEXOS

Anexo 1.

ALGORITMO DE NARANJO				
PREGUNTA	SI	NO	No Sabe	Ptos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	1	0	0	
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0	
3. ¿Mejoró la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	1	0	0	
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	2	0	
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	1	0	0	
PUNTUACION TOTAL				

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La RAM es:


Definida: > 9

Probable: 5-8

Posible: 1-4

Improbable: 0


Fuente: MSH (1996).

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

Anexo 2.

CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Y EL CENTRO DE MONITOREO MUNDIAL DE UPPSALA (WHO – UMC)	
CAUSALIDAD	Categoría
Definitiva (Certain): Un acontecimiento clínico, o alteraciones en 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. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, con una re-exposición (rechallenge) concluyente”.	
Probable (Probable, Likely): un acontecimiento clínico, o alteraciones en 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 el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.	
Posible (Possible): un acontecimiento clínico, o alteraciones en 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 a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.	
Improbable (Unlikely): un acontecimiento clínico, o alteraciones en 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.	
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.	


Fuente: Guía para determinar la causalidad de RAMS, Código:IVC-VIG-GU001

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

Anexo 3.

ERROR DE MEDICACIÓN (EM)		
CATEGORÍAS DE GRAVEDAD DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN DEL NCCMERP		
CATEGORIA		DEFINICIÓN
Error potencial o no error	Clase A	Incidentes con capacidad de causar el error. Ejemplo: error de envasado o etiquetado del medicamento.
	Clase B	Ocurre el error pero no alcanza al paciente. Ejemplo: error en dispensación de medicamento que no fue utilizado por el paciente
Error sin daño	Clase C	Ocurre el error, el medicamento es utilizado por el paciente pero no trasciende en una lesión. Ejemplo: error de dispensación en el medicamento que es utilizado por el paciente, pero la dosis no generó lesión importante
	Clase D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño.
Error con daño	Clase E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención
	Clase F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o prolongó la hospitalización
	Clase G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente
	Clase H	El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantener su vida
Error mortal	Clase I	Ocurre el error, el medicamento es administrado por el paciente y genera la muerte. Procesos rigurosos de acopio, análisis y monitorización de errores de medicación han permitido evolucionar en el proceso de la clasificación de los mismos, de tal modo que ahora es posible parametrizar y unificar criterios que han permitido establecer un lenguaje armónico, conciso y preciso al respecto a nivel internacional


Fuente: <http://www.nccmerp.org>

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

Anexo 4.

FACTORES	PREGUNTAS	SI	NO	NS	CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD
1. Farmacocinética	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja? ¹				1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento. Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y/o se logra documentar su uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética y/o se logra documentar interacciones farmacocinéticas (F-F, F-A, F-PFT) y/o farmacodinámica y/o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2,3 y 4 es afirmativa.
2. Condiciones clínicas del paciente	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética? ²				
3. Uso del medicamento	3. ¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada? ³				
	4. ¿El medicamento se usó de manera inadecuada?				
	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente? ⁵				
4. Interacciones	6. ¿Existe potenciales interacciones? ⁶				2. Notificación posiblemente inducida. Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento y/o de una misma institución y ninguna de las respuestas de los factores 1,2,3 y 4 es afirmativa.
5. Competencia Comercial	7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica? ⁷				
6. Calidad	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado? ⁸				3. Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad). Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2,3 y 4 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa
	9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento? ⁹				
7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos	10. ¿Existen otros factores asociados a que pudieran explicar el FT? ¹⁰				4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT. Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura
8. Información insuficiente					5. No se cuenta con información suficiente para el análisis. Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.

¹. Si el fármaco tiene: estrecho margen terapéutico, circulación enterohepática, cinética de orden cero u otra característica farmacocinética especial, incluido el polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 y otros.

	PROCESO	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD	Código	GMTM06
	MANUAL	Farmacovigilancia de Medicamentos Monopolio del Estado UAE Fondo Nacional de Estupefacientes	Versión	01

² Si el paciente presenta alteraciones en la función Hepática y/o renal, obesidad, desnutrición, deshidratación, edema, quemaduras o cirugía de resección gástrica y/o duodenal, alteraciones y/o enfermedad gastrointestinal, embarazo, edades extremas o cualquier condición que altere el ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) del fármaco.

³ Si el medicamento tuvo: una indicación inadecuada, dosis inadecuada y/o ajustes de dosis, vía de administración inadecuada y si no se administró durante el tiempo indicado.

⁴ si se usó inadecuadamente en dosis e intervalos y si se administró de manera inadecuada y durante tiempo no indicado, para lo cual se debe tener en cuenta si hubo adherencia, si se maceró o trituró y si se administró con agua u otro líquido.

⁵ Si el medicamento requiere de una intervención específica y/o entrenamiento específico para su uso y administración.

⁶ Cuando el paciente consume por lo menos dos medicamentos, y se documenta potencial interacción farmacocinética (cualquier condición que altere el ADME Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción- del fármaco) y/o farmacodinámica (relacionada con la disminución de la acción farmacológica) y/o incompatibilidad fisicoquímica (estas son reacciones que se producen in vitro, antes de la administración del medicamento y producen inactivación de los fármacos a administrar). Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico (F-F, F-A, F-PFT).

⁷ Se sugiere en este caso indagar información adicional como cambio de proveedor en una institución particular, normas de adquisición que establezcan sanciones por notificación o ingreso al mercado de un nuevo competidor, notificaciones de FT de un mismo sitio y/o que se refieran a un mismo medicamento de un productor particular.

⁸ Cuando al medicamento se le han realizado pruebas y/o se han divulgado alertas de calidad (por agencias regulatorias), pruebas de biodisponibilidad y/o se tienen dudas sobre falsificación (medicamento falsificado es todo aquel producto etiquetado indebidamente, de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente, para este caso se caracteriza por la ausencia de principios activos terapéuticos) o adulteración (esta se caracteriza por envases apócrifos y/o ingredientes incorrectos o bien, principios activos en dosis insuficientes). También cuando se sospecha que el medicamento tuvo una inadecuada preformulación (diseño y producción).

⁹ No se cumplen condiciones de temperatura, humedad, iluminación, cadena de frío.

¹⁰ Si el fármaco es un opioide u otro que en la literatura reporte tolerancia. Si el fármaco es un anestésico u otro que en la literatura reporte taquifilaxia. Si el fármaco es un anticonvulsivante u otro que en la literatura reporte refractariedad. Si se trata de resistencia celular, de microorganismos (a antiviral, antirretroviral, antibiótico, antimicobacteriano, antiparasitario, antimalárico, anti micótico) o células del cuerpo humano que generan resistencia a biotecnológicos o quimioterapéuticos (p.e. cáncer con quimioterapéuticos, diabetes con insulina)