

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR PARA MANEJO Y
SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS
(RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO
FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES

TRABAJO DE GRADO MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACIÓN

PRESENTADO POR

HUGO ALEXANDER RIVERA MENJIVAR
WILLIAM ALEXANDER SANTIAGO ORTEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO EN QUÍMICA Y FARMACIA

DICIEMBRE 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LIC. PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

M^sD. NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESOR

Lic. Alexis Antonio Guadrón Meléndez

ASESOR

Lic. Moisés Atonalt Guerra Avilés

TUTORA

Lic. Rosario de Jesús Cruz Aguilar

ÍNDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPÍTULO I	9
1.0 Introducción	10
CAPÍTULO II	11
2.0 Objetivos	12
CAPÍTULO III	13
3.0 Marco Teórico	14
3.1 Historia de la Farmacovigilancia	14
3.2 Historia de la Farmacovigilancia en El Salvador	14
3.2.1 Sistema Nacional de Farmacovigilancia	15
3.3 Farmacovigilancia	16
3.4 Reacción Adversa	17
3.5 Factores de riesgo de las Reacciones Adversas a Medicamentos	17
3.6 Clasificación de RAM	18
3.7 Métodos para la detección y vigilancia de las RAM	20
3.8 Referente de Farmacovigilancia	23
3.9 Notificación Espontánea	24
3.10 Instituciones Responsables de la Farmacovigilancia	27
3.11 Sistema de notificación en línea:	28
3.12 Fabricación de medicamentos estériles según las normas internacionales	30
3.13 Procedimientos operativos estándar	38
CAPÍTULO IV	40
4.0 Resultados y discusión de resultados	41
Procedimiento Operativo Estándar	44
CAPÍTULO V	60
5.0 Conclusiones	61
CAPÍTULO VI	63
6.0 Recomendaciones	64
Referencias Bibliográficas	
Glosario	
Anexos	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Vista inicial de la plataforma del CNFV	29
2	Ejemplo de operaciones para productos esterilizados	31

ABREVIATURAS

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia.

CSSP: Consejo Superior de Salud Pública.

DNM: Dirección Nacional de Medicamentos

ESAVI: Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e Inmunización

FV: Farmacovigilancia.

PRM: Problema Relacionado a Medicamentos.

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

JVPS: Juntas de vigilancia profesiones de la salud

MINSAL: Ministerio de Salud.

UMC: Uppsala Monitoring Center

OMS: Organización mundial de la salud

RESUMEN

Las reacciones adversas a medicamentos son una causa importante de morbimortalidad en la población, ya que suponen un riesgo significativo para la salud de los pacientes. Estas reacciones pueden variar desde efectos secundarios leves hasta complicaciones graves que pueden llevar a la hospitalización, incapacidad permanente o incluso la muerte.

La notificación de estas reacciones adversas es de vital importancia en la farmacovigilancia. Esta es una herramienta primordial de monitoreo de los fármacos en su fase post-comercialización, que permite detectar, evaluar, comprender y prevenir los riesgos asociados a los medicamentos y vacunas.

El presente trabajo de investigación bibliográfica tuvo por objetivo la creación de una propuesta de un procedimiento operativo estándar para reporte de notificación espontánea de reacción adversa a medicamentos y problemas relacionados a medicamentos dentro de un laboratorio farmacéutico en el área de estériles ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia de El Salvador.

Para la investigación se utilizaron diversas fuentes bibliográficas, buscando estándares de referencia tanto nacionales como internacionales para farmacovigilancia y fabricación de productos estériles, como la Organización Mundial de la Salud, el Centro de Monitoreo de Uppsala y los sitios web de las autoridades reguladoras de medicamentos. quienes han acordado con el Centro Nacional de Farmacovigilancia de El Salvador obtener información más detallada sobre las actividades generales de farmacovigilancia y conexiones con el proceso de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos.

Este procedimiento está diseñado para el manejo y notificación más eficiente de las sospechas de reacción adversa a medicamentos y problemas relacionados con medicamentos.

Mediante la capacitación y la práctica, es posible fomentar la cultura de la notificación entre el personal del área de estériles y de todo el laboratorio farmacéutico. Esta práctica no debe limitarse únicamente a la postcomercialización, sino que también debe implementarse durante la producción de los productos, evitando de esta manera la entrada al mercado productos, minimizando así los riesgos para los consumidores. Además, podrá retirarse del mercado un producto de manera oportuna, evitando así que cause reacción adversa o problemas relacionados con el medicamento.

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia, como ciencia, se dedica a la tarea de identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los riesgos que conlleva el uso de medicamentos que ya se encuentran en el mercado. Su principal objetivo radica en la supervisión y evaluación de estos medicamentos, con el fin de promover su uso de manera segura y racional.

Un objetivo primordial de la Farmacovigilancia es la detección de problemas asociados a las reacciones adversas a medicamentos, así como a los problemas relacionados con medicamentos y eventos que se atribuyen a la vacunación e inmunización. Esto incluye el uso de productos farmacéuticos, naturales, suplementos vitamínicos, vacunas y homeopáticos. Es esencial que los hallazgos se comuniquen de manera oportuna a las autoridades pertinentes.

Por lo tanto, una de las metas principales de esta investigación es establecer un proceso operativo estándar para el manejo y seguimiento de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) en un laboratorio farmacéutico de productos estériles. En base a lo expuesto, el objetivo de esta investigación es asegurar que dicho laboratorio cuente con procedimientos escritos que detallen las acciones a seguir. Esto garantizará la seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan o distribuyen, permitiendo una respuesta oportuna ante la aparición de una sospecha de RAM o PRM.

La metodología utilizada para dicha investigación es cualitativa donde el método utilizado fue de tipo bibliográfico. Este es un proceso extenso que requiere de una planificación detallada y se llevó a cabo en varias etapas durante el periodo de agosto a septiembre del año 2023.

CAPÍTULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Diseñar una propuesta de procedimiento operativo estándar para el manejo y seguimiento de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) y Problema Relacionado a Medicamentos (PRM) en un laboratorio farmacéutico de productos estériles.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1. Establecer las directrices aplicables nacionales o internacionales en la implementación de actividades relacionadas con el manejo y seguimiento de sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos y Problemas Relacionados a Medicamentos que debe seguir el referente de farmacovigilancia en un laboratorio farmacéutico de productos estériles.

2.2.2. Describir el proceso a seguir en el manejo y seguimiento de las Reacción Adversa a Medicamentos y Problemas Relacionados a Medicamentos de acuerdo con los documentos oficiales como la Norma Técnica de Farmacovigilancia en El Salvador para un laboratorio farmacéutico de productos estériles.

2.2.3. Realizar un flujograma de los procesos a realizar en el laboratorio Farmacéutico de productos estériles a partir de la notificación del usuario hasta la comunicación al ente regulador nacional para el buen manejo de sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos y Problemas Relacionados a Medicamentos.

CAPÍTULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Historia de la Farmacovigilancia

La farmacovigilancia tiene sus raíces en el siglo XIX, con la identificación del problema relacionado con medicamento, como lo fue las muertes causadas por el anestésico cloroformo en 1864. En 1937 el incidente de elixir de sulfonamida llevó a la creación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos.

En la década de 1960, la epidemia de malformaciones congénitas causadas por la Talidomida en Europa resultó en la implementación de pruebas de toxicidad más rigurosas y la promoción de ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos.

La farmacovigilancia como la conocemos hoy, comenzó con una resolución de la vigésima Asamblea Mundial de la Salud para establecer un sistema global de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos, lo que marcó el inicio del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹.

Como parte del trabajo del Programa de Farmacovigilancia, se han formulado los documentos técnicos:

- Propuesta del Reglamento Técnico Centroamericano de Farmacovigilancia
- Lineamientos para la comunicación de riesgos en Farmacovigilancia
- Mecanismo de generación de Alertas Regionales de farmacovigilancia.¹

3.2 Historia de la Farmacovigilancia en El Salvador

En El Salvador, la Constitución reconoce a la persona humana como el origen y propósito de la acción del estado, y la salud de los habitantes se considera un recurso de interés público. En 2012, se aprobó la Ley de Medicamentos, que centralizó las funciones de regulación y vigilancia de los productos farmacéuticos en la Dirección Nacional de Medicamentos, una entidad con autonomía administrativa y presupuestaria.

Además, se implementó la Política Nacional de Medicamentos y su Plan de Implementación

para garantizar el acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, y promover su uso racional ². El Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.02:16, vigente desde 2016, establece directrices para la detección, cuantificación, evaluación, análisis y prevención de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos de uso humano.³

Este reglamento se aplica a todas las instituciones públicas y autónomas, incluyendo el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, así como a todas las personas físicas o jurídicas que durante el ciclo de investigación, comercialización, prescripción o dispensación de medicamentos tengan conocimiento sobre efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con los mismos.

3.2.1 Sistema Nacional de Farmacovigilancia

El RTS 11.02.02:16 establece que la farmacovigilancia será implementada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, coordinado por el Ministerio de Salud a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). El CNFV fue oficializado en 2015 y actúa como núcleo del sistema y referencia a nivel local e internacional.³

Se estableció un convenio entre CNFV-MINSAL y DNM para manejar las ALERTAS de CALIDAD (responsabilidad de DNM) y las ALERTAS DE SEGURIDAD y NOTAS INFORMATIVAS (responsabilidad de CNFV).

Las responsabilidades del CNFV incluyen servir como centro de referencia en farmacovigilancia a nivel nacional, realizar análisis y gestión de riesgos de medicamentos, implementar las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, coordinar con la Dirección Nacional de Medicamentos, entre otras.

Los Centros Regionales de Farmacovigilancia deben poner en práctica las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, servir como punto de referencia en su región geográfica designada, colaborar con la red de unidades efectivas asignadas a su región, entre otras responsabilidades.

Actualmente, el CNFV está trabajando para asegurar que el país cuente con un plan de farmacovigilancia en el que todos puedan participar. El objetivo es garantizar que solo se comercialicen medicamentos seguros y eficaces en el mercado. Para ello, se promoverá la Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Se espera recibir todas las posibles reacciones adversas a medicamentos (RAM) que la población experimente con todos los medicamentos del sistema de salud actual. Después de analizar estas notificaciones, esta información será enviada a la base de datos del centro colaborador del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS, el Uppsala Monitoring Center (UMC), del cual somos miembros plenos desde el 11/04/2017.¹⁸

3.3 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es una ciencia que se ocupa de la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, con el objetivo de mantener un equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Involucra a compañías farmacéuticas, autoridades sanitarias, profesionales sanitarios y pacientes, y es esencial para la eficacia de los sistemas regulatorios farmacéuticos, la práctica clínica y los programas de salud pública.

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden causar morbilidad y mortalidad, y aumentar el gasto en salud. La farmacovigilancia es esencial para prevenir estos riesgos y los costos económicos asociados.

El objetivo principal de la farmacovigilancia es proporcionar la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, asegurando que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población usuaria.⁵

3.3.1 Los objetivos principales de la farmacovigilancia son:

La detección temprana de reacciones adversas e interacciones desconocidas, la mejora de la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, y la promoción de un uso seguro, racional y más eficaz de los medicamentos. También busca fomentar la comprensión, enseñanza y formación clínica en farmacovigilancia, así como una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y al público.

Al cumplir estos objetivos, se pueden obtener beneficios globales importantes para la salud de

las personas, como el uso racional y seguro de los medicamentos, la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados, y la educación e información a los pacientes.⁶

3.4 Reacción Adversa

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son respuestas nocivas e involuntarias que ocurren con las dosis normalmente utilizadas en humanos para diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de la función fisiológica. Este término incluye todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos.⁷

Es importante destacar que las RAM ocurren a dosis terapéuticas normales y están relacionadas con las propiedades farmacológicas del medicamento. Por otro lado, un evento adverso es cualquier suceso clínico no deseado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento. No necesariamente tiene una relación causal con las propiedades farmacológicas del medicamento.

3.5 Factores de riesgo de las Reacciones Adversas a Medicamentos

Muchos factores pueden aumentar la probabilidad de una reacción adversa al medicamento (ver Tabla N°1), entre ellos se encuentran el uso simultáneo de varios medicamentos, las edades extremas, el embarazo y la lactancia. Los factores hereditarios contribuyen a que algunas personas sean más propensas a padecer los efectos tóxicos de ciertos medicamentos; algunas enfermedades alteran la absorción, el metabolismo y la eliminación de un medicamento, así como la respuesta del organismo al medicamento, aumentando el riesgo de reacciones adversas.⁸

Tabla N°1. Factores que favorecen la aparición de reacciones adversas.

Grupo de factores	Tipo de factor
Dependientes del medicamento	-Dosis - Forma farmacéutica - Vía de administración - Interacciones medicamentosas -Características fisicoquímicas y farmacocinéticas
Dependientes del paciente	- Edad - Sexo - Estado nutricional - Embarazo - Polifarmacia - Enfermedades asociadas - Factores genéticos

Fuente: Elaboración propia

3.6 Clasificación de RAM

Clasificación de las RAM según el Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.02:16 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Farmacovigilancia.³

Graves (serias): Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Es causa de discapacidad persistente o significativa.

No Graves: los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificadas en la definición anterior de RAM Graves.³

Tabla N°2. Reacciones adversas de acuerdo al desenlace.

Tipo de reacción	Definición	Ejemplos
GRAVES (SERIAS)	Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que: - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente. - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria. - Es causa de discapacidad persistente o significativa. - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.	- Síndrome de Stevens-Johnson. - Necrosis epidérmica tóxica. - Shock anafiláctico. - Tromboembolismo pulmonar
NO GRAVES (NO SERIAS)	Cualquier evento, sospecha y reacción adversa que no cumplan los criterios de seriedad o gravedad especificada anteriormente en las reacciones adversas serias.	- Cefaleas - Vómito - Diarrea - Salpullido - Etc

Fuente: Elaboración propia

Evaluación de Causalidad

Para analizar la causalidad de una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM), debemos considerar tres cuestiones:

- ¿Es plausible que el medicamento pueda provocar la reacción adversa?
- ¿El medicamento causó realmente la reacción adversa en el paciente?
- ¿Todos los medicamentos aprobados para uso humano son seguros?

Detección de una RAM⁹

El testigo principal puede detectar una RAM de las siguientes maneras:

- Detección subjetiva: Se basa en las quejas del paciente.
- Detección objetiva: Se produce cuando el evento se registra de alguna forma,

preferentemente documentada.

Esto puede incluir:

- Observación directa del evento (por ejemplo, vómitos).
- Hallazgos anormales en el examen físico (por ejemplo, frecuencia cardíaca elevada), en pruebas de laboratorio (por ejemplo, glucemia alta), o en un procedimiento diagnóstico (por ejemplo, pruebas de memoria alteradas).

El testigo secundario recibe la información del testigo principal con las limitaciones inherentes a un intermediario, lo cual puede intentar compensar con estrategias predefinidas o cuestionarios estructurados dirigidos al testigo principal.⁹

3.7 Métodos para la detección y vigilancia de las RAM⁸

La farmacovigilancia puede ser activa o pasiva:

- Farmacovigilancia Activa: El líder del proceso busca activamente reacciones adversas a medicamentos (RAM) utilizando recursos como historias clínicas, reportes de enfermería, entrevistas a los pacientes, etc. Este método se utiliza en muchas instituciones que comprenden las ventajas que representa para el equipo de salud, el paciente y el sistema nacional de salud. Puede implicar iniciativas como reportes solicitados, detección activa de RAM, vigilancia intensiva, estudios científicos, etc. Se utiliza cuando hay un conocimiento insuficiente sobre la seguridad de un nuevo medicamento, eventos raros, grupos específicos de pacientes, entre otros.
- Farmacovigilancia Pasiva: No hay participación activa por parte de los responsables del proceso en la búsqueda de RAM. Se designa un líder que se encarga de recibir las sospechas de RAM detectadas y notificadas voluntariamente por algún agente sanitario o por el propio paciente. Este método se utiliza en muchas instituciones que están comenzando a implementar el proceso y generalmente delegan el liderazgo al farmacéutico de la institución.¹⁹

Ambos métodos buscan cumplir el objetivo de detectar reacciones adversas a los medicamentos.

TABLA N° 3 métodos de trabajo de la farmacovigilancia para detectar y evaluar el riesgo de efectos indeseables asociados a los medicamentos.

TIPO	MÉTODO	FUNCIONAMIENTO	LÍMITE PRINCIPAL	VENTAJAS
Pasiva	Notificación espontánea de sospecha de RAM	Reportes voluntarios de acontecimientos adversos originados en la PCH, mediante una boleta de notificación (tarjeta amarilla)	Infranotificación	Mayor efectividad en detectar RAM raras. Abarca toda la población, todos los pacientes, todo el tiempo.
Activa	Vigilancia de monitorización de eventos ligados a la prescripción	Monitorea todos los eventos clínicos asociados a los fármacos, particularmente los de reciente introducción, mediante una tarjeta verde	Complejidad en su realización, mediante una boleta (tarjeta verde). Estructuras adecuadas para ejecutarlos.	Recogida de información exhaustiva por medicamentos.

TABLA N° 3 (Continuación)

Activa	Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados	Recoge información sobre múltiples datos prefijados, como enfermedades, que frecuentemente están asociados a fármaco.	Difícil de realizar. Alto costo. Personal altamente especializado para seguimiento del paciente.	Recogida intensiva de múltiples datos sobre acontecimientos adversos. Construcción de bases de datos para estudios de incidencia y prevalencia de RAM.
Activa	Análisis de estadísticos vitales	Relaciona estadísticas de morbilidad y mortalidad con datos de consumo de fármacos	Pobre consistencia para establecer relaciones de causalidad porque las estadísticas vitales se efectúan por varios factores.	Permiten establecer hipótesis.

Fuente: Elaboración propia

3.8 Referente de Farmacovigilancia

El referente de farmacovigilancia es el profesional de la salud encargado de las funciones de farmacovigilancia en establecimientos privados y públicos que forman parte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, de preferencia farmacéutico o médico, idóneamente el referente debe tener experiencia en el área de farmacovigilancia. Para desempeñar adecuadamente sus funciones, este profesional debe tener:

- Conocimiento sobre las disposiciones legales que regulan la actividad de Farmacovigilancia en El Salvador.
- Conocimiento sobre los documentos técnicos emitidos por el Ministerio de Salud en relación con la Farmacovigilancia.
- Idealmente, haber participado en alguna capacitación en Farmacovigilancia.
- Es recomendable tener conocimientos en fisiología/fisiopatología, farmacología, toxicología y epidemiología.¹¹

Las actividades que realizará el referente de Farmacovigilancia son las siguientes:

- Recoger las sospechas de RAM, Evento Adverso Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) y problemas relacionados con medicamentos y enviar estas notificaciones al CNFV.
- Mantener un registro de las sospechas de RAM, ESAVI y problemas relacionados con medicamentos que se notifican en su institución.
- Difundir la información sobre seguridad emitida por el CNFV u obtenida de otras fuentes autorizadas.
- Estar disponible para ser contactado desde el CNFV en caso necesario para ampliar información sobre un caso notificado desde su institución.
- Enviar el informe de seguimiento de las notificaciones graves o serias al CNFV en un plazo no mayor a 30 días calendario, conteniendo nuevos antecedentes del caso si existieran y el resultado de la evaluación de causalidad utilizando el algoritmo Naranjo.¹¹

En la estructura del Sistema Nacional de Farmacovigilancia que requiere un Referente de Farmacovigilancia.¹¹

- Instituciones del Sistema Nacional de Salud que ofrecen servicios de salud.
- Propietarios de establecimientos de salud privados con o sin fines de lucro que tienen contratados a profesionales de la salud.
- Titulares del Registro Sanitario de Medicamentos.

3.9 Notificación Espontánea

La Notificación Espontánea es el método más eficaz para identificar riesgos asociados al uso de medicamentos. Sin este método, la farmacovigilancia sería casi imposible.¹²

La notificación espontánea es un método para obtener información sobre reacciones adversas a los medicamentos (RAM) realizado por un profesional de la salud. Permite recoger información sobre el número de casos notificados, pero no proporciona información sobre el número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Puede detectar factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas.

Este proceso se lleva a cabo a través de programas de notificación espontánea basados en la comunicación, recopilación y análisis de informes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a nivel nacional y supervisados por las autoridades sanitarias pertinentes.

A nivel nacional e internacional, la boleta amarilla se utiliza para informar efectos secundarios de los medicamentos. En nuestro país, el formulario amarillo de notificación espontánea es una herramienta sencilla y fácil de complementar que permite a los profesionales notificar reacciones adversas a medicamentos.¹²

3.9.1 Sistema de Notificación Espontánea

Se trata de informar una sospecha de reacción adversa a medicamentos a un centro o responsable de farmacovigilancia, preferentemente mediante un formulario específico para la notificación, que puede ser en papel o electrónico.

Las notificaciones son enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia donde son

evaluadas, codificadas e incorporadas a una base de datos nacional, de la cual se extraen para su envío al Uppsala Monitoring Centre (UMC)¹³

Los sistemas de farmacovigilancia permiten tomar medidas como retener un lote de un medicamento, cambiar la categoría farmacológica de un medicamento, retirar un medicamento de la red asistencial de salud debido a las reacciones adversas que produce, sugerir un cambio en la formulación del medicamento, completar estudios epidemiológicos de medicamentos y generar señales de alerta sobre el comportamiento de estos en la población¹⁴. Por lo tanto, se debe definir la prioridad sobre qué RAM se pueden reportar (según gravedad o novedad u otra particularidad).

Existen criterios de prioridad para poder clasificarlas, estos son:¹³

- Las RAM graves son reacciones adversas a medicamentos que ponen en peligro la vida o causan la muerte del paciente, requieren hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria, causan discapacidad persistente o significativa, o causan alteraciones o malformaciones en el recién nacido. Las "RAM de medicamentos nuevos en el mercado" se refieren a reacciones adversas a medicamentos que han estado en el mercado durante menos de 5 años. Las "RAM inesperadas" son efectos adversos previamente desconocidos que se presentan con la administración de un medicamento.

Las sospechas graves de medicamentos deben ser reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia en 72 horas. Las demás sospechas de reacciones adversas deben ser notificadas en 10 días hábiles. Luego, se tiene un plazo de 30 días calendario para investigar el caso.³

El sistema de notificación voluntaria desarrolla su método en 4 fases:

- Recolección de datos.
- Codificación y evaluación de la información.
- Análisis e interpretación.
- Difusión de la información.

¿Cuándo notificar las RAM?¹²

- Cuando se sospecha de una posible relación entre los signos y síntomas de una reacción

adversa en el paciente y el uso de un medicamento, se da prioridad a las reacciones graves o inesperadas y a todas aquellas de medicamentos recién comercializados en el país.

- La aparición de reacciones adversas comunes o aparentemente insignificantes también es importante, ya que su reporte puede ayudar a identificar problemas de seguridad con los medicamentos.
- La aparición de otros problemas relacionados con los medicamentos que causan daño al paciente, incluyendo la dependencia, el abuso, el mal uso y los errores de medicación.

Para promover una cultura de notificación, se deben reportar todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluso las menos importantes. Es especialmente importante notificar reacciones adversas graves o un aumento en la frecuencia de una reacción adversa para medicamentos ya conocidos.

Un profesional sanitario debe ser designado para coordinar las actividades de farmacovigilancia en cada institución, enfocándose inicialmente en ciertos servicios para el seguimiento de reacciones adversas. Los profesionales de la salud, como médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros y fisioterapeutas, son la principal fuente de información en farmacovigilancia y deben comunicar cualquier experiencia relevante que tengan.⁸

Los profesionales sanitarios están en la mejor posición para detectar y notificar sobre las reacciones adversas a medicamentos. La eficacia de un programa nacional de vigilancia post-comercialización depende de la participación activa de los profesionales sanitarios. Están directamente en la mejor posición para notificar sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos basadas en su observación diaria del paciente bajo su cuidado.¹⁵

Todos los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras, dentistas y otros) deben notificar las reacciones adversas a medicamentos como parte de su responsabilidad profesional, incluso si existe duda acerca de una relación precisa con

la medicación administrada. Se puede reducir el sufrimiento y salvar cientos de miles de vidas si el profesional sanitario realiza con frecuencia una cosa: "Notificar la sospecha de reacciones adversas a medicamentos".³

3.10 Instituciones Responsables de la Farmacovigilancia

El RTS 11.02.02:16 indica que existen entidades encargadas de llevar a cabo la farmacovigilancia como:³

- Los fabricantes y distribuidores de medicamentos.

Cada entidad tiene una serie de responsabilidades específicas que deben cumplir, para las cuales se detallan a continuación.

Las fabricantes y distribuidores de medicamentos que forman parte del Sistema Nacional de Salud (SNS) tienen la responsabilidad de establecer un mecanismo de vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos, que incluye las siguientes acciones:

Adoptar y promover la notificación espontánea de sospecha de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI), Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y otros problemas relacionados con medicamentos.³

Proporcionar capacitación y recursos necesarios para implementar la Farmacovigilancia en las instalaciones bajo su responsabilidad.

Nombrar a un profesional de salud debidamente calificado como referente de farmacovigilancia.

Recibir y analizar las notificaciones de ESAVI, RAM y otros problemas relacionados con medicamentos provenientes de los establecimientos bajo su competencia, asegurando la calidad de los datos recolectados y que sean acordes a las normas y procedimientos del MINSAL.

Realizar las investigaciones necesarias en caso de sospecha de algún riesgo para la salud de la población que consume sus productos y comunicar sus resultados al Centro

Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).³

Enviar rápidamente al CNFV cualquier información sobre problemas de efectividad y seguridad detectados con un medicamento, según los requerimientos establecidos.

Implementar una estrategia local de gestión del riesgo, incluyendo medidas adoptadas dirigidas a los profesionales de la salud y la población atendida, en casos donde se sospeche o compruebe la existencia de un riesgo para la salud asociado al uso de un medicamento.

Informar al CNFV las sospechas de problemas relacionados con medicamentos que puedan causar errores de medicación en la práctica habitual con riesgo para la salud pública. Vigilar la seguridad y confidencialidad de la información generada en el proceso de Farmacovigilancia.

Facilitar la realización de auditorías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia por parte del CNFV.

Cumplir con los instrumentos técnicos jurídicos emitidos por el MINSAL, DNM y CNFV.

Aplicar métodos para obtener señales y esquemas de gestión del riesgo cuando se detecten problemas de seguridad y uso inadecuado de medicamentos en la población que consume los productos.³

3.11 Sistema de notificación en línea:¹⁸

Es una herramienta electrónica en línea diseñada para facilitar el proceso de notificación por parte de los profesionales de la salud. Contribuye al sistema de registro nacional del CNFV, favoreciendo la gestión interna de las notificaciones y la comunicación. Esta forma de notificación puede ser realizada por centros asistenciales, titulares de registro sanitario y otros usuarios.

Al tener conocimiento de una sospecha de RAM, o un problema relacionado con

medicamentos, pueden completar en línea el formulario que se puede encontrar en la Figura N°1 “Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (hoja amarilla electrónica)”, que está disponible en el acceso directo: Sistema de notificación en línea en el sitio web del CNFV: <https://cnfv.salud.gob.sv/>



FIGURA N° 1 “Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (formulario de notificación de RAM)”¹⁸

El sistema de notificación manual utiliza un formulario físico, la "Hoja para la Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos", para documentar posibles reacciones adversas a los medicamentos. Este formulario, disponible en los establecimientos del MINSAL y en el sitio web del CNFV, se encuentra en todos los hospitales, clínicas de la red nacional y laboratorios.¹⁸

El formulario consta de 35 ítems divididos en 6 categorías para recopilar toda la información necesaria para elaborar un informe de sospecha de RAM. Cualquier profesional de la salud puede completarlo y las instrucciones para hacerlo se encuentran impresas en el reverso del formulario.

El Sistema de Notificación Espontánea tiene varias ventajas, como su capacidad para detectar reacciones relacionadas con el medicamento y el paciente, generar alertas rápidamente, mantener una actividad continua, ser económico y contribuir a la cultura de la farmacovigilancia. Sin embargo, también tiene desventajas, como la dificultad

para establecer la causalidad, la infranotificación, los posibles sesgos en el reporte, la falta de mediciones cuantitativas, la insensibilidad para ciertos tipos de efectos adversos, y la dificultad para detectar reacciones adversas diferidas en el tiempo.

Para optimizar la Notificación Espontánea, se pueden tomar medidas como facilitar el reporte, establecer un trabajo multidisciplinario, establecer vías de comunicación adecuadas, incluir profesionales que trabajan en diferentes áreas, analizar los casos e investigar y compartir el aprendizaje. También es útil difundir información de seguridad obtenida de diversas fuentes, innovar e implementar iniciativas que presenten un desafío metodológico mayor, y promover la capacitación y promoción de la actividad.¹²

3.12 Fabricación de medicamentos estériles según las normas internacionales.¹⁹

La producción de medicamentos estériles se basa en reducir los riesgos de contaminación microbiológica, partículas y pirógenos, con un fuerte énfasis en la competencia, capacitación y actitud del personal. Las instalaciones deben mantener altos niveles de limpieza y suministro de aire, y las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: las que se realizan en fase terminal y las que se realizan asépticamente.

La norma ISO 14644, la primera norma internacional para la clasificación de la limpieza del aire, juega un papel crucial en el diseño, especificaciones, operaciones y control de salas limpias. Esta clasificación se realiza exclusivamente en términos de concentración de partículas en el aire.

Para la fabricación de medicamentos estériles, se reconocen cuatro grados de limpieza e higiene:¹⁹

- Grado A: Para operaciones de alto riesgo como el llenado de viales y ampollas.
- Grado B: Utilizado para la preparación del llenado aséptico antes de pasar al área de grado "A".
- Grados C y D: Para zonas limpias con operaciones menos críticas.

Tabla N° 4. Ejemplo de operaciones para productos esterilizados¹⁶

Grado	
A	Llenado de los productos, usualmente en riesgos.
B	Preparación de soluciones, usualmente en riesgos. Llenado de los productos.
C y D	Preparaciones de soluciones y componentes para su llenado posterior.

La norma ISO 14644-1 clasifica las habitaciones según la concentración de partículas en el aire, independientemente de las operaciones que se realicen. Según la cantidad de partículas, se asigna una clasificación específica. Para ser clasificada como área de grado A, una muestra de al menos 1 metro cúbico debe contener un límite de partículas de 5,0 micras o más. Las áreas de grado B, C y D se clasifican según las normas ISO 7 y 8.¹⁹

Durante las operaciones normales de producción, se realiza la clasificación "En operación". Las pruebas de cumplimiento continuo están en las normas ISO 14644-2.

Es necesario controlar regularmente la limpieza de las habitaciones y los dispositivos de limpieza de aire. En las zonas de grado A, se debe monitorear las partículas durante toda la duración de los procesos críticos. Para las zonas de grado B, se recomienda un sistema similar.

Para las áreas de grado C y D, el seguimiento se realiza según los principios de la gestión de calidad del riesgo y depende de la naturaleza de las operaciones realizadas. Se recomienda un "periodo de limpieza" que debe ser alcanzado.¹⁹

Productos Esterilizados

La mayoría de los productos y sus componentes deben prepararse en un ambiente de grado D para reducir el riesgo de contaminación microbiana o de partículas. Si el producto tiene un riesgo inusual de contaminación microbiana, la preparación debe realizarse en un ambiente de grado C.¹⁹

Preparación Aséptica

Después del lavado, los componentes deben ser manejados en un ambiente de grado D. Sin embargo, las materias primas y componentes estériles deben ser manejados en ambientes de grado A o haber pasado por procesos de esterilización.¹⁹

3.12.1 Personal

En la producción de estériles, sólo debe haber un número mínimo de personal en el área de producción, y se prohíbe el acceso a quienes trabajen con microorganismos hasta que cumplan con altos estándares de higiene. Se prohíbe el uso de joyas y maquillaje, y todo el personal debe informar cualquier condición que pueda causar la liberación de contaminantes.

La ropa debe ser apropiada para proteger el producto de la contaminación. En un área grado D, se deben cubrir el cabello y la barba, y se debe usar un traje de protección general y calzado de goma. En las áreas grado C, se deben cubrir el cabello, la barba y el bigote, y se debe usar un traje de una o dos piezas, con muñecas y cuello alto, y zapatos adecuados. Para las áreas grado A / B, se debe usar un arnés completo para el cabello, la barba y el bigote, una máscara facial, guantes de plástico y calzado esterilizados o desinfectados adecuadamente.

La ropa utilizada para ingresar a las áreas limpias debe ser limpiada y manejada de tal manera que no recoja contaminantes adicionales. Un tratamiento inadecuado de la ropa puede dañar las fibras y aumentar el riesgo de liberación de partículas.¹⁹

3.12.2 Instalaciones

Las instalaciones son cruciales para mantener la integridad de los productos estériles. La norma europea sobre medicamentos establece normas para las instalaciones en las plantas de producción de productos farmacéuticos estériles, detallando los requisitos en un área limpia, ya sea para un grado A / B o un grado C o D. Estas normas dictan cómo deben ser las superficies para minimizar la diseminación o acumulación de partículas o microorganismos.

Además de la construcción de las instalaciones, se hace referencia al suministro de aire

filtrado que debe mantener una presión positiva para evitar la entrada de partículas o microorganismos. Los equipos que suministran aire deben tener sistemas de alerta para diferencias de presión, y estas diferencias deben registrarse periódicamente para su control.¹⁹

3.12.3 Equipo

Los equipos y accesorios deben ser diseñados e instalados para que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera de las zonas limpias. Si no es posible limpiar los equipos fuera de las áreas, deben ser limpiados, desinfectados y esterilizados antes de reanudar el procesamiento.¹⁶

Las plantas de tratamiento de agua deben garantizar fuentes confiables de agua de calidad constante. El agua para uso en productos inyectables debe ser producida, almacenada y distribuida de manera que se impida el crecimiento microbiano, manteniendo una circulación constante a una temperatura superior a 70°C.

Todos los equipos utilizados para mantener las condiciones asépticas en las áreas limpias, como esterilizadores, sistemas de tratamiento de aire, sistemas de filtración, ventilación de aire y gas, sistemas de filtros, tratamiento de generación de aguas, etc., deben estar sujetos a validación y mantenimiento planificado, aprobado por el departamento de control de calidad.¹⁶

3.12.4 Saneamiento

Debe existir un programa escrito para el saneamiento de las áreas de producción. Para garantizar los estándares de higiene, se deben realizar análisis regulares para detectar el desarrollo de cepas.¹⁹

3.12.5 Esterilización

El proceso de esterilización busca destruir o eliminar los microorganismos en un objeto o preparación. El objetivo es que la probabilidad de encontrar una unidad no estéril sea inferior a una en un millón, proporcionando un nivel de garantía de esterilidad igual o mayor a 10⁻⁶.

Con el aumento y cambio constante de productos estériles y envases relacionados con la salud pública, las técnicas de esterilización han tenido que adaptarse.

La esterilización es un proceso especial, ya que su eficacia no puede verificarse simplemente inspeccionando y evaluando el producto final. Por lo tanto, los procesos de esterilización deben validarse antes de su uso, su eficacia debe ser controlada sistemáticamente y el equipo debe mantenerse regularmente.

Productos terminados estériles

Los contenedores deben ser sellados utilizando técnicas validadas. El proceso de sellado de los viales puede realizarse de manera aséptica, y estos deben mantenerse en un área de grado A hasta que las tapas estén completamente selladas. Cada contenedor lleno de productos parenterales debe ser inspeccionado individualmente para detectar la presencia de cuerpos extraños u otros defectos. Los operadores deben realizar inspecciones periódicas mediante un control individual en condiciones adecuadas y controladas.¹⁹

3.12.6 Control de calidad

Las pruebas de esterilidad aplicadas al producto final son solo el último paso en una serie de medidas de control para garantizar la esterilidad. Estas pruebas deben ser validadas para el producto específico, y las muestras tomadas para la prueba de esterilidad deben ser representativas del lote completo. Las muestras tomadas deben ser parte del lote que se considera con mayor riesgo de contaminación.³

3.12.7 Formas farmacéuticas estériles

Las formas farmacéuticas estériles incluyen preparaciones extemporáneas y polvos estériles en suspensión, así como soluciones, suspensiones o emulsiones estériles que contienen varios principios activos en un vehículo acuoso u oleoso para administración parenteral. Idealmente, una inyección se prepara utilizando un vehículo acuoso, aunque también se pueden utilizar otros disolventes como aceites. Las inyecciones que son dispersiones deben tener suficiente estabilidad para asegurar una dosis homogénea tras agitarlas.²⁰

Preparaciones parenterales

Las preparaciones parenterales son soluciones estériles para inyección, infusión o implantación en el cuerpo. Pueden necesitar excipientes para asegurar la isotonía con la sangre, ajustar el pH, aumentar la solubilidad, prevenir la degradación de los principios activos o proporcionar propiedades antimicrobianas. Los excipientes no deben afectar la acción medicinal ni provocar toxicidad o irritación local. Los envases son transparentes para permitir la comprobación visual del contenido y cumplen con los requisitos para los materiales utilizados en su fabricación.¹⁹

Las preparaciones parenterales se suministran en envases de vidrio o plástico, incluyendo jeringas precargadas. La hermeticidad del envase está asegurada y los cierres impiden la penetración de microorganismos y permiten la extracción del contenido sin necesidad de ser retirados. Los cierres de los envases multidosis son elásticos para garantizar su obturación cuando se retira la aguja.¹⁹

Producción

Las preparaciones parenterales se elaboran con productos y métodos que garantizan su esterilidad y previenen la introducción de contaminantes y el crecimiento de microorganismos. El agua utilizada en la fabricación de preparaciones parenterales debe cumplir con los requisitos especificados para el agua para preparaciones inyectables. Los productos que indican en su etiqueta que se utilizarán con una filtración final están exentos de estos requisitos.³

Preparaciones inyectables

Las preparaciones inyectables son soluciones, emulsiones o suspensiones estériles. Se elaboran disolviendo, emulsionando o suspendiendo los principios activos y, si es necesario, los excipientes añadidos en Agua para preparaciones inyectables, en un líquido no acuoso adecuado o en una mezcla de ambos vehículos. Las soluciones inyectables son claras y prácticamente libres de partículas cuando se examinan en condiciones adecuadas de visibilidad. Las emulsiones inyectables no muestran signos de separación de fases. Las suspensiones inyectables pueden tener un sedimento que se dispersa fácilmente al agitarlo, de manera que la suspensión resultante sea lo

suficientemente estable como para permitir la extracción de la dosis requerida.¹⁹

Preparaciones multidosis

Las preparaciones inyectables acuosas multidosis contienen un conservante antimicrobiano adecuado a la concentración adecuada, a menos que la propia preparación tenga suficientes propiedades antimicrobianas. Cuando es necesario presentar una preparación parenteral en envases multidosis, se deben indicar las precauciones que deben tomarse para su administración y, especialmente, para su conservación entre las extracciones sucesivas de su contenido. En la fabricación de preparaciones inyectables que contienen partículas dispersas, se toman medidas para garantizar un control adecuado del tamaño de las partículas en relación con su uso previsto.³

Preparaciones para perfusión

Las preparaciones para perfusión son soluciones o emulsiones acuosas y estériles cuya fase continua es agua; generalmente son isotónicas con la sangre. Están destinadas principalmente a su administración en grandes volúmenes. Las preparaciones para perfusión no contienen conservantes antimicrobianos.²⁰

Las soluciones para perfusión son claras y prácticamente libres de partículas cuando se examinan en condiciones adecuadas de visibilidad. Las emulsiones para perfusión no muestran signos de separación de fases. En la fabricación de preparaciones para perfusión que contienen partículas dispersas, se toman medidas para garantizar un control adecuado del tamaño de las partículas en relación con su uso previsto. El volumen de la preparación para perfusión contenido en el envase es suficiente para permitir la extracción y administración de la dosis nominal utilizando una técnica normal.

Concentrados para inyecciones o perfusiones

Los concentrados para inyecciones o perfusiones son soluciones estériles que se destinan a inyección o perfusión después de ser diluidos. Se diluyen hasta el volumen especificado en un líquido determinado antes de su administración. Una vez diluidos, cumplen con los requisitos establecidos para las inyecciones o las preparaciones para perfusión.²⁰

Polvos para inyecciones o perfusiones

Los polvos para inyecciones o perfusiones son sustancias sólidas estériles que se distribuyen en sus envases finales. Después de agitarlos con el volumen prescrito de un líquido estéril especificado.

Producen rápidamente soluciones claras y prácticamente libres de partículas o suspensiones uniformes. Una vez disueltos o suspendidos, la preparación cumple con los requisitos prescritos para las inyecciones o las preparaciones para perfusión. Esta categoría incluye sustancias liofilizadas para uso parenteral.

Desafíos comunes en la producción de medicamentos estériles

Al tratar los desafíos tecnológicos en la fabricación de formas farmacéuticas estériles, examinaremos las diferentes etapas de su producción y las tecnologías involucradas. La característica distintiva de estas formas farmacéuticas estériles en comparación con otras es precisamente su esterilidad, lo que requiere el uso de tecnologías específicas, siempre buscando la ausencia de contaminantes.²⁰

Concentrados para inyecciones o perfusiones

Los concentrados para inyecciones o perfusiones son soluciones estériles que se preparan para ser inyectadas o infundidas después de su dilución. Se diluyen hasta el volumen indicado con un líquido específico antes de su uso. Una vez diluidos, cumplen con los estándares establecidos para las inyecciones o las preparaciones para perfusión.

Polvos para inyecciones o perfusiones

Los polvos para inyecciones o perfusiones son sustancias sólidas estériles que se empaquetan en sus envases finales. Cuando se agitan con el volumen prescrito de un líquido estéril especificado, producen rápidamente soluciones claras y prácticamente libres de partículas o suspensiones uniformes. Una vez disueltos o suspendidos, la preparación cumple con los requisitos establecidos para las inyecciones o las preparaciones para perfusión. Esta categoría incluye sustancias liofilizadas para uso parenteral.¹⁹

Desafíos comunes en la producción de medicamentos estériles

Al abordar los desafíos tecnológicos en la fabricación de formas farmacéuticas estériles, revisaremos las diferentes etapas de su producción y las tecnologías utilizadas. La característica que distingue a estas formas farmacéuticas estériles de otras es su esterilidad, lo que requiere el uso de tecnologías específicas, siempre con el objetivo de evitar la presencia de contaminantes.

3.13 Procedimientos operativos estándar (POE)

Los procedimientos operativos estándar (POEs) son documentos que proporcionan pautas para la realización correcta de tareas administrativas o técnicas. Establecen el qué, cuándo, cómo, dónde y quién de una tarea, y son esenciales para la implementación del sistema de gestión de calidad. Los POEs detallan cómo realizar una tarea específica y siguen un formato estándar definido por la institución.⁸

Antes de redactar los POEs, se deben analizar los diagramas de flujo e identificar las etapas y los puntos críticos de control, ya que un fallo en estos puede afectar la calidad del resultado de un examen y/o suponer un riesgo para la salud y el medio ambiente. La elaboración de un POE requiere un POE específico que detalle cómo se debe hacer.

Las personas encargadas de redactar los POEs deben ser seleccionadas entre el personal del laboratorio, ya que nadie conoce mejor una actividad que quien la realiza. Además, deben estar familiarizadas con la estructura para la redacción. Se debe definir y mantener la estructura que se dará a los POEs, con el fin de facilitar su lectura y comprensión, motivar al personal a que los utilice y mejorar el desarrollo del entrenamiento.¹⁹

Un Procedimiento Operativo Estándar (POE) generalmente incluye los siguientes apartados:¹⁹

- **Objetivo:** Este apartado establece los mecanismos necesarios para gestionar las Sospechas de Reacciones Adversas (SRA) mediante la detección, notificación, registro, asegurando que la información haya sido enviada a la Autoridad del Medicamento correspondiente.

- Responsabilidades: Define las responsabilidades del personal del laboratorio, incluyendo el Representante Legal del Establecimiento Farmacéutico, el director técnico, y el Técnico de Farmacia.
- Definiciones: Proporciona definiciones de términos clave utilizados en el POE.
- Procedimientos: Detalla cómo se deben realizar las tareas específicas, incluyendo la detección, notificación, y registro de las Sospechas de Reacciones Adversas (SRA).
- Referencias: Incluye las referencias a las leyes y regulaciones relevantes.
- Anexos: Puede incluir formatos impresos de Notificación de Reacciones Adversas de productos farmacéuticos.

CAPÍTULO IV

4.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Establecer directrices aplicables nacionales o internacionales en la implementación de actividades relacionadas con el manejo y seguimiento de sospechas de RAM y PRM que debe seguir el referente de farmacovigilancia en un laboratorio farmacéutico de productos estériles.

En El Salvador, el manejo y reporte de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) o Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) sigue un procedimiento específico. Este procedimiento es implementado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y se basa en la notificación de sospechas de RAM, ESAVI y PRM. A continuación, se presentan los puntos clave de este procedimiento:²¹

- Notificación de sospechas: Se debe notificar toda sospecha de RAM o PRM que se detecte, dando prioridad a las reacciones adversas graves o inesperadas y a todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización en el país ¹⁷
- Formatos autorizados: Existen formatos autorizados para realizar las notificaciones de las sospechas de RAM o PRM. Estos formularios deben ser completados con la información requerida y enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), en este caso sería la hoja amarilla que se puede descargar desde la página oficial del CNFV de su plataforma en línea, la cual se puede visitar en el siguiente link: <https://cnfv.salud.gob.sv/> y se podrá ver la forma de hoja amarilla en el anexo 4.¹⁸
- Medios disponibles: Hay medios disponibles para enviar las notificaciones de sospechas de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia, se puede realizar a través del correo electrónico siguiente: farmacovigilancia@salud.gob.sv
- Criterios mínimos:

Existen criterios mínimos para la notificación de las sospechas de RAM o PRM para que esta notificación sea válida ante el CNFV.¹⁹

Identificación del paciente: No se requiere el nombre completo del paciente, pueden utilizarse las iniciales de su nombre todo esto con el fin de la confidencialidad de la información del paciente, pero sí será necesaria información suficiente para permitir la identificación del caso en el futuro.

Identificación del medicamento sospechoso: Se debe proporcionar el nombre genérico del medicamento sospechoso, la dosis, la vía de administración y la fecha de inicio y finalización del tratamiento.

Descripción detallada de la reacción adversa o problema: Se debe describir en detalle la reacción adversa o problema experimentado por el paciente.

Identificación del notificador: Se debe proporcionar información de contacto del notificador (médico, farmacéutico, enfermero, etc.) para permitir el seguimiento en caso de que se necesite más información.

- Seguimientos de los casos: Se deben notificar los seguimientos de los casos. Esto implica proporcionar actualizaciones sobre el estado del paciente y cualquier cambio en su condición después de la notificación inicial.
- Formulario de Notificación: Se debe completar un formulario de notificación de sospecha de RAM ya que este formulario recoge información detallada sobre el paciente, el medicamento sospechoso, la reacción adversa o problema experimentado, y el notificador.¹⁹

4.2 Describir el proceso a seguir en el manejo y seguimiento de las RAM y PRM de acuerdo con los documentos oficiales como la Norma Técnica de Farmacovigilancia en El Salvador para un laboratorio farmacéutico de productos estériles.


Para dar cumplimiento a este objetivo se realizó una búsqueda intensiva de información bibliográfica para crear un procedimiento operacional estándar en el que

se dan lineamientos a seguir para realizar un control del proceso.

4.3 Realizar un flujograma propuesto del proceso a realizar en el laboratorio Farmacéutico de productos estériles a partir de la notificación del usuario hasta la comunicación al ente regulador nacional para el buen manejo de sospechas de RAM y PRM.

Para cumplir con este objetivo al igual que en el 4.2 dentro del Procedimiento Operacional Estándar se realizó un flujograma de los procedimientos para el manejo y la notificación de sospechas de RAM o PRM.

A continuación, se presenta el Procedimiento Operacional Estándar.


	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR	PÁGINA 1 DE 17
	MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES	VERSIÓN 01 CÓDIGO POE01-01

Área:	Laboratorio de Producción.		
Edición:	01		
Sustituye a:	Emisión inicial		
Elaborado por:	<u>Hugo Alexander Rivera Menjivar</u> Referente de Farmacovigilancia	_____	_____
		Firma	Fecha
Elaborado por:	<u>William Alexander Santiago Ortez</u> Suplente de Farmacovigilancia	_____	_____
		Firma	Fecha
Revisado por:	_____	_____	_____
	Nombre / cargo	Firma	Fecha
Autorizado por:	_____	_____	_____
	Nombre / cargo	Firma	Fecha

Vigencia (Fecha): diciembre de 2023 al diciembre de 2024

Próxima revisión (Fecha): diciembre de 2024

Procedimiento Operacional Estándar

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR</p>	PÁGINA 2 DE 17
	<p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES</p>	<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>

1. Objetivos.

1.1 Establecer directrices claras y concisas a seguir para la investigación de Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM) y Reacción adversa a medicamentos (RAM) cuando se reciba una notificación de estos en un laboratorio farmacéutico en el área de productos estériles.


1.2 Describir los lineamientos de investigación para los PRM y RAM para notificar posteriormente al CNFV.

2. Definiciones.

Laboratorio farmacéutico: Establecimiento químico farmacéutico autorizado, con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucran la fabricación de productos farmacéuticos.

Referente de Farmacovigilancia: Es el profesional de la salud a cargo de las funciones de la FV en los establecimientos públicos y privados que integran el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. (RTS 11.02.02:16)

Alerta o Señal: Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.	PÁGINA 3 DE 17
	MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.	VERSIÓN 01 CÓDIGO POE01-01


Adulteración: Condición en la que el contenido o naturaleza de un medicamento, producto biológico, dispositivo médico o suplemento dietético, resulta de un proceso de manufactura que no se ajusta a las Buenas Prácticas de Manufactura.

Reacción adversa a medicamentos (RAM): 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.

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, ocasiones una discapacidad o invalidez persistente o significativa, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Notificador: Todo profesional de salud que haya sospechado una probable reacción adversa a un medicamento y la haya comunicado a un Centro de Farmacovigilancia.

Buenas Prácticas de Farmacovigilancia: Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y calidad de datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos.

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p>	<p>PÁGINA 4 DE 17</p>
	<p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>


asociados a los medicamentos; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.

Área estéril: también conocida como sala blanca o cuarto limpio, se define como una zona especialmente diseñada para obtener bajos niveles de contaminación a través del control de ciertos parámetros. Planificar correctamente el diseño y la construcción de estos espacios en función del uso posterior de cada sala es vital para minimizar la introducción, generación y retención de partículas dentro de la misma.

Laboratorio de producción: establecimiento en que se efectúa la fabricación, importación, fraccionamiento, envase o acondicionamiento, así como cualquier otra actividad relacionada con la producción y control de calidad de los productos farmacéuticos.

Producto estéril: producto que debe estar libre de bacterias viables u otros microorganismos y sus esporas. Los requisitos de los productos sanitarios estériles están definidos por normas y reglamentos, como por ejemplo el Reglamento Técnico Centroamericano, que detallan el nivel de garantía de esterilidad.

Contaminación: presencia de elementos físicos, químicos o biológicos que atentan contra la pureza, identidad, eficacia y seguridad de un producto.

	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.	PÁGINA 5 DE 17
	MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.	VERSIÓN 01 CÓDIGO POE01-01


Operario: es el encargado de todo el trabajo de obra de mano y deben realizar diferentes tareas que percuten directamente con el correcto funcionamiento de la fábrica y los productos.

Supervisor de producción: es responsable de dar apoyo al gerente de producción y de supervisar a los operarios de producción.

Gerente de producción: son los profesionales que garantizan el buen funcionamiento de la producción de una empresa ya que sus responsabilidades son en la fábrica como en la oficina.

3. Recursos

El departamento de regencia para el área de estériles deberá contar con material y equipo adecuado para cumplir con las actividades, los cuales son detalladas a continuación: escritorios, computadoras e Impresoras, dispositivo móvil inteligente o línea telefónica exclusiva del departamento, correo electrónico propio del departamento, archivero, insumos de papelería y escritura , router con acceso a Internet, plataforma electrónica tipo sistema para facilitar las notificaciones y archivo de documentación, termómetros conectados con plataforma electrónica, hoja de registro de temperatura y observaciones, planta eléctrica

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p>	PÁGINA 6 DE 17
	<p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>

4. Alcance


Este procedimiento aplica para todo reporte de RAM o PRM, el cual inicia desde que se recibe un reporte interno en el laboratorio hasta que se envía la información de la notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia que pudieran ocurrir en las diferentes áreas de laboratorio.

El referente de farmacovigilancia será el encargado de velar porque este procedimiento operativo estándar sea conocido por el personal del laboratorio, ya que ellos serán los encargados de aplicarlo, por lo que tendrá las siguientes responsabilidades:

- Capacitar al personal para que puedan aplicar el POE.
- Monitorear las notificaciones recibidas
- Actualizar el POE

5. Generalidades

Los procedimientos son documentos que proporcionan las instrucciones necesarias para la correcta ejecución de las actividades administrativas o técnicas. En general se puede decir que un procedimiento establece cómo debe hacerse en el sentido amplio: qué se debe hacer, cuándo, cómo y dónde se hará, y quién debe hacerlo.

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p> <p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	PÁGINA 7 DE 17
		<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>

6. Desarrollo

Procedimiento:

1) Recepción de la sospecha de RAM o PRM, esta para poder ser recibida debe de contener los siguientes requisitos mínimos:

- Nombre o iniciales del nombre del paciente
- Nombre genérico del medicamento, dosis, vía de administración, fecha de inicio del tratamiento y finalización del tratamiento
- Descripción de la reacción adversa o problema que presenta el paciente

De no tenerse estos requisitos se proceden a solicitar dichos requisitos para completar la información sino no podrá recibida la sospecha de RAM o PRM.

2) Envío de la notificación sospecha de RAM o PRM al referente de farmacovigilancia puede ser por correo electrónico o de manera física

3) El referente de farmacovigilancia realizara la recepción de la notificación de sospecha de RAM o PRM


4) Se procede a discutir si la notificación de sospecha es sospecha de RAM o PRM y se concluir la decisión a tomar.

- Se debe tener en cuenta que una RAM es una reacción no deseada a dosis habituales, mientras que el PRM puede surgir debido a problemas en el uso de medicamentos.


5) Proceder a guardar la información en la base de datos.

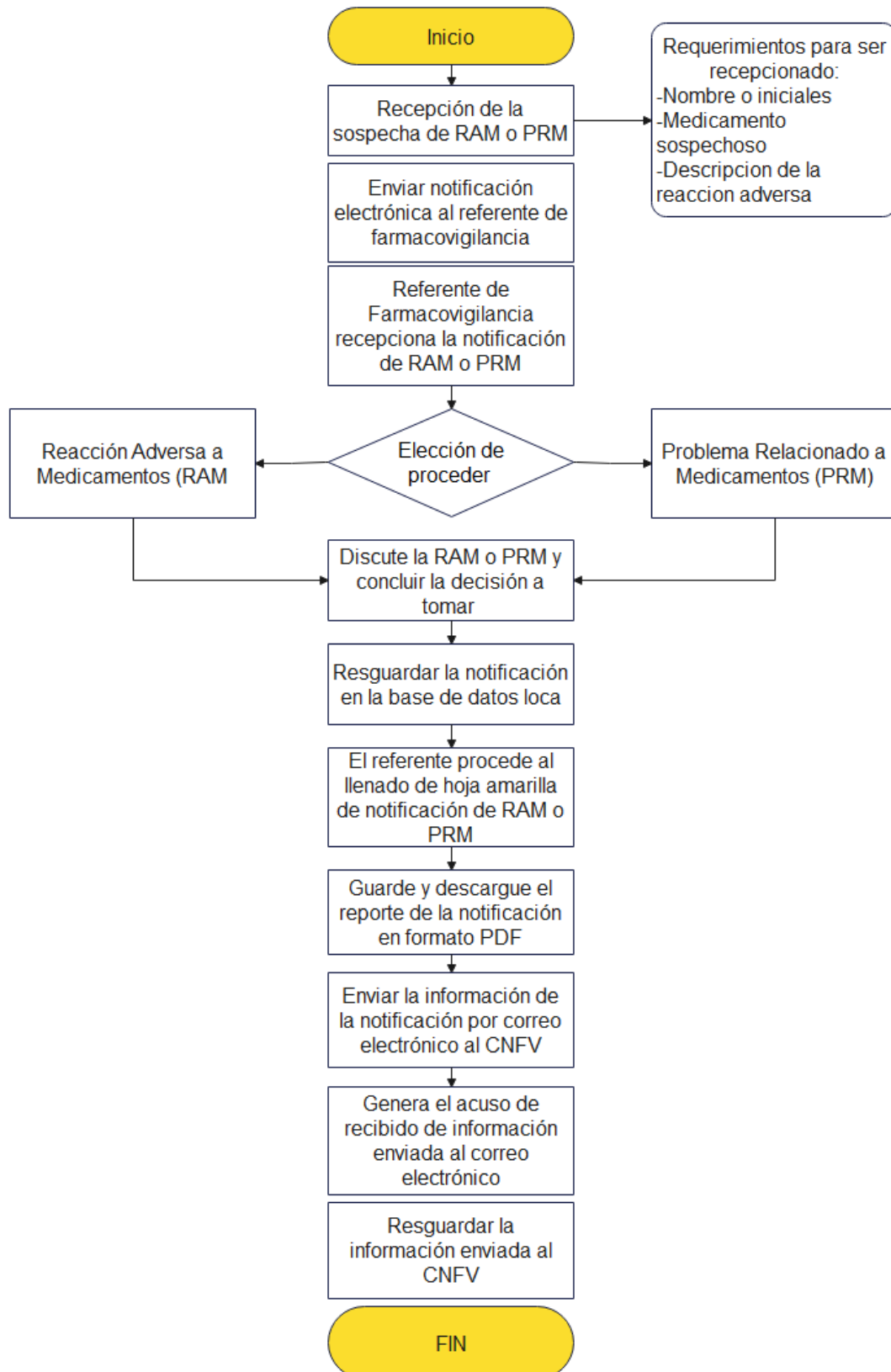
El referente debe de llevar sus apuntes y datos acerca de las notificaciones para ver la frecuencia en que se repiten los casos y darles un mejor seguimiento.


6) El referente de farmacovigilancia descargará y llenará el formulario de notificación de RAM del CNFV, esto si la notificación de sospecha posee los requisitos mínimos mencionados en el numeral 1 para poder ser reportado.

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p> <p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	PÁGINA 8 DE 17
		<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>

- 7) Guardar en formato PDF el formulario de notificación de RAM.
- 8) Se enviará el formulario de notificación de RAM vía correo electrónico al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- 9) Esperar que se genere un acuse de recibido del Centro Nacional de Farmacovigilancia de la notificación enviada vía correo electrónico.
- 10) Resguardar la información enviada al Centro Nacional de Farmacovigilancia en la base de datos.
- 11) Dar seguimiento a dicho caso, ya que se cuenta con una hoja de seguimiento del CNFV.

	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.	PÁGINA 9 DE 17
	MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.	VERSIÓN 01 CÓDIGO POE01-01



	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR. MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.	PÁGINA 10 DE 17
		VERSIÓN 01 CÓDIGO POE01-01

7. Frecuencia

El Referente hará una aplicación cada que se presente una notificación de sospecha.

Fecha de revisión.	Versión del POE	Observaciones	Firma del Referente

8. Responsables

- Referente de farmacovigilancia será el responsable de:


Conocer las disposiciones legales que norman la actividad de FV en El Salvador.

Conocer los documentos técnicos emanados desde el MINSAL, acerca de la FV.

Participar en instancias estructuradas de capacitación de FV.

Contar con conocimientos de fisiología, fisiopatología, farmacología, toxicología y epidemiología.

Recolectar las sospechas de RAM, ESAVI y Problemas relacionados a medicamentos (Fallas terapéuticas, errores de medicación, etc.) dentro del laboratorio de productos estériles y enviar estas notificaciones al CNFV.

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p>	PÁGINA 11 DE 17
	<p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>

Llevar un registro de las sospechas de RAM, ESAVI y PRM que son notificados a su institución.

Difundir la información de seguridad emitida por el CNFV u obtenida de otras fuentes autorizadas.

Estar disponible para ser contactado desde el CNFV ante la eventual necesidad de ampliar la información referente a un caso notificado desde su institución.

Realizar y enviar el reporte de seguimiento de las notificaciones serias al CNFV en un plazo no mayor de 30 días calendario.


Realizar capacitaciones al personal que labora en el laboratorio.

Compartir la información con las diferentes dependencias del laboratorio (Producción, Control de calidad, etc.).

- Jefes de área, operarios o técnicos del Laboratorio tendrán las siguientes responsabilidades:


Notificar de alguna sospecha de RAM Y PRM dentro de las instalaciones de producción de estériles Cumplir con las actividades que se les delega en el Laboratorio.

Reportar cualquier accidente, desviación o error en el proceso de fabricación de estériles.

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p> <p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	PÁGINA 12 DE 17
		<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>


9. Histórico de cambios

Formulario de Control de Cambios	
Versión del POE a modificar.	Código
Descripción del cambio a realizar:	
Razones para el cambio:	
Nombre, código y versión de procedimientos afectados por el cambio:	
Solicitado por:	Fecha:
Autor del cambio:	Fecha:
Supervisor:	Fecha:
Coordinador de garantía de calidad:	Fecha:
Director del Servicio:	Fecha:

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p>	<p>PÁGINA 14 DE 17</p>
	<p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>


12. Bibliografía

- 1.1 CNFV Centro Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. CNFV. [citado el 5 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv/>
- 2.1 Gabastou J-M (coord). Curso de gestión de calidad y buenas prácticas de laboratorio. 3. ed. OPS; 2016.
- 3.1 Diaz Gonzalez MM, González Alfaro EA. Propuesta de Guía de Procedimientos Estándar de Operación de un Departamento de Farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica, basados en el apartado IV de la Guía de Evaluación de Buenas Practicas de Farmacovigilancia emitida por la Dirección Nacional de Medicamentos. Universidad de El Salvador; 2023.
- 4.1 efectividad: F, Mayo de 40. Manual de Normas y Procedimientos MM.05.01.07 Procedimiento Operacional Estándar (POE) División de Farmacia Manual de Normas y Procedimientos Operacionales Estándares para la POE No: RX-2012-25 Composición de Productos Estériles [Internet]. Transicion2016.pr.gov. [citado el 5 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://transicion2016.pr.gov/Agencias/090/Informe%20de%20Reglamento%20y%20Normas/POE-RX-2012-25%20Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%20Operacionales%20Estandares%20para%20la%20Composicion%20de%20Productos%20Esteriles%20\(3\).pdf](https://transicion2016.pr.gov/Agencias/090/Informe%20de%20Reglamento%20y%20Normas/POE-RX-2012-25%20Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%20Operacionales%20Estandares%20para%20la%20Composicion%20de%20Productos%20Esteriles%20(3).pdf)
- 5.1 Edu.sv. [citado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16328/1/16103728.pdf>

	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.	PÁGINA 15 DE 17
	MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.	VERSIÓN 01 CÓDIGO POE01-01

13. Anexos

Anexo 1: Hoja amarilla para el reporte de RAM o PRM al CNFV

	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV.HER02
RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN		Versión No. 04
FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM		Página 1 de 3

I. Reporte del evento Número de reporte: _____

Título del reporte (*): _____ Fecha de notificación: _____

Forma que detecta el caso: Consulta espontánea Búsqueda activa Rumor Noticia Comentario Reporte de estudio Otro (explique) _____

Tipo de evento: RAM Falla terapéutica Error de medicación Falsificado/Fraudulento Uso off-label Exposición

Seriedad: Sí No

Razón de seriedad: Hospitalización Amenaza de la vida Anomalías Congénitas Discapacidad Muerte
 Incapacidad persistente o significativa Otra condición médica importante (explique) : _____

II. Notificador

Nombre completo: _____ Profesión: _____
 Correo electrónico (*): _____ Teléfono (*): _____
 Nombre del Establecimiento: _____

III. Información del Paciente

Nombre y Apellido o iniciales (*): _____	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Número de Expediente clínico: _____	Peso: _____ Kg. Talla: _____ cm
Departamento y municipio de residencia: _____	Embarazo: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Semanas de embarazo: _____

IV. Historia Clínica

Fecha de detección/consulta: _____
 Paciente fue hospitalizado: Sí No Fecha de ingreso y fecha de alta: _____
 Indicación de uso del medicamento (diagnóstico): _____
 Antecedentes Clínicos relevantes: _____
 Exámenes de Laboratorio: _____

Reacciones Adversas/Problema relacionado a medicamento (*)	Fecha de inicio	Fecha de finalización	Acción tomada ante la reacción:
			Medicamento retirado <input type="checkbox"/> Dosis aumentada <input type="checkbox"/>
			Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/>
			Observación/seguimiento <input type="checkbox"/> Tratamiento terapéutico <input type="checkbox"/>
			Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/>
			En proceso de recuperación <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Se desconoce <input type="checkbox"/>

¿Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso? Sí No No se sabe
 ¿Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso? Sí No No se sabe

V. Medicamento


Nombre del Medicamento Sospechoso	Dosis diaria	Vía de Administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización

Medicamentos concomitantes: _____

Otros datos del medicamento sospechoso

Nombre Genérico: _____	Concentración: _____
Forma Farmacéutica: _____	Presentación: _____
Nombre Comercial: _____	Registro Sanitario: _____
Laboratorio Fabricante: _____	Lote: _____ Vencimiento: _____

Calle Arce No 827, San Salvador, DIRTECS - CNFV
 Teléfono (503) 2591-7354; 7803-7461; farmacovigilancia@salud.gob.sv

	<p>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR.</p> <p>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Y PROBLEMA RELACIONADO A MEDICAMENTOS (PRM) EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS ESTÉRILES.</p>	PÁGINA 17 DE 17
		<p>VERSIÓN 01</p> <p>CÓDIGO POE01-01</p>

Cuadro de emisión.

	REALIZÓ	REVISÓ	AUTORIZO
NOMBRE	Hugo Alexander Rivera Menjívar	William Alexander Santiago Ortez	Lic. Rosario Cruz
CARGO	Referente de Farmacovigilancia	Suplente de Farmacovigilancia	Asesora
FECHA	30/09/2023	30/09/2023	06/11/2023
FIRMA			

CAPÍTULO V

5.0 CONCLUSIONES

- 1 La población en general utiliza medicamentos estériles en diferentes presentaciones ya se inyectables, colirios entre otros, que sean bajo prescripción médica o de venta libre (OTC) razón por la cual la farmacovigilancia debe implementarse desde la producción hasta su comercialización, para brindar un medicamento eficaz, seguro y de calidad al paciente para así minimizar el riesgo de una RAM o PRM.
- 2 Los flujogramas ayudan a identificar áreas de mejora, redundancias o cuellos de botella en los procesos de notificación de RAM o PRM, lo que puede llevar a mejoras significativas en la eficiencia operativa para notificar al CNFV. También proporcionan una herramienta útil para la formación y capacitación del personal, ya que ofrecen una representación visual de los procedimientos que se deben seguir a la hora de identificar
- 3 Los procedimientos operativos estándar (POE) desempeñan un papel importante en este proceso, proporcionando directrices claras y concisas para la notificación y gestión de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y problemas relacionados con los medicamentos (PRM). La implementación efectiva de estas pautas puede ayudar a mejorar la seguridad del paciente, minimizar los riesgos asociados con el uso de medicamentos y mejorar la calidad general de la atención médica.
- 4 La importancia que tiene el referente de farmacovigilancia en los laboratorios según la Norma Técnica de Farmacovigilancia radica en su papel esencial para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos ya que estos son responsables de las actividades de Farmacovigilancia y sus obligaciones incluyen recolectar y enviar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas al CNFV que acontezcan en el establecimiento, dentro de los plazos establecidos en la Norma Técnica de Farmacovigilancia, para los productos de uso humano y llevar un registro de casos detectados en el establecimiento.
- 5 La notificación espontánea significa que el referente de farmacovigilancia informará cualquier sospecha de reacción adversa. Es una parte crucial de la farmacovigilancia ya que su objetivo principal es generar alertas tempranas sobre la posibilidad de que un medicamento sea causante de una reacción adversa, para así tomar la decisión de

realizar una investigación del producto fabricado y prevenir que salga a la venta y resulte en RAM o PRM para el consumidor.

- 6 La formación en farmacovigilancia es de suma importancia para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Además, fortalece los sistemas nacionales de vigilancia contribuyendo a la salud pública en general, al mejorar continuamente la calidad de la atención sanitaria.

CAPÍTULO VI

6.0 RECOMENDACIONES

- 1 A las instituciones que brindan servicios de salud o referentes de farmacovigilancia que deseen aplicar este procedimiento se les recomienda planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el sistema propuesto de notificación para agilizar el proceso al Centro Nacional de Farmacovigilancia a través de programas de difusión y capacitaciones al personal acerca de la importancia de la farmacovigilancia y el manejo de sospechas de RAM.
- 2 A las instituciones que brindan servicios de salud que traten de buscar establecer comunicación más directa con las personas que consumen los productos distribuidos o comercializados en su institución, a través de campañas de difusión mediante los medios de comunicación como redes sociales, radio, televisión y prensa. Para así ayudar a mejorar los procesos de notificación espontánea.
- 3 Los laboratorios farmacéuticos deben promover la creación de bases de datos informatizadas que sirvan como fuente de información para la realización de estudios fármaco epidemiológicos de los problemas más comunes de los fármacos producidos en el laboratorio.
- 4 El referente de farmacovigilancia debe de cuidar de que toda notificación de sospecha de reacción adversa grave sucedida en el territorio nacional o internacional, se registre y se comunique inmediatamente, en un plazo no superior a las 72 horas para ser enviada al CNFV.
- 5 El referente de farmacovigilancia deberá coordinar el seguimiento de las publicaciones de reacciones adversas ocurridas en el país y publicadas en revistas médicas nacionales o internacionales e informar a las personas dentro del laboratorio farmacéutico.
- 6 Promover la información y la formación en farmacovigilancia dentro del laboratorio a través de sistemas o bases de datos inteligentes para que todo el personal se le facilite la comunicación de cualquier información de RAM o PRM no solo del laboratorio.

GLOSARIO

Autoridad Reguladora de Referencia Regional: es la autoridad reguladora responsable del ejercicio de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS, para promover la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos.

Buenas prácticas de farmacovigilancia: conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y calidad de datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV): instancia competente en materia de farmacovigilancia dependiente del MINSAL que verificará la implementación y ejecución de las disposiciones incluidas en la presente Norma técnica.

Confidencialidad: es la garantía de que la información será protegida para que no sea divulgada sin consentimiento.

Error de medicación: acontecimiento que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento, mientras que la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor. Este puede resultar en daño al paciente.

Evento adverso: un evento adverso es cualquier evento médico adverso en un paciente al que se le administró un medicamento y que no necesariamente tiene que tener una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier evento desfavorable y signo no deseado (por ejemplo, un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento, se considere o no relacionados con este medicamento.

Evento adverso grave (serio): cualquier situación médica desfavorable que a cualquier dosis causa la muerte, amenaza la vida, causa la hospitalización o la prolonga. Da como resultado discapacidad persistente o significativa. Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características serán clasificados como no serios.

Falta de eficacia (Fallo terapéutico, ineffectividad terapéutica): falla inesperada de un medicamento en producir el efecto previsto, como lo determinó previamente una investigación científica.

Farmacovigilancia (FV): La farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema de salud relacionado con medicamentos o vacunas.

Farmacovigilancia intensiva: Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros.

Farmacovigilancia activa: Iniciativa metodológicamente estructurada que se lleva a cabo a través de un proceso continuo pre organizado, que busca conocer los eventos adversos y dar seguimiento de los pacientes tratados con un fármaco.

Farmacovigilancia proactiva: Iniciativa metodológicamente estructurada que permite tener un comportamiento anticipado de gestión y minimización de riesgos, orientado a cambios en los procesos de vigilancia de la seguridad de los medicamentos.

Informe periódico de seguridad: resumen de la información global actualizada de la seguridad de un medicamento, vacuna o biotecnológico, consolidada por titular del registro sanitario, dado por la necesidad de disponer de datos con el objetivo de evaluar la relación beneficio/riesgo durante toda la vida del fármaco en el mercado. Estos

informes se conocen como IPS/PSUR/PBRER. La presentación es periódica lo que permite siempre estar actualizado sobre nuevos eventos adversos y cambios de forma de uso y otros aspectos farmacológicos importantes.

Medicamento adulterado: es aquel medicamento que no corresponda a su definición o identidad que la farmacopea oficial o de referencia le atribuye en cuanto a sus cualidades fisicoquímicas; el que no corresponda en identidad, pureza, potencia y seguridad al nombre y a las cualidades con que se anuncia en su rotulación; el que se presenta en envases o envolturas no permitidas reglamentariamente, por estimarse que pueden adicionar sustancias peligrosas al medicamento o que pueden reaccionar con éste de manera que alteren sus propiedades; el que contenga colorantes u otros aditivos estimados técnicamente peligrosos para ser agregados a ese tipo particular de medicamento; el que haya sido elaborado, manipulado o almacenado en condiciones no autorizadas o en condiciones antirreglamentarias.

Medicamento biológico: Medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por ADN recombinante o hidridomas, propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros

Medicamento falsificado: es un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada o fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente. La falsificación puede ser de aplicación a productos de marca y genéricos, y los productos falsificados pueden incluir productos con los ingredientes incorrectos, sin principios activos, con principio activo insuficiente o con envasado falsificado.

Notificador: todo profesional de salud, paciente o persona que enterado de un evento adverso o reacción adversa a un medicamento o vacuna la haya comunicado al Centro Nacional de Farmacovigilancia, Establecimientos de salud público o privado, Laboratorio Farmacéutico, Droguería, o farmacia.

Notificación espontánea (farmacovigilancia pasiva): información sobre reacciones

adversas a un medicamento/vacuna, falla terapéutica, error de medicación, error programático o cualquier otro problema relacionado a medicamento, obtenida mediante informe voluntario de un profesional de la salud, paciente/ciudadano.

Producto farmacéutico o medicamento: sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

Reacción adversa a medicamentos (RAM): cualquier reacción nociva y no deseada, que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica y que tenga un análisis de imputabilidad positivo entre el medicamento y el evento.

Reacción adversa grave (seria): es cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, 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 cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa.

Reacción adversa inesperada: Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido comunicada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo. Reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es coherente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.

Referente de farmacovigilancia: persona de cualquier institución pública o privada delegada y responsable de realizar todas las actividades de farmacovigilancia. Así como interlocutor entre su institución y el CNFV/DNM.

Señal en farmacovigilancia: información que surge de una o más fuentes

documentales, incluyendo observaciones y experimentos, la cual sugiere una asociación causal potencialmente nueva o un nuevo aspecto de una asociación previamente conocida entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sean adversos o benéficos y que se considera suficiente para justificar una acción de verificación de la información.

Titular de registro: Persona natural o jurídica propietaria los productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, homeopáticos y vacunas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mazariegos Barahona, O. (2011). Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología. Informe de tesis para optar al grado de Química Farmacéutica. Facultad De Ciencias Químicas Y Farmacia, Universidad De San Carlos De Guatemala. Guatemala.
2. Ministerio de Salud de El Salvador. Viceministerio de Políticas de Salud. Dirección de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2011). Plan de Implementación de la Política Nacional de Medicamentos 2011-2014. 1ed. San Salvador, El Salvador. C.A.
3. Reglamento Técnico Salvadoreño, RTS 11.02.02:16, Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Farmacovigilancia (2016). El Salvador.
4. Manual de Organización y Funciones de la Dirección de Tecnologías Sanitarias (Dirtecs). (2016). Centro Nacional de Farmacovigilancia de El Salvador.
5. Organización Mundial de la Salud (2004). La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra. Suiza. 9:1-5.
6. Instituto de Salud Pública de Chile. (2013). Farmacovigilancia. Boletín de Farmacovigilancia. 1, 9.
7. Abad, A.; Elena, R.; Fernández, M.; Abajo, F.; Lorenzo, A.; Téllez, L.; Plasencia, R.; Gastelurrutia, M.; Maciá, M.; Sanz, M.; Ruiz-Villar, C.; Sánchez, R.; Tutau, F.; Valls, C.; (2014). Farmacovigilancia. 1 ed. Madrid, España. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
8. Maldonado, C.; Berbessi, J.; Chávez, M.; Buendía, J. (2011). Manual de Farmacovigilancia. 2 ed. Bogotá, Colombia. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia. Recuperado de: <https://www.afidro.org/wp-content/uploads/Manual-farmacovigilancia.pdf>. Consultado el: 8 de septiembre de 2023.

9. Ministerio de Salud (2015), Historia, MINSAL El Salvador, Recuperado de: <http://www.salud.gob.sv/historia/>. Consultado el: 23 de septiembre de 2023.
10. Kyonen, M.; Folatre, I.; Lagos, X.; Vargas, S. (2015). Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM): 2003-2009. Rev. méd. Chile vol.143 no.7. Santiago. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/scielo>. Consultado el: 10 de septiembre de 2023.
11. Manual MSD versión para público general. (2017). Factores de riesgo de reacciones adversas a medicamentos - Fármacos - Manual MSD versión para público general. Recuperado de: <http://www.msmanuals.com/es/hogar/f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/factores-de-riesgo-de-reacciones-adversas-a-medicamentos>. Consultado el: 7 de septiembre de 2023.
12. Capellà D.; Laporte, JR.; La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. Recuperado de: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/publicacions/pem/cap8.pdf>. Consultado el: 29 de agosto de 2023.
13. Depto. Agencia Nacional de Medicamentos. Instituto de Salud Pública de Chile. Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos 2014. 4 ed. Santiago de Chile. Recuperado de: http://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SOSPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2014.pdf. Consultado el: 20 de septiembre de 2023.
14. Irujo Lizaur, M. (2008). Análisis de los factores que influyen en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en farmacia comunitaria en Navarra. Implementación y evaluación de una estrategia de mejora. Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor. Universidad de Navarra. Pamplona. Recuperado de: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/832/tesis_doctoral_marta_irujo-1.pdf. Consultado el: 20 de septiembre de 2023.

15. Monroy, C. (2010) Implementación y Evaluación de un Programa de Farmacovigilancia en Pacientes Hospitalizados del Hospital Base de Osorno. Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico. Escuela de Química y Farmacia. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. Recuperado de:
<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2010/fcm753i/doc/fcm753i.pdf>. Consultado el: 27 de agosto de 2023.
16. ANVISA. (2014) Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo del Uso de Medicamentos. Boletín de Farmacovigilancia. 4, 6.
17. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Sistema de notificación espontánea. Formulario de notificación de RAM. - navarra.es [Internet]. Navarra.es. [citado el 14 de septiembre de 2023]. Disponible en:
http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Sistema+de+notificacion+espontanea.htm
18. CNFV Centro Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. CNFV. [citado el 2 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv/>
19. efectividad: F, Mayo de 40. Manual de Normas y Procedimientos MM.05.01.07 Procedimiento Operacional Estándar (POE) División de Farmacia Manual de Normas y Procedimientos Operacionales Estándares para la POE No: RX-2012-25 Composición de Productos Estériles [Internet]. Transicion2016.pr.gov. [citado el 2 de septiembre de 2023]. Disponible en:
[https://transicion2016.pr.gov/Agencias/090/Informe%20de%20Reglamento%20y%20Normas/POE-RX-2012-25%20Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%20Operacionales%20Estandares%20para%20la%20Composicion%20de%20Productos%20Esteriles%20\(3\).pdf](https://transicion2016.pr.gov/Agencias/090/Informe%20de%20Reglamento%20y%20Normas/POE-RX-2012-25%20Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%20Operacionales%20Estandares%20para%20la%20Composicion%20de%20Productos%20Esteriles%20(3).pdf)
20. Grupoccv.com. [citado el 4 de noviembre de 2023]. Disponible en:
<http://www.grupoccv.com/Documentos/Norma%20ISO%2014644%20partes%201%20y%202%20revisadas.pdf>

21. Merliot B, Jayaque A. BOLETIN DE FARMACOVIGILANCIA DE EL SALVADOR No. 4 Febrero/2019 NOTIFIQUE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y VACUNAS AL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA [Internet]. Gob.sv. [citado el 4 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv/archivos/pdf/boletines/Boletin-FV-04-2019-Febrero-2019.pdf>