

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO PARA PRODUCTOS CON  
PRINCIPIO ACTIVO: ATORVASTATINA 10 MG TABLETA RECUBIERTA

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACIÓN

PRESENTADO POR

ALEJANDRA MARÍA BRACAMONTE GARCÍA

CARLOS DOMINGO ZELADA MELGAR

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO(A) EN QUÍMICA Y FARMACIA

NOVIEMBRE 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

MsD. NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESOR DE ÁREA EN SALUD PÚBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA

Dr. Carlos Alberto Galdámez

ASESOR DE ÁREA DE APROVECHAMIENTO DE RECURSOS NATURALES

PhD. David Francisco Torres Romero

TUTORA

Licda. Rosario de Jesús Cruz Aguilar

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios por terminar la carrera, a nuestra tutora Licda. Rosario de Jesús Cruz Aguilar por el tiempo invertido en nuestro grupo, sus correcciones y paciencia.

También agradecemos a Licda. Olga Julissa Vaquerano quien, a través de las clases impartidas en el curso de farmacovigilancia con gran paciencia, dedicación, empeño y siempre buscando métodos por los cuales las clases fueran más amenas, nos proporcionó las herramientas y las bases para la elaboración de este trabajo.

Agradecemos a la Facultad de Química y Farmacia y la Universidad de El Salvador, por la oportunidad de formarnos como profesionales con las clases teóricas y reforzando los conocimientos con los laboratorios impartidos en las materias, así como los catedráticos siempre buscando la manera de dar todos sus conocimientos y experiencias para prepararnos para el campo laboral.

Agradecemos a todos los que estuvieron involucrados en nuestra formación profesional desde los laboratoristas hasta las personas que limpian los salones ya que todos hacen su trabajo con la mayor dedicación posible lo que culminó en nuestra formación.

**Alejandra Bracamonte**

**Carlos Zelada**

## **DEDICATORIA**

A mi familia ya que siempre estuvieron apoyándome a lo largo de la carrera con su sacrificio para que yo me dedicara al completo a mis estudios siempre ayudándome tanto económicamente como dando ánimos cuando eran los momentos más difíciles de la carrera para llegar a este momento cumbre.

**Carlos Domingo Zelada Melgar**

## **DEDICATORIA**

A las personas que me inspiraron a estudiar la carrera, y siempre confiaron en que iba a lograr alcanzar lo que me proponga y aunque físicamente no estuvieron en este trayecto, sé que espiritualmente me brindaron ánimos en todo el momento y estuvieron cuidándome, mi abuelo y mi tía, sé que, desde el cielo, estarán orgullosos de este logro. Este triunfo es para ellos que han sido inspiración en mi vida.

**Alejandra María Bracamonte García**

# ÍNDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
<b>CAPÍTULO I</b>	<b>15</b>
1.0 Introducción	16
<b>CAPÍTULO II</b>	<b>17</b>
2.0 Objetivos	18
2.1 Objetivo General	18
2.2 Objetivos Específicos	18
<b>CAPÍTULO III</b>	<b>19</b>
3.0 Marco Teórico	20
3.1 Hipercolesterolemia	20
3.2 Causas	20
3.2.1 Hipercolesterolemia Primaria (Familiar)	21
3.2.2 Hipercolesterolemia Secundaria	21
3.3 Síntomas	22
3.3.1 Depósitos en la piel	22
3.3.2 Engrosamiento de tendones	22
3.3.3 Anillos corneales	22
3.4 Tratamiento	23
3.5 Tipos de estatinas	23

3.5.1 FÁRMACO Atorvastatina	24
3.6 Farmacodinámica	24
3.7 Efectos adversos	24
3.8 Reportes y registros de efectos adversos	25
3.9 RAM: Reacción Adversa Medicamentosa	27
3.10 Identificación de RAM	27
3.11 Riesgo	28
3.12 Tipos de Riesgos	28
3.12.1 Riesgos Identificados	29
3.12.2 Riesgos Potenciales	29
3.13 Farmacovigilancia	29
3.13.1 Farmacovigilancia pasiva	30
3.13.2 Sistema de notificación espontánea	30
3.13.3 Farmacovigilancia Activa	30
3.14 Métodos de Farmacovigilancia Activa	31
3.14.1 Estudios epidemiológicos	31
3.14.2 Ensayos clínicos	31
3.14.3 Sistemas de vigilancia hospitalaria	31
3.14.4 Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados	31
3.14.5 Vigilancia de monitorización de eventos ligados a la prescripción	31
3.14.6 Análisis estadísticos vitales	32



3.14.6 Estudios casos-control	32
3.14.7 Estudio de cohorte	32
3.15 Plan de Gestión de Riesgo (PGR)	32
3.15.1 Elementos del PGR	33
<b>CAPÍTULO IV</b>	<b>34</b>
4.0 Resultados y Discusión de Resultados	35
4.1 Información del Medicamento	38
4.2 Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad	46
4.3 Actividades de rutina a realizar	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.4 Plan de Minimización de riesgo	47
<b>CAPÍTULO V</b>	<b>50</b>
5.0 Conclusiones	51
<b>CAPÍTULO VI</b>	<b>52</b>
6.0 Recomendaciones	53
Referencias Bibliograficas	
Anexos	

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Se representa el porcentaje de notificaciones de Reacción Adversa a Medicamento obtenidas ante el uso de Atorvastatina en relación con los grupos de edad.	36
2	Se representa el porcentaje de notificaciones de Reacción Adversa a Medicamento obtenidas ante el uso de Atorvastatina en relación con al sexo.	37
3	Resultado de porcentajes de reacciones adversas reportadas según Vigiacces	37
4	Ensayos clínicos que evalúan el efecto de la Atorvastatina sobre los lípidos en comparación con el valor basal frente a placebo	44
5	Ensayos clínicos que evalúan el efecto de la Atorvastatina sobre los lípidos frente a otros hipolipemiantes en comparación con el valor basal	45
6	Características demográficas y basales de los pacientes en los estudios completado	45

## ÍNDICE DE TABLA

<b>Tabla N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Información del Fármaco	38
2	Plan de Minimización de Riesgo	47

## **INDICE DE ANEXOS**

### **ANEXO N°**

- 1 Hoja para reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos

## **ABREVIATURA**

DNM: Dirección Nacional de Medicamento

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia

FDA: Food and Drug Administration

OMS: Organización Mundial de la Salud

RTS: Reglamento Técnico Salvadoreño

cLDL: Colesterol lipoproteína de baja densidad

LDL: Low-Density Lipoprotein/Lipoproteína de baja densidad

HDL: High-Density Lipoprotein/ Lipoproteína de alta densidad

HeFH: Hipercolesterolemia familiar heterocigota

HoFH: Hipercolesterolemia familiar homocigota

HMG-CoA: Inhibidores de la hidroximetilglutarilcoenzima A

PGR: Plan de Gestión de Riesgo

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

## RESUMEN

La hipercolesterolemia es un trastorno lipídico en el que la lipoproteína de baja densidad, conocida como “colesterol malo”, se eleva, provocando que se deposite en las arterias dando como resultado la arterioesclerosis que equivale a enfermedades cardíacas como la isquemia miocárdica, para el tratamiento se inicia con dieta más fármaco de elección las estatinas y dentro de estas se encuentra la Atorvastatina.

El objetivo de este trabajo fue identificar los riesgos que presenta la Atorvastatina, para así determinar las medidas de farmacovigilancia, ya que este es un producto de uso mundial, la investigación se llevó a cabo por medio de una extensa investigación bibliográfica con diversas fuentes de información con relación a la farmacovigilancia.

Gracias a que el fármaco de la Atorvastatina es utilizado a nivel internacional, se logró obtener diversos resultados por medio del sitio web VigiAcces, siendo una plataforma de acceso gratuito, brinda seguimiento de las notificaciones de los efectos adversos y brinda un análisis de los sectores afectados por los medicamentos, con esta información se realizó una propuesta de plan de farmacovigilancia, este trabajo el cual fue realizado desde abril hasta septiembre del 2023.

El plan propone actividades de minimización de riesgo tanto de rutina y complementarias, para el seguimiento y detección de los riesgos relacionados a la Atorvastatina, el cual será de ayuda para el personal de la salud y a los pacientes bajo este tratamiento.

Este estudio es de tipo descriptivo, observacional y con análisis de datos bibliográficos de fuentes oficiales como fichas técnicas de organizaciones reconocidas internacionalmente como la Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios (CIMA).

Este trabajo puede ampliar investigaciones futuras sobre el tema, obteniendo así más sugerencias para prevenir estos efectos adversos del principio activo.

## **CAPÍTULO I**

## 1.0 INTRODUCCION

La farmacovigilancia es una disciplina dedicada a la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas o problemas relacionados con los medicamentos, garantizando la seguridad y eficacia de los medicamentos.

En la práctica, la farmacovigilancia ayuda a mejorar el perfil de seguridad de los medicamentos porque permite identificar posibles riesgos a través de la recopilación y el análisis de información sobre reacciones adversas, interacciones medicamentosas y errores de medicación.

Uno de los problemas más importantes en la actualidad con los medicamentos son las reacciones adversas, por ello es necesaria la creación de un Plan de Gestión de Riesgos, el cual tiene por fin demostrar que los beneficios del medicamento superen los riesgos de este.

En vista que los hábitos alimenticios de este siglo se han visto influenciados por una cultura de exceso entre las grasas y azúcares, se puede notar la creciente en epidemias de enfermedades crónicas como la hipercolesterolemia, obesidad, y otras.

Para la investigación, se utilizaron alertas sanitarias internacionales de reacciones adversas, publicaciones relacionadas con farmacovigilancia e información proporcionada por la base de datos VigiAcces.

Como resultado de la investigación se presenta un plan de gestión de riesgos para el fármaco: Atorvastatina. La Atorvastatina pertenece a la clase de medicamentos de las “estatinas” que son utilizados para la reducción de niveles elevados de colesterol en sangre, disminuyendo el riesgo de posibles enfermedades cardiovasculares como la hipercolesterolemia, obesidad y accidente cerebrovascular.

El estudio realizado fue de tipo descriptivo, observacional y con análisis de datos bibliográficos de fuentes oficiales como fichas técnicas.



## **CAPÍTULO II**

## **2.0 OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivo General

Diseñar una propuesta de plan de gestión de riesgo para productos con principio activo: Atorvastatina.

### 2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Presentar las especificaciones de seguridad relacionadas al uso de Atorvastatina, acorde a los reportes y hojas de seguridad emitidas por instituciones regulatorias nacionales e internacionales.

2.2.2 Establecer medidas de seguridad adoptadas para minimizar los riesgos de uso de Atorvastatina.

2.2.3 Diseñar un plan de gestión de riesgo para el uso de Atorvastatina indicados en pacientes como adyuvante en la dieta para el tratamiento del hipercolesterolemia.

## **CAPÍTULO III**

### 3.0 MARCO TEORICO

#### 3.1 Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia es un trastorno lipídico en el que la lipoproteína de baja densidad (LDL), o “colesterol malo”, es demasiado alto<sup>1</sup>. Este incremento en los niveles de Colesterol lipoproteína de baja densidad (cLDL) puede tener consecuencias significativas en la salud en el sistema cardiovascular, ya que desencadena un proceso insidioso en el que las grasas y el colesterol se depositan gradualmente en las paredes de las arterias. Este proceso se denomina aterosclerosis, y su efecto es la estrechez y el endurecimiento de las arterias, lo que dificulta el flujo sanguíneo normal y aumenta el riesgo de complicaciones graves.

La aterosclerosis, como resultado de la hipercolesterolemia, constituye un factor de riesgo fundamental en la salud cardiovascular. Las placas de aterosclerosis pueden acumularse con el tiempo y, en algunos casos, romperse o erosionarse, lo que lleva a la formación de coágulos sanguíneos. Estos coágulos pueden obstruir completamente el flujo sanguíneo a través de una arteria, lo que puede desencadenar eventos cardiovasculares críticos. Uno de los resultados más graves de esta obstrucción es el infarto de miocardio, también conocido como ataque cardíaco, en el cual una porción del músculo cardíaco se ve privada de oxígeno y nutrientes esenciales debido a la obstrucción de las arterias coronarias.

Además del infarto de miocardio, la hipercolesterolemia también aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, una condición en la cual el suministro de sangre al cerebro se ve interrumpido, ya sea debido a la formación de placas en las arterias cerebrales o a la embolia causada por coágulos que se originan en otros lugares del cuerpo. Este bloqueo de sangre hacia el cerebro puede tener graves consecuencias, como daño cerebral, discapacidad permanente o incluso la muerte.

#### 3.2 Causas

Según sus causas, la hipercolesterolemia se puede clasificar en dos categorías principales: hipercolesterolemia primaria (familiar) e hipercolesterolemia secundaria:

### 3.2.1 Hipercolesterolemia Primaria (Familiar)

- Factores Genéticos: La hipercolesterolemia primaria, también conocida como hipercolesterolemia familiar, es en gran parte hereditaria y se debe a mutaciones genéticas que afectan la forma en que el cuerpo procesa y elimina el colesterol LDL de la sangre.

Existen varios tipos de hipercolesterolemia familiar, entre los más comunes son:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH): los individuos heredan una copia del gen afectado. Se suelen observar entre la cuarta y la quinta décadas de la vida y están presentes en menos del 30% de los casos; la localización más frecuente es en los tendones de Aquiles y en los extensores de los dedos de la mano.<sup>2</sup>

- Hipercolesterolemia familiar homocigoto (HoFH): los individuos heredan dos copias defectuosas del gen. Suelen tener valores plasmáticos de cLDL extremadamente altos, y pronóstico y tratamiento desfavorable.<sup>2</sup>

### 3.2.2 Hipercolesterolemia Secundaria

La hipercolesterolemia secundaria puede ser causada por:

3.2.2.1 Dieta Rica en Grasas: mantener una dieta con un alto contenido de grasas saturadas y grasas trans conlleva a elevar los niveles de colesterol LDL en la sangre de los individuos.

3.2.2.2 Obesidad: el exceso de masa corporal, especialmente la acumulación de grasa abdominal puede contribuir al aumento de los niveles de colesterol LDL y la reducción de los niveles de “colesterol bueno” llamado también lipoproteína de alta densidad (HDL).

3.2.2.3 Poca o nula Actividad Física: no realizar ejercicio regular puede producir a un desequilibrio en los niveles de colesterol, con un aumento del colesterol LDL y una disminución del colesterol HDL.

3.2.2.4 Tabaquismo: Fumar tabaco puede disminuir los niveles de colesterol HDL y aumentar los niveles de colesterol LDL, lo que amplía la posibilidad del riesgo de aterosclerosis.

3.2.2.5 Enfermedades Metabólicas: Algunas condiciones médicas, como la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y el hipotiroidismo, estas condiciones pueden ser asociadas con niveles elevados de colesterol LDL.

### 3.3 Síntomas

La hipercolesterolemia, en particular la forma hereditaria conocida como hipercolesterolemia familiar puede manifestarse a través de varios síntomas y signos físicos que resultan de los niveles elevados de colesterol LDL en la sangre.

A continuación, se describen los síntomas y las manifestaciones físicas asociadas a la hipercolesterolemia.<sup>3</sup>

#### 3.3.1 Depósitos en la piel

Causante de desarrollar depósitos visibles de colesterol en la piel. Los lugares más comunes para estos depósitos son las manos, los codos y las rodillas. Estos depósitos se manifiestan como bultos o nódulos debajo de la piel, conocidos como xantomas. También pueden aparecer alrededor de los ojos, en la zona periocular.

#### 3.3.2 Engrosamiento de tendones

Causante de engrosamiento y acumulación de colesterol en los tendones. Esto se puede observar en el tendón de Aquiles, que se encuentra en la parte posterior del tobillo, y en algunos tendones de las manos. Estos cambios pueden dar lugar a dolor y limitación en la movilidad de las articulaciones.

#### 3.3.3 Anillos corneales

Los niveles elevados de colesterol en sangre pueden dar lugar a la formación de arcos corneales alrededor del iris del ojo. Estos arcos corneales, conocidos como "arcos seniles" o "arcos corneales de lípidos", se manifiestan como un anillo blanco o grisáceo alrededor del iris y son visibles durante un examen ocular. Aunque son más comunes en personas mayores, también pueden ocurrir en personas más jóvenes con hipercolesterolemia familiar.

Es importante señalar que, en muchos casos, la hipercolesterolemia no causa síntomas evidentes y se diagnostica a través de pruebas de laboratorio que detectan niveles elevados de colesterol en sangre.

El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son esenciales para prevenir complicaciones graves, como enfermedades cardiovasculares, en personas con hipercolesterolemia.

### 3.4 Tratamiento

El cambio en la dieta y la incorporación de ejercicio regular constituyen las primeras medidas en el tratamiento no farmacológico. Además, es esencial promover la reducción de otros factores de riesgo asociados a la aterosclerosis, como el cese del tabaquismo y el control de condiciones médicas como la hipertensión, la diabetes mellitus y el hipotiroidismo. En situaciones donde las medidas no farmacológicas resulten insuficientes o inadecuadas, se puede considerar la implementación de tratamiento farmacológico.

Está bien establecido que los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, también conocidos como "estatinas", son agentes eficaces y bien tolerados para reducir las concentraciones de LDL en un 20-40% cuando se utilizan como complemento de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. La Atorvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa aprobado en diciembre de 1996 por la Food and Drug Administration (FDA).<sup>5</sup>

### 3.5 Tipos de estatinas

Para el tratamiento de primera línea para los niveles elevados de LDL, se encuentran 7 estatinas aprobadas, las cuales son Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina.<sup>19</sup>

Diversos ensayos sustentan que el tratamiento con ellas pueden llegar a disminuir la mortalidad total y relacionada con enfermedades cardiovasculares (ECV). Se concluye que todas las estatinas actúan con el mismo mecanismo, lo que las diferencia entre ellas es la potencia y los parámetros farmacodinámicos.

El grupo podemos encontrar la Fluvastatina que es la menor potencia a comparación de Atorvastatina y rosuvastatina que tiene más potencia. Por lo general las estatinas se toleran bien, lo cual hace que su incidencia de efectos adversos sea menor a cualquier otra clase de fármaco reductor de lípidos.<sup>19</sup>

### 3.5.1 Fármaco Atorvastatina

La Atorvastatina es un fármaco que pertenece a la segunda generación de estatinas, es un inhibidor sintético reversible de la enzima microsomal HMG-CoA reductasa. La Atorvastatina (peso molecular 546 g/mol. PKa 4.46) se administra por vía oral como sal cálcica del hidroxilácido activo y no como profármaco de lactona. El intervalo de dosis utilizado clínicamente es de 10-80 mg/día. <sup>6</sup>

La familia de las estatinas presenta una gran eficiencia como medicamento para el tratamiento farmacológico para la hipercolesterolemia y logran una gestión de los trastornos lipídicos en los pacientes.

### 3.6 Farmacodinámica

La farmacodinámica de la atorvastatina se basa en su capacidad de poder reducir las concentraciones plasmáticas de lípidos.

Los niveles plasmáticos de colesterol LDL se reducen mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, que afecta a la síntesis endógena de colesterol y posteriormente aumenta la expresión del receptor de LDL. <sup>6</sup>

Logrando disminuir la producción de este en el hígado, como respuesta, las células hepáticas aumentan la cantidad de receptores de LDL en su superficie para capturar más colesterol LDL de la sangre circulante y así aumentando la eliminación del LDL de la sangre y ayuda al aumento del HDL, conocido como el “colesterol bueno”. El colesterol HDL ayuda a eliminar el exceso de colesterol de las arterias y lo transporta de regreso al hígado para su eliminación

En estudios clínicos con estatinas se encuentra un nivel de equilibrio 4- 6 semanas después de su inactivación de la terapia. <sup>6</sup>

### 3.7 Efectos adversos

Aunque es generalmente bien tolerada, como con cualquier medicamento, puede causar efectos adversos en algunas personas. Entre los efectos adversos frecuentes de la Atorvastatina incluyen: nasofaringitis, reacciones alérgicas, hiperglucemia, cefalea, dolor faringolaríngeo,



epistaxis, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náusea, diarrea, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda, test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre.<sup>7</sup>

Algunos efectos adversos menos frecuentes, raro o muy rara incluyen: trombocitopenia, anafilaxia, ganancia de peso, anorexia, pesadillas, insomnio, neuropatía periférica, alteración visual, acúfenos, pérdida de audición, vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis, hepatitis, insuficiencia hepática, edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, ginecomastia, malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia y necrólisis epidérmica tóxica.<sup>7</sup>

Esto resalta la importancia fundamental de desarrollar un Plan de Gestión de Riesgos (PGR), que implica la creación de un registro del sistema de administración de riesgos requerido para detectar, describir y reducir los riesgos significativos asociados con un medicamento. Este informe basado en lo requerido por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) se estructura en tres componentes esenciales, que incluyen las especificaciones de seguridad del medicamento, el programa de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgo.

En este trabajo se propone una investigación para el desarrollo de un plan de farmacovigilancia el cual, consiste en la planificación de actividades de farmacovigilancia para caracterizar y cuantificar los riesgos relevantes e identificar nuevas reacciones adversas, enfocado para el fármaco Atorvastatina. Como se sabe, todo fármaco encierra un potencial efecto a causar daño, por ello es necesario que cuando presenten efectos adversos o toxicidad, sobre todo si aún no están descritos, se notifiquen y analicen, obteniendo así una posterior documentación de dicho efecto

### 3.8 Reportes y registros de efectos adversos

Se refiere a un reporte de efecto adverso a un informe o notificación que se a cabo para informar sobre un efecto negativo o perjudicial que ha ocurrido en una persona después de haber utilizado un medicamento.

Estos informes son cruciales para el sistema de farmacovigilancia y para garantizar la seguridad de los medicamentos en el mercado. Estos reportes pueden llevarse a cabo por diferentes maneras:

- Reporte por Profesionales de la Salud: en primera línea para identificar y notificar de un individuo que sufra estos efectos, se encuentran los médicos, enfermeros, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Ellos pueden enviar informes de efectos adversos a las autoridades de salud o a los fabricantes de medicamentos.
- Reporte por Pacientes: los pacientes pueden informar efectos adversos que han experimentado. Pueden hacerlo a través de un profesional de la salud, farmacéutico o canales designados por las autoridades sanitarias de los países.
- Reporte por Fabricantes: las compañías farmacéuticas están en la obligación de recopilar y evaluar informes de efectos adversos de los productos que producen y pueden recibir informes de efectos adversos directamente de profesionales de la salud o pacientes.
- Reporte en Línea: en muchos países, existen sistemas en línea donde los profesionales de la salud y los pacientes pueden presentar informes de efectos adversos de manera confidencial y segura a las autoridades de salud o a través de un correo electrónico designado para la recopilación de estos reportes.
- Reporte a las Autoridades Reguladoras: en algunos casos, los informes de efectos adversos se presentan directamente a las autoridades reguladoras de salud o centros de farmacovigilancia. Estos centros son los responsables de monitorear y evaluar la seguridad de los medicamentos en el mercado.

Estas notificaciones de efectos adversos son fundamentales para identificar posibles riesgos relacionados con el uso de medicamentos que se encuentran ya en el mercado. Los informes ayudan a las autoridades de salud a tomar medidas adecuadas para evitar la repetición de estos casos, estas medidas pueden ser como modificar etiquetas, realizar investigaciones adicionales o, en casos graves, retirar un producto del mercado. Además, contribuyen a la base de conocimientos sobre la seguridad de los medicamentos, lo que beneficia la salud poblacional en general.

Estos reportes también se pueden encontrar en sitios específicos donde llevan un control, por ejemplo, VigiAccess que es una base de datos global de farmacovigilancia que contiene información sobre reportes de efectos adversos de medicamentos recopilados por diferentes

autoridades reguladoras de salud y organizaciones de todo el mundo. VigiAccess es parte del programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) conocido como el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (Uppsala Monitoring Centre).

Es importante tener en cuenta que VigiAccess es una fuente de información valiosa sobre farmacovigilancia, pero esta información que brinda de datos específicos y la funcionalidad del sitio web pueden variar según la ubicación geográfica y la información proporcionada por las autoridades reguladoras de salud. Además, tiene la ventaja que la información en VigiAccess se actualiza periódicamente.

### 3.9 RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

Las reacciones adversas medicamentosas representan un serio problema para la salud, estas son causantes de morbilidad, mortalidad o largas hospitalizaciones que se refleja en el costo. La OMS la define cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva y no intencionada, y que se produzca a las dosis utilizadas en humanos para profilaxis, diagnóstico o terapia, excluyendo el fracaso en el cumplimiento de la finalidad prevista.<sup>8</sup>

### 3.10 Identificación de RAM

La identificación de la RAM representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad, generando en algunos casos un aumento en los costos de atención médica. Los sistemas de farmacovigilancia permiten la identificación y prevención de riesgos asociados con el uso de medicamentos, especialmente aquellos que se encuentran recién introducidos al mercado. Las señales se detectan a partir de los informes de registros globales de una RAM y, además, respaldan las decisiones tomadas por las agencias reguladoras en diferentes naciones. De todos los reportes de un RAM solo una minoría de los medicamentos comercializados es retirada del mercado, siendo la hepatotoxicidad la causa más común.

Uno de los métodos más empleados para la notificación de una RAM, es la notificación espontánea es económico y sencillo para identificar nuevos problemas de seguridad. El futuro de la farmacovigilancia y RAMs pasará por una mayor participación de pacientes, médicos, autoridades de salud y compañías farmacéuticas, así como por la aplicación de tecnologías avanzadas.

### 3.11 Riesgo

Ningún medicamento está exento de riesgos y todos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser mortales. Las reacciones adversas afectan a personas de todos los países del mundo. En algunos países, los costes relacionados con ellas, como hospitalización, cirugía y pérdida de productividad superan el coste de los medicamentos. Muchas de las RAM se pueden prevenir, y pueden deberse a una serie de razones como: <sup>9</sup>

- Diagnóstico incorrecto de la enfermedad del paciente;
- Prescripción del fármaco inadecuado o dosificación incorrecta del fármaco apropiado;
- Una afección médica, genética o alérgica no detectada que pueda causar una reacción del paciente;
- Automedicación con medicamentos recetados;
- No seguir las instrucciones de toma del medicamento;
- Interacciones con otros medicamentos (incluidas las medicinas tradicionales) y determinados alimentos;
- Uso de medicamentos de calidad inferior con composición e ingredientes que no cumplen los requisitos científicos, por lo que resultan ineficaces y a menudo peligrosos; y
- Uso de medicamentos falsificados sin principios activos o con ingredientes inadecuados, que pueden ser peligrosos o mortales.

Incluso si se evitan las situaciones anteriores, todos los medicamentos tienen efectos secundarios y algunos pueden ser perjudiciales. El efecto del tratamiento farmacológico no se puede predecir con absoluta certeza. Todos los medicamentos tienen beneficios y riesgos potenciales. El riesgo de daño puede minimizarse garantizando que la calidad de los medicamentos prescritos sea médicamente apropiada, eficaz y segura para el paciente.

### 3.12 Tipos de Riesgos

Los riesgos identificados y potenciales en el ámbito de la seguridad de los medicamentos son un aspecto crítico de la farmacovigilancia y la evaluación de riesgos. Estos riesgos se relacionan directamente con los posibles efectos adversos y peligros que pueden surgir del uso de medicamentos. Que pueden ser:

### 3.12.1 Riesgos Identificados

Los riesgos identificados son aquellos que se conocen y han sido documentados previamente en relación con un medicamento específico. Estos riesgos se basan en datos de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y reportes de farmacovigilancia. Por ejemplo, incluyen efectos secundarios conocidos como náuseas, mareos, alergias, interacciones medicamentosas y efectos sobre órganos específicos.

### 3.12.2 Riesgos Potenciales:

Los riesgos potenciales son aquellos que aún no se han confirmado de manera definitiva, pero que se sospecha que podrían estar asociados con el uso de un medicamento. Estos riesgos a menudo se basan en indicios o señales de alerta, y su evaluación puede requerir investigaciones adicionales.

Los riesgos potenciales pueden surgir debido a factores como el uso a largo plazo de un medicamento, su uso en poblaciones no estudiadas, la exposición a dosis elevadas o el uso fuera de las indicaciones aprobadas. Detectar y comprender estos riesgos es fundamental para tomar decisiones informadas sobre la seguridad y eficacia de un medicamento.

La gestión efectiva de estos tipos de riesgo es esencial para garantizar la seguridad de los pacientes y el uso adecuado de los medicamentos. Esto implica la recopilación continua de datos de farmacovigilancia, la comunicación transparente de riesgos a través de profesionales de la salud y pacientes, y la toma de medidas apropiadas para minimizar o mitigar los riesgos cuando sea necesario.

Adicional es fundamental que las agencias regulatorias supervisen y evalúen constantemente los riesgos asociados con los medicamentos en el mercado y tomen medidas regulatorias cuando sea necesario para proteger la salud pública.

## 3.13 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia, que suele definirse según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS): "la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con los medicamentos".<sup>9</sup> Es importante conocer la eficacia (grado en el que resulta

beneficioso su uso en el contexto experimental del ensayo clínico) y los riesgos a los que se somete al paciente al prescribirle un determinado fármaco.

Para la cual, en los últimos años se han creado diversas organizaciones que se dedican a crear un sistema efectivo de farmacovigilancia, asegurando el monitoreo de los medicamentos, su disponibilidad y su uso seguro. Siendo en El Salvador el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

### 3.13.1 Farmacovigilancia pasiva

Es un enfoque utilizado en la monitorización y recopilación de información sobre la seguridad de los medicamentos. Esta depende de la notificación voluntaria de eventos adversos por parte de profesionales de la salud, pacientes u otros individuos interesados.

### 3.13.2 Sistema de notificación espontánea

En este sistema, la notificación de eventos adversos es voluntaria y se basa en la iniciativa de profesionales de la salud, pacientes y otros individuos interesados en informar sobre efectos adversos que han experimentado o sospechan que están relacionados con el uso de un medicamento. Se basa en la notificación de las RAM a través de una hoja o formulario, se constituyen en una fuente primaria de datos farmacoepidemiológicos y suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.<sup>10</sup> La notificación es realizada en El Salvador a través del formulario de hoja amarilla. (Ver Anexo N° 1)

Es el método más eficiente de identificación de riesgos asociados al uso de los medicamentos, sin este método, es casi imposible llevar a cabo la farmacovigilancia.<sup>11</sup>

### 3.13.3 Farmacovigilancia Activa

A diferencia de la farmacovigilancia pasiva, que depende de la notificación voluntaria de eventos adversos, la farmacovigilancia activa implica la búsqueda activa y el seguimiento sistemático de eventos adversos y riesgos relacionados con medicamentos.

Los ensayos clínicos y otras investigaciones anteriores a la comercialización del medicamento se realizan en condiciones muy diferentes a las de la práctica clínica habitual. Lo

cual impiden que se identifiquen los efectos indeseables raros, los que aparecen tras un tratamiento prolongado o mucho tiempo después de suspenderlo y los que aparecen en subgrupos específicos de población.<sup>10</sup>

### 3.14 Métodos de Farmacovigilancia Activa

#### 3.14.1 Estudios epidemiológicos

Permite establecer o confirmar la asociación entre la administración de un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o efecto grave, trabajando en amplios grupos de población.<sup>10</sup>

#### 3.14.2 Ensayos clínicos

Se refiere a ensayos clínicos realizados después de aprobar un medicamento, diseñados especialmente para determinar la eficacia y los nuevos conocimientos sobre la inocuidad de un medicamento en poblaciones especiales. Son útiles para reevaluar o revisar un medicamento después de haber sido aprobado o cuando se sospecha de reacciones adversas de baja frecuencia que deben ser evaluadas a largo plazo.<sup>10</sup>

#### 3.14.3 Sistemas de vigilancia hospitalaria

Son programas basados en la recolección detallada y sistemática de datos, de todos los efectos que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de población en ámbito hospitalario.<sup>10</sup>

#### 3.14.4 Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados

Se basan en la toma de datos de pacientes hospitalizados, mediante entrevistas y protocolos estructurados. Es un excelente indicador para fármacos de uso hospitalario y lógicamente no funciona para detección de efectos adversos producidos por la exposición prolongada. Por tal motivo, esta estrategia ha caído en desuso y en los últimos años la farmacovigilancia se ha centrado más en el análisis de los motivos de ingresos en relación con el uso previo de medicamentos, antes de la hospitalización.<sup>10</sup>

#### 3.14.5 Vigilancia de monitorización de eventos ligados a la prescripción

Consiste en la obtención de información clínica relativa a los pacientes tratados con un determinado medicamento en una enfermedad, pero requiere de la colaboración del mayor

número posible de facultativos que lo prescriben. La posibilidad de examinar las historias clínicas de los pacientes y de entrevistar a sus médicos facilita el control de ciertos factores de confusión y de reducción de sesgos.<sup>11</sup>

#### 3.14.6 Análisis estadísticos vitales

Relaciona estadísticas de morbilidad y mortalidad con casos de consumo de fármacos. Este tipo de estudio tiene el inconveniente de que requiere de registros de morbilidad, mortalidad y de consumo de medicamentos para las áreas que se desean estudiar.<sup>11</sup>

#### 3.14.6 Estudios casos-control

Investigación con un grupo control que clasifica a los pacientes según presentan o no la RAM e indaga retrospectivamente la exposición al medicamento sospechoso, es útil para eventos raros. La ventaja es que, puede estudiar la asociación de una RAM con varios fármacos sospechosos, es relativamente económico y establece fuerza de asociación. El método se limita por ser sensible a múltiples sesgos, por ello la relación de causalidad establecidas dentro de este diseño de investigación son menos válidas.<sup>11</sup>

#### 3.14.7 Estudio de cohorte

Investigación con un grupo control, que clasifica a los pacientes según la exposición o no al fármaco (cohorte expuesta y no expuesta) y evalúa en cual grupo hay mayor incidencia de la RAM. Límite: alto costo de su realización, largo periodo de observación para evaluar los resultados. Ventaja: pueden evaluarse múltiples RAM, se mide incidencia de efectos indeseables, establece fuerza de asociación.<sup>11</sup>

#### 3.15 Plan de Gestión de Riesgo (PGR)

La presentación de los Planes de Gestión de Riesgos (PGR), es una actividad que se encuentra respaldada en el artículo 6.7, literal D, del RTS 11.02.02:16, y por los artículos 11 y 21 de la Norma Técnica de Farmacovigilancia, en la que se especifica la obligatoriedad para los Titular de Autorización de Comercialización (TAC) de realizar, de forma continua, una evaluación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos nuevos, biológicos y huérfanos, presentando a la DNM los informes periódicos de seguridad y los PGR, así mismo, el artículo 6.4, literal G, del mencionado en el Reglamento Técnico Salvadoreño (RTS) , establece que el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) debe mantener un registro, en conjunto con la



DNM, de los planes de gestión de riesgo post comercialización de los medicamentos nuevos, biológicos, biotecnológicos y huérfanos en el mercado nacional.<sup>12</sup>

Dado que un medicamento se aprueba en base a que, en el momento de la autorización, se considera que la relación entre riesgos y beneficios es favorable para la población objetivo, en términos generales, se puede afirmar que dicho medicamento estará asociado con reacciones adversas que variarán en su gravedad, probabilidad de ocurrencia, impacto en pacientes individuales y repercusión en la salud pública. No obstante, no todas las reacciones adversas ni riesgos habrán sido identificados en el momento de otorgar la autorización de comercialización, y algunos solo se descubrirán y caracterizarán en una etapa posterior a dicha autorización. El propósito de los PGR es documentar el sistema de gestión de riesgos que se considere necesario para identificar, describir y reducir los riesgos significativos asociados a un medicamento.

### 3.15.1 Elementos del PGR

Los PGR constan de los siguientes tres elementos:<sup>12</sup>

- Especificación de seguridad: reacciones adversas importantes identificadas como relacionadas al uso del medicamento, riesgos sobre los que no se tiene plena certeza de relación con el medicamento (riesgos potenciales), e información faltante importante.
- Actividades de Farmacovigilancia: actividades de recogida de información que se realizan en la post-comercialización.
- Actividades de minimización de riesgos: medidas de seguridad adoptadas para minimizar los riesgos, que consisten en el suministro de información a los profesionales sanitarios y establecimiento de las condiciones de uso, entre otras. Con respecto a las actividades de farmacovigilancia y minimización de riesgos, existen dos tipos de actividades como son las “rutinarias” y “adicionales”.

Los PGR son textos que deben mantenerse actualizados durante todo el ciclo de vida de los productos farmacéuticos correspondientes. Este proceso de actualización implica no solo la inclusión de nuevas preocupaciones de seguridad cuando sea necesario, sino también la implementación de medidas adicionales destinadas a una descripción más completa del perfil de seguridad, así como la eliminación o reevaluación de las inquietudes de seguridad existentes.

## **CAPÍTULO IV**

#### 4.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Teniendo en cuenta que la Atorvastatina es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de hipercolesterolemia, enfermedad crónica que presenta dos tipos de origen: la hipercolesterolemia familiar (homocigótica o primaria) y la hipercolesterolemia adquirida (heterocigótica o secundaria), siendo la primera de ellas la menos frecuente y la segunda la más frecuente y difícil de tratar; se decidió elaborar una propuesta de plan de gestión de riesgo. Para dicha propuesta se realizó una búsqueda de información en el sitio web VigiAccess, permitiendo encontrar los siguientes resultados:

- Resultados de la base de datos

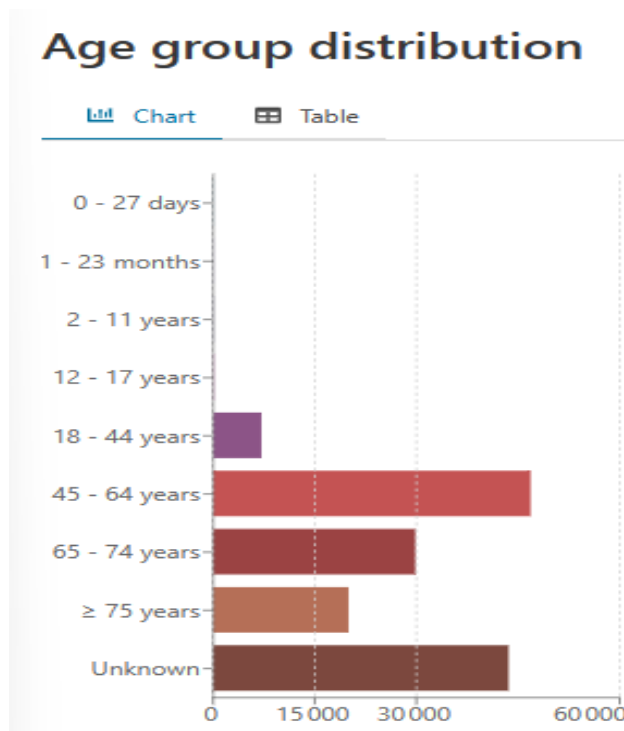
La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad del paciente. La seguridad mundial de los medicamentos depende de sistemas nacionales sólidos que: <sup>8</sup>

- Controlen el desarrollo y la calidad de los medicamentos;
- Informen de sus efectos nocivos; y
- Proporcionen información precisa para su uso seguro

Por lo tanto, se realizó una búsqueda de información en el sitio web VigiAccess obteniendo los siguientes resultados:

De la base de datos VigiAccess se destaca que, hasta la fecha se han recibido 147,741 notificaciones de casos de eventos adversos por Atorvastatina, donde se puede observar que la población que más ha notificado se encuentra entre las edades de 45 a 64 años con un 32%, de igual forma se registran un gran número de notificaciones en el grupo etario de 65 a 74 años con 20%, haciendo un 81.2% representado un poco más de la mitad del sector de la población que ha notificado.

Esto puede deberse a que la hipercolesterolemia es una enfermedad que puede ser más recurrente en personas de mayor edad afecta considerando los diferentes factores que pueden elevar el colesterol secundario como la dieta, sedentarismo, tabaquismo, debido a que a medida que las personas envejecen, es posible que enfrenten estos factores para la gestión de sus niveles de colesterol. Además, el grupo que menos ha presentado notificaciones es el de 18 a 44 años con el 5%. Esto se observa de forma gráfica de la Figura N°1.



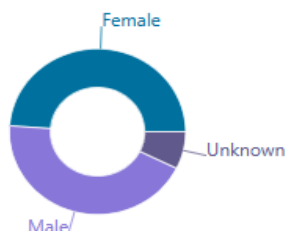
**Figura N°1.** Porcentaje de notificaciones de Reacción Adversa a Medicamento obtenidas ante el uso de Atorvastatina en relación con los grupos de edad.<sup>17</sup>

Si las notificaciones se separan por sexo como lo muestra el Figura N°2, el sector más es afectado es el sexo Femenino con 49%, esto según los casos que se notifican a la base de datos VigiAcces.

Según la Figura N°2 los grupos de edad anteriormente mencionados con mayor porcentaje de padecer reacciones adversas a Atorvastatina podrían deberse a diferentes factores, entre ellos están: la calidad de vida, la alimentación, malos hábitos, sedentarismo y la misma edad esto a su vez dependerá del país de donde provenga la notificación, entre muchos factores más.

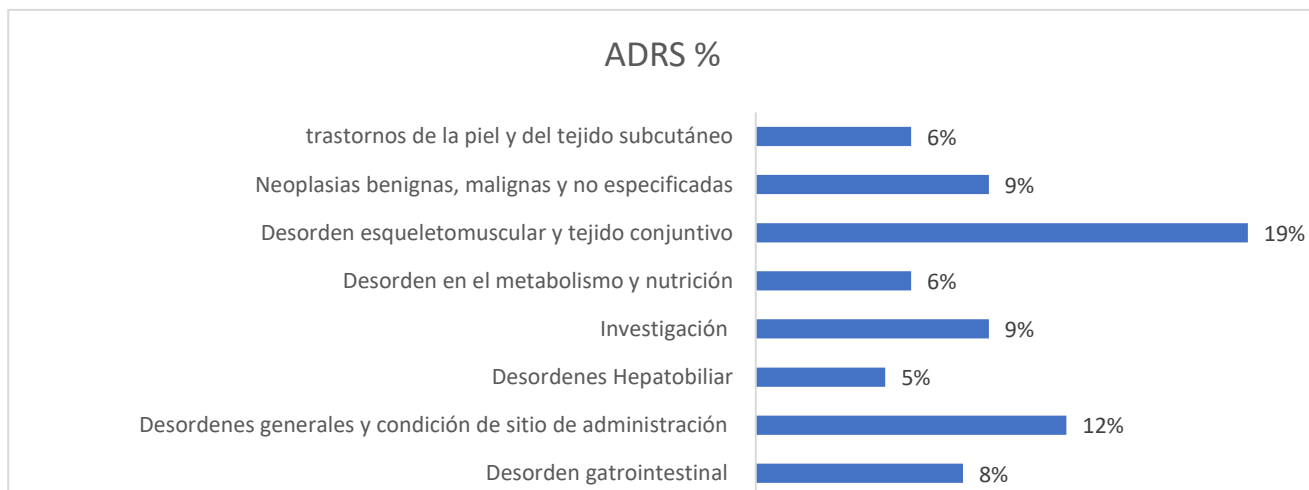
## Patient sex distribution

Chart Table



**Figura N°2.** Porcentaje de notificaciones de Reacción Adversa a Medicamento obtenidas ante el uso de Atorvastatina en relación con el sexo.<sup>17</sup>

De acuerdo con los efectos adversos reportados a VigiAcces podemos encontrar que la población llega a presentar en primer lugar los desórdenes esqueleto muscular y tejido conjuntivo, y en segundo lugar desordenes generales (por ejemplo: fatiga) y condición de sitio de administración (por ejemplo: inflamación de la zona de aplicación). Los cuales se reflejan en la Figura N° 3.

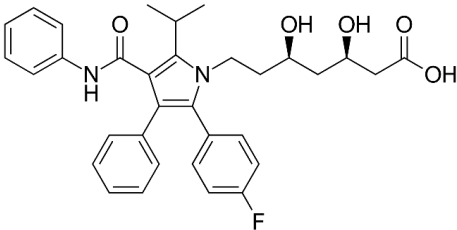


**Figura N° 3.** Porcentajes de reacciones adversas reportadas según Vigiacces.<sup>17</sup>

## PLAN DE GESTION DE RIESGO

### 4.1 Información del Medicamento

**Tabla N°1.** Información del Medicamento

Información del Medicamento	
Sustancia activa	Atorvastatina
Grupo farmacológico	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa <sup>14</sup>
Código ATC	C10AA05 <sup>14</sup>
Estructura	 <p>The image shows the chemical structure of Atorvastatin. It consists of a central pyridine ring substituted with a phenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 2-methylbutanoyl group. The nitrogen atom of the pyridine ring is attached to a side chain: -CH2-CH(OH)-CH2-CH(OH)-CH2-COOH.</p>
Información farmacológica básica de fármaco.	<p>La atorvastatina y algunos metabolitos son inhibidores de HMG-CoA reductasa<sup>4</sup> actuando manera selectiva y competitiva inhibiéndola en el hígado a su forma de mevalonato.</p> <p>Al disminuir la producción de mevalonato, un precursor de la producción de esteroides, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la biosíntesis hepática del colesterol<sup>4</sup>. Con 80 ml diarias del fármaco se puede reducir el colesterol LDL un 54%, dando como resultado un descenso de las concentraciones el colesterol intracelular, esto da respuesta a los hepatocitos induciendo un incremento de los receptores del colesterol LDL, haciendo así una captación de este.</p> <p>Estudios han demostrado que una dosis única de 20 mg en ayunas alcanza su Cmax aproximadamente después 1 a 2 horas, siendo la concentración n en personas mayores (media 75 años; intervalo 66-92) que en los jóvenes (media 28 años; intervalo 19-35). Estos mismos estudios han propuesto una larga semivida del fármaco la cual la media de eliminación es de 14 horas, pero sus metabolitos se mantienen en semivida de 20 a 30 horas.</p>

**Tabla N°1. (Continuación)**

Dosis	<i>10, 20, 40, 80 mg</i>
Especificaciones de seguridad	<p>Considerando los beneficios, los pacientes pueden presentar efectos secundarios, los cuales han sido mayormente documentados en estudios observacionales y ensayos clínicos son:</p> <p>4.2.1 Efectos en el musculoesquelético: causando un riesgo de miopatía; esta condición ha sido estimada entre 10 a 20 casos por 10,000 paciente tratados con estatinas, este se solventa deteniendo el tratamiento, pero dependiendo de la dosis este puede causar dolor muscular.</p> <p>En estudios observacionales se ha informado de que la prevalencia del dolor musculoesquelético es entre un 3 y un 33% mayor en los pacientes que toman estatinas. Sin embargo, otros metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que estas tasas se acercan más a un exceso absoluto del 0,3% o, alternativamente, de un 0,5%. exceso absoluto del 0,3% o, alternativamente, a un intervalo de cero a 20 casos por 10.000 años de tratamiento.<sup>15</sup></p> <p>4.2.2 Mayor incidencia de diabetes: Grandes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus en pacientes que toman estatinas. Se ha estimado que el exceso de riesgo atribuible de desarrollar diabetes es de 10-20 por cada 10.000 pacientes tratados al año.<sup>15</sup> este efecto esta es proporcional a la dosis utilizada y se presenta al en corto tiempo después de su inicio de tratamiento, se ha logrado determinar que los factores que pueden causar este efecto pueden ser: peso elevado, alteración de glucosa</p> <p>Se desconoce la razón patogénica de la aparición de la diabetes en el momento del tratamiento, pero se ha generado la hipótesis que este puede estar relacionado con la disminución del LDL o el aumento de los</p>

Tabla N°1. (Continuación)

	<p>receptores del LDL producido por el mismo medicamento.</p> <p>- Riesgos identificados importantes</p> <p>En la base de datos de los ensayos clínicos de Atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con Atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con Atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.</p> <p>En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de Atorvastatina.</p> <p>Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math> (1%-10%), poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math> (0.1%-1%); raras <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math> (0.01%-0.1%); muy raras <math>\leq 1/10.000</math> (0.01%), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).<sup>12</sup></p> <p>Infecciones e infestaciones:</p> <p>Frecuentes: Nasofaringuitis.</p> <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</p> <p>Raro: trombocitopenia.</p> <p>Trastornos del sistema inmune:</p> <p>Frecuente: reacciones alérgicas.</p>
--	---



**Tabla N°1. (Continuación)**

	<p>Muy raro: anafilaxia.</p> <p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</p> <p>Frecuente: hiperglucemia.</p> <p>Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.</p> <p>Trastornos psiquiátricos:</p> <p>Poco frecuente: pesadillas, insomnio.</p> <p>Trastornos del sistema nervioso:</p> <p>Frecuente: cefalea</p> <p>Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia.</p> <p>Raro: neuropatía periférica.</p> <p>Trastornos oculares</p> <p>Poco frecuente: visión borrosa.</p> <p>Rara: alteración visual.</p> <p>Trastornos del oído y del laberinto:</p> <p>Poco frecuente: acúfenos.</p> <p>Muy raros: pérdida de audición</p> <p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</p> <p>Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.</p> <p>Trastornos gastrointestinales</p> <p>Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.</p>
--	--

**Tabla N°1. (Continuación)**

	<p>Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.</p> <p>Trastornos hepato-biliares</p> <p>Poco frecuente: hepatitis.</p> <p>Raras: colestasis.</p> <p>Muy raras: insuficiencia hepática</p> <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p> <p>Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia.</p> <p>Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.</p> <p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</p> <p>Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda. Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular.</p> <p>Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, ruptura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.</p> <p>Muy raras: síndrome tipo lupus.</p> <p>Frecuencia no conocida: miopatía necrosante inmunomediada.</p>
--	---

**Tabla N°1. (Continuación)**

	<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</p> <p>Muy raro: ginecomastia</p> <p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</p> <p>Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.</p> <p>Exploraciones complementarias</p> <p>Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre.</p> <p>Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.<sup>13</sup></p> <p>- Riesgos potenciales importantes</p> <p>Otros estudios han brindado datos relativos al riesgo de cáncer asociado al tratamiento Atorvastatina pero concluyendo de manera contradictoria. Se han analizado una gran base de datos donde se ha demostrado la disminución de tasa de mortalidad por cáncer, pero diversos ensayos clínicos mencionan que este también puede causar pequeños aumentos en la incidencia de cáncer de mama y de cáncer de todo el sitio. Cabe destacar que un meta-análisis sobre ensayos clínicos aleatorizados determino durante el tratamiento no es asociada en absoluto con el cáncer.</p>
--	---

Fuente: Elaboración propia

Muchos de los estudios han sido realizados en personas mayores de 45 años en adelante, tanto en la población femenina y masculina. Los estudios realizados en la tabla de la Figura N° 4 y Figura N° 5, indican que la Atorvastatina utilizada como monoterapia o combinada con otro agente reductor de lipido es efectiva en los tratamientos de hipercolesterolemia primaria y

secundaria, declarando que los efectos adversos deben ser similares entre las estatinas y deben ser monitoreadas rutinariamente.

Y de acuerdo con el resultado obtenido en los estudio de la tabla de la Figura N° 6, los efectos adversos de la Atorvastatina no están relacionados a la dosis o duración del tratamiento, en el se han considerado los factores de combinación de fármacos por lo cual el paciente puede presentar efectos adversos en su tratamiento.

REFERENCE	STUDY DESIGN TP/LS (wk)	PATIENTS STUDIED END/START	TMT (mg/d)	MEDIAN AGE (y)	MEDIAN BMI (kg/m <sup>2</sup> )	CHANGE FROM BASELINE <sup>b</sup> (%)					
						FASTING TC	FASTING LDL-C	FASTING HDL-C	FASTING TG	Apo B	Lp (a)
Heinonen et al. (1996) <sup>58</sup>	OL,R 12/20	41/42	atorv 10	58	NR	-26 ± 2 <sup>c</sup>	-35 ± 2 <sup>c</sup>	12 ± 2 <sup>c</sup>	-16 ± 4 <sup>e</sup>	-29 ± 2 <sup>c</sup>	NP
		44/44 (total 105/106)	coles 20 000 atorv 10 + coles 20 000	(entire sample)		-13 ± 2	-22 ± 2	5 ± 2	18 ± 4	-16 ± 2	NP
McKenney et al. (1998) <sup>61</sup>	MC,OL, PG,R 12/18	54/55	atorv 10	55	28	-26 <sup>e</sup>	-30 <sup>e</sup>	4	-17	-28 <sup>e</sup>	24
		51/53 (total 105/108)	niacin 3000	55	27	-7	-2	25 <sup>d</sup>	-29 <sup>d</sup>	-12	4 <sup>d</sup>
Davidson et al. (1997) <sup>62</sup>	DB,MC, PG 36-52/52	789/NR, 260/NR (total NR)	atorv 10-20 lovas 20-40	57 58	27 27	-27 ± 0.4 <sup>f</sup> -21 ± 0.6	-37 ± 0.5 <sup>f</sup> -29 ± 0.7	7 ± 0.5 7 ± 0.9	-16 ± 1.3 <sup>f</sup> -8 ± 2.0	-30 ± 0.4 <sup>f</sup> -22 ± 0.7	5 ± 1.5 2 ± 2.5
Bertolini et al. (1997) <sup>63</sup>	DB,MC, PG,R 52/58	214/227, 74/78 (total 288/305)	atorv 10-20 prava 20-40	56 57	26 25	-25 ± 0.8 <sup>g</sup> -16 ± 1.2	-35 ± 1.0 <sup>g</sup> -23 ± 1.6	7 ± 1.0 10 ± 1.5	-14 ± 2.0 <sup>g</sup> -3 ± 3.1	-30 ± 0.8 <sup>g</sup> -20 ± 1.3	NP NP
Dart et al. (1997) <sup>64</sup>	DB,MC, PG,R 52/58	132	atorv 10-20	57	26	-30 ± 0.8 <sup>h</sup>	-38 ± 1.0 <sup>h</sup>	7 ± 1.4	-21 ± 2.4 <sup>h</sup>	-34 ± 1.0 <sup>h</sup>	NR
		45 (total 24/25)	simva 10-20	57	27	-25 ± 1.3	-33 ± 1.5	7 ± 2.2	-12 ± 3.8	-30 ± 1.6	NR
Best et al. (1996) <sup>65</sup>	OL,R 4/8	12/13	atorv 10	63	30	-30 ± 3 <sup>h</sup>	-39 ± 4 <sup>h</sup>	NR	-27 ± 6	NR	NP
		12/12 (total 24/25)	simva 10	59	29	-24 ± 1	-30 ± 2	NR	-15 ± 4	NR	NP
Jones et al. (1998) <sup>66</sup>	MC,OL, PG,R 8/14	73	atorv 10	55	NP	-28 ± 9	-38 ± 10	5.5 ± 12	-13 ± 25	NP	NP
		51	atorv 20	(entire sample)		-35 ± 6	-46 ± 8	5.1 ± 11	-20 ± 25	NP	NP
		61	atorv 40			-40 ± 8	-51 ± 10	4.8 ± 12	-32 ± 19	NP	NP
		10	atorv 80			-42 ± 7	-54 ± 9	-0.01 ± 9	-25 ± 22	NP	NP
		12	fluva 20			-13 ± 6 <sup>i</sup>	-17 ± 8 <sup>ij</sup>	0.9 ± 8	-5 ± 32	NP	NP
		12	fluva 40			-19 ± 9 <sup>i</sup>	-23 ± 10 <sup>ij</sup>	-3.0 ± 10	-13 ± 34 <sup>k</sup>	NP	NP
		16	lovas 20			-21 ± 9 <sup>i</sup>	-29 ± 13 <sup>ij</sup>	7.3 ± 12	-12 ± 23	NP	NP
		16	lovas 40			-23 ± 6 <sup>i</sup>	-31 ± 7 <sup>ij</sup>	4.6 ± 13	-2 ± 27	NP	NP
		11	lovas 80			-36 ± 6	-48 ± 8	8.0 ± 13	-13 ± 28 <sup>k</sup>	NP	NP
		14	prava 10			-13 ± 12 <sup>i</sup>	-19 ± 14 <sup>j</sup>	9.9 ± 13	3 ± 46	NP	NP
		41	prava 20			-18 ± 7 <sup>i</sup>	-24 ± 9 <sup>ij</sup>	3.0 ± 8	-15 ± 17	NP	NP
		25	prava 40			-24 ± 7 <sup>i</sup>	-34 ± 9 <sup>ij</sup>	6.2 ± 11	-10 ± 22 <sup>k</sup>	NP	NP
		70	simva 10			-21 ± 9 <sup>i</sup>	-28 ± 12 <sup>j</sup>	6.8 ± 9	-12 ± 30	NP	NP
		49	simva 20			-26 ± 8 <sup>i</sup>	-35 ± 11 <sup>j</sup>	5.2 ± 10	-17 ± 22	NP	NP
		61	simva 40			-30 ± 10 <sup>i</sup>	-41 ± 13 <sup>j</sup>	9.6 ± 13	-15 ± 29 <sup>k</sup>	NP	NP
				(total 518/522)							

**Figura N° 4.** Ensayos clínicos que evalúan el efecto de la Atorvastatina sobre los lípidos en comparación con el valor basal frente a placebo.<sup>4</sup>

REFERENCE	STUDY DESIGN TP/LS (wk)	PATIENTS STUDIED END/START	ATORV DOSAGE (mg/d)	MEDIAN AGE (y)	MEDIAN BMI (kg/m <sup>2</sup> )	CHANGE FROM BASELINE <sup>b</sup> (%)					
						FASTING TC	FASTING LDL-C	FASTING HDL-C	FASTING TG	Apo B	Lp (a)
Nawrocki et al. (1995) <sup>33</sup>	DB,MC, 6/14	12/NR	placebo	54	26	4.8 ± 2.3	7.6 ± 2.7	-2.5 ± 3.4	-0.7 ± 6.3	5.8 ± 2.8	7.1 ± 5.4
	PC,R	11/NR	2.5	(entire sample)		-17.3 ± 2.4 <sup>c</sup>	-25.0 ± 2.8 <sup>c</sup>	5.4 ± 3.6	-9.9 ± 6.6	-16.6 ± 2.9 <sup>c</sup>	4.9 ± 5.7
		13/NR	5			-21.8 ± 2.2 <sup>c</sup>	-29.0 ± 2.6 <sup>c</sup>	8.0 ± 3.3	-24.6 ± 6.1 <sup>c</sup>	-21.9 ± 2.7 <sup>c</sup>	-4.0 ± 5.2
		11/NR	10			-30.3 ± 2.4 <sup>c</sup>	-41.0 ± 2.8 <sup>c</sup>	4.5 ± 3.5	-14.2 ± 6.6 <sup>c</sup>	-34.4 ± 2.9 <sup>c</sup>	4.3 ± 5.6
		10/NR	20			-34.5 ± 2.5 <sup>c</sup>	-44.3 ± 2.9 <sup>c</sup>	12.1 ± 3.7 <sup>c</sup>	-33.2 ± 6.9 <sup>c</sup>	-36.3 ± 3.1 <sup>c</sup>	-7.9 ± 5.9
		11/NR	40			-37.8 ± 2.4 <sup>c</sup>	-49.7 ± 2.8 <sup>c</sup>	-2.6 ± 3.6	-24.9 ± 6.7 <sup>c</sup>	-40.9 ± 3.0 <sup>c</sup>	2.8 ± 5.7
		11/NR	80			-45.7 ± 2.4 <sup>c</sup>	-61.0 ± 2.8 <sup>c</sup>	3.4 ± 3.5	-27.2 ± 6.6 <sup>c</sup>	-50.3 ± 2.9	-14.2 ± 5.6 <sup>c</sup>
(total 79/81)											
Heinonen et al. (1996) <sup>36</sup>	DB,MC, 26/26	17/19	placebo	56	NR	2 ± 1.5	0 ± 2.0	-3 ± 2.6	14 ± 7.0	3 ± 1.7	NP
	PC,R	18/20	10	51		-26 ± 1.5 <sup>c</sup>	-35 ± 1.9 <sup>c</sup>	6 ± 2.5 <sup>c</sup>	-21 ± 6.8 <sup>c</sup>	-29 ± 1.7 <sup>c</sup>	NP
		(total 35/39)									
Bakker-Arkema et al. (1996) <sup>60</sup>	DB,MC, 4/8-12	NR/14	placebo	49.5	26.5	-0.6 ± 3.8	-1.4 ± 4.9	4.4 ± 3.2	-8.9 ± 8.7	1.0 ± 4.6	NR
	PC,PG, R	NR/13	5	51.0	29.0	-20.3 ± 3.7 <sup>c</sup>	-16.7 ± 4.8 <sup>c</sup>	8.8 ± 3.2	-26.5 ± 8.6	-16.9 ± 4.6 <sup>c</sup>	NR
		NR/16	20	52.0	28.5	-32.3 ± 3.4 <sup>cd</sup>	-33.2 ± 4.4 <sup>cd</sup>	12.7 ± 2.9 <sup>cd</sup>	-32.4 ± 7.9 <sup>c</sup>	-32.8 ± 4.2 <sup>cd</sup>	NR
		NR/13	80	48.0	29.0	-43.1 ± 4.1 <sup>cd,e</sup>	-41.4 ± 5.3 <sup>cd</sup>	12.2 ± 3.5	-45.8 ± 9.4 <sup>c</sup>	-41.7 ± 5.0 <sup>cd</sup>	NR
(total 55/56)											

Apo B = apolipoprotein B; ATORV = atorvastatin; BMI = body mass index; DB = double-blind; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Lp (a) = apolipoprotein (a); LS = length of study; MC = multicenter; NP = not performed; NR = not reported; PC = placebo-controlled; PG = parallel group; R = randomized; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; TP = treatment period.

<sup>a</sup>All trials used concomitant diet therapy.

<sup>b</sup>Data are mean ± SEM.

<sup>c</sup>p < 0.05 compared with placebo.

<sup>d</sup>p < 0.05 compared with atorvastatin 5 mg.

<sup>e</sup>p < 0.05 compared with atorvastatin 20 mg.

**Figura N° 5.** Ensayos clínicos que evalúan el efecto de la Atorvastatina sobre los lípidos frente a otros hipolipemiantes en comparación con el valor basal. <sup>4</sup>

	Placebo (n = 110)	Atorvastatin (n = 2502)*	Other Statins† (n = 742)‡	Colestipol (n = 44)	Fenofibrate (n = 52)
Sex, No. (%)					
Men	70 (64)	1386 (55)	374 (50)	24 (55)	35 (67)
Women	40 (36)	1116 (45)	368 (50)	20 (45)	17 (33)
Race, No. (%)					
White	101 (92)	2346 (94)	698 (94)	38 (86)	50 (96)
Other	9 (8)	156 (6)	44 (6)	6 (14)	2 (4)
Age, y					
Median [mean (SE)]	55 [54 (1.1)]	57 [55 (0.2)]	58 [57 (0.4)]	58 [57 (1.8)]	53 [54 (1.2)]
No. (%)					
<70 y	104 (95)	2243 (90)	661 (89)	37 (84)	50 (96)
≥70 y	6 (5)	259 (10)	81 (11)	7 (16)	2 (4)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , median [mean (SE)]	26 [26 (0.3)]	27 [27 (0.1)]	27 [27 (0.1)]	26 [26 (0.4)]	27 [27 (0.4)]

\*Includes 93 patients who received placebo for 16 weeks and then atorvastatin for 36 weeks.

†Simvastatin, lovastatin, and pravastatin.

‡Includes 67 patients who received placebo for 16 weeks and then lovastatin for 36 weeks.

**Figura N° 6.** Características demográficas y basales de los pacientes en los estudios completados. <sup>18</sup>

#### 4.2 Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad

Atorvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa.<sup>14</sup>

##### - Caso Clínico

Una mujer de 35 años con antecedentes de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, trastorno de ansiedad, obesidad mórbida y epilepsia utilizó atorvastatina hasta la octava semana de gestación. La medicación concomitante incluía rosiglitazona, gliclazida, acarbosa, espironolactona, hidroclorotiazida, carbamazepina, tioridazina, amitriptilina, clordiazepóxido y piperzolato, que, con la excepción de la carbamazepina, también se suspendieron al reconocerse el embarazo. Una hembra de 3500 g nació a las 36 semanas con una evaluación inicial normal; además, a los 4 meses no se encontraron anomalías en el desarrollo.<sup>16</sup>

Existe evidencia a partir de los estudios experimentales en animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo embrionario o fetal. En ratas, conejos y perros Atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni resultó teratogénica, no obstante, con dosis tóxicas para las madres se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las camadas de ratas se retrasó y se redujo la supervivencia post-natal durante la exposición de las madres a dosis altas de Atorvastatina. En ratas existe evidencia de transferencia placentaria. En ratas las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si Atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.<sup>12</sup>

#### 4.3 Actividades de rutinas a realizar:

- Notificar sobre las reacciones adversas del producto a través de un link o código QR proporcionado en el empaque del medicamento.
- Realizar capacitaciones de redacción de RAM a los pacientes para que adquieran facilidad de llenado de notificaciones, así de esta forma incentivarles a acceder a la página oficial y redes sociales del laboratorio farmacéutico que manufactura el producto.

- Brindar al paciente mayor información de los principales riesgos identificados a través de imágenes videos en las redes sociales del laboratorio tanto como su página web ya que es más fácil para el paciente, una comparación visual que con una descripción escrita.
- Revisión rutinaria (monitoreo) en las principales fuentes de información de alertas como CNFV y revisión de actualización de fichas técnicas de Atorvastina e del inserto de este principio activo.
- Actualización de ficha técnica de producto al identificar nuevos riesgos de Atorvastatina, así como notificar las alertas.<sup>13</sup>

#### 4.3.1 Objetivos de las acciones propuestas.

Minimizar los riesgos al consumo del medicamento.

Llevar el número de casos de los riesgos que han sido presentados en la población.

Verificar la aparición de nuevos riesgos que no habían sido reportados anteriormente.<sup>13</sup>

#### 4.4 Plan de Minimización de riesgo

- Estudios postcomercialización: Se realizó un estudio para evaluar la utilización post comercialización de Atorvastatina en la población diana de nuestro producto.

**Tabla N°2.** Plan de Minimización de riesgo

Evento Adversos	Actividad de Minimización de riesgo de rutina.	Actividad de minimización de riesgo adicional.
Reacciones alérgicas. (Frecuente)	Colocar textos específicos en la información del inserto del medicamento.	Realizar o preparar material de difusión de dicho evento adverso relacionado al.

**Tabla N°2.** (Continuación)

		medicamento Atorvastatina, así como colocar accesibilidad para el llenado de la hoja amarilla en la página del laboratorio
Hiper glucemia (frecuente)	Colocar información en el inserto sobre monitorear el nivel de azúcar en sangre al usar el producto	Que el doctor este consciente a la hora de rescatarlo al verlo en el inserto
Cefalea (Frecuente)	Colocar en el inserto esta advertencia	Dar énfasis en la indicación para las personas q padecen de este mal y puedan recetarles otro medicamento.
Dolor Faringolaringeo, epistaxis (frecuente)	Colocar en el inserto esta advertencia	Hacer el cambio de medicamento con las personas que padecen de este mal
Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.	Colocar en el inserto del medicamento principal precaución.	No prescribir a personas que padezcan esas enfermedades o que el doctor evalúe el costo beneficio con el paciente.
Mialgia, Atralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda	Colocar en el inserto gran precaución con pacientes que presenten dolores crónicos.	No prescribir a personas con estos síntomas



**Tabla N°2.** (Continuación)

<p>test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre.</p> <p>Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.</p>	<p>Colocar en el inserto tener principal precaución con personas con función hepática comprometida con otras enfermedades.</p>	<p>Que el doctor vea un teste de función hepática antes de recetar este medicamento</p>
---	--	---

Fuente Elaboración propia

## **CAPÍTULO V**

## 5.0 CONCLUSIONES

1. El fármaco de Atorvastatina ha demostrado su efectividad al momento de inhibir la HMG-CoA para tratamiento de la hipercolesterolemia, bajo el uso de dosis recomendadas de 10 mg al día.
2. Se concluyó que a través de este estudio que el plan de gestión de riesgos es de vital importancia y es esencial para garantizar la seguridad en el uso de este medicamento, previniendo así la incidencia de posibles efectos adversos en los pacientes que lo consumen.
3. El plan elaborado fortalece la seguridad de este fármaco al mismo tiempo que optimiza los beneficios terapéuticos y minimizando los riesgos asociados al mismo.
4. Es de gran importancia promover la Farmacovigilancia para poder los efectos adversos como también es importante reportarlos para identificar aquellos posteriores a su comercialización.
5. La Atorvastatina presenta una mejor relación beneficio-riesgo entre la familia de las estatinas debido a su perfil de eficacia.

## **CAPÍTULO VI**

## 6.0 RECOMENDACIONES

1. Se recomienda a distribuidores, personal de la salud y farmacéuticos encargados del despacho de Atorvastatina al paciente, facilitar el intercambio de información basado en hechos e investigaciones de manera clara y comprensible, demostrando los resultados de la gestión de riesgo del medicamento con el público.
2. Al Centro Nacional de Farmacovigilancia mantener la continua difusión de los riesgos y ante el surgimiento de cualquier alerta de seguridad de un medicamento a través del sitio web, con la finalidad de que los pacientes o la población, observe y analice la importancia de la notificación de una RAM.
3. Al laboratorio fabricante se le recomienda ajustar sus fichas técnicas e insertos cada vez que finalice un caso de RAM si ésta no es mencionada en la documentación técnica que utilizan los pacientes y personal de salud, para así ampliar la seguridad el uso del medicamento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hypercholesterolemia. (s/f). Cleveland Clinic. Recuperado el 15 de septiembre de 2023, de <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23921-hypercholesterolemia>
2. Merchán, A., Ruiz, Á. J., Campo, R., Prada, C. E., Toro, J. M., Sánchez, R., Gómez, J. E., Jaramillo, N. I., Molina, D. I., Vargas-Uricoechea, H., Sixto, S., Castro, J. M., Quintero, A. E., Coll, M., Slotkus, S., Ramírez, A., Pachajoa, H., Ávila, F. A., & Alonso K, R. (2016). Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Revista colombiana de cardiología*, 23, 4–26. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002>
3. Familiar hypercholesterolemia. (2021, septiembre 23). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/familialhypercholesterolemia/symptoms-causes/syc-20353755>:
4. Yee, H. S., & Fong, N. T. (1998). Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *The Annals of Pharmacotherapy*, 32(10), 1030–1043. <https://doi.org/10.1345/aph.17231>
5. Lennernäs, H. (2003). Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(13), 1141–1160. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342130-00005>
6. Fichas técnicas para productos farmacéuticos Atorvastatina. de <https://expedientes.medicamentos.gob.sv/productos/consultarficha?idProducto=eyJpdiI6ImtIb2IwMDIzWXMwbFR1bWd6WmFDVHc9PSIsInZhbnVlIjois1pZOEH3UWRuRGYxZlNhNExZaU9qTEh0aFwvT3VHM1Y3RFIVY1MrVGIJNkU9IiwibWFjIjoisOGI3MjM2OTU1M2E0ZjIzNDA1MWZmMDEyNmUxNDI2YmRiZDY2MmU3MmFiNDFiODhlMTc4NmFlY2QwYzgzZmQxMCJ9>
7. World health organization (WHO). (s/f). Who.int. Recuperado el 19 de septiembre de 2023, de <https://www.who.int/>
8. Facts, K. (s/f). Briefing Note Safety of medicines – adverse drug reactions. Who.int. Recuperado el 20 de septiembre de 2023, de [https://www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fc4f40\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fc4f40_2)
9. Martin, L. G., Hanssens, Y., & Paudyal, V. (2018). Overview of this issue: pharmacovigilance, what is new? *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(4), 737–739. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0719-4>

10. Instructivo-Notificación-Espontánea-de-RAM. Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2019/11/Instructivo-Notificaci%C3%B3n-Espont%C3%A1nea-de-RAM.pdf>
11. Sorto Sánchez, Pérez Escobar. Propuesta de procedimientos de capacitación para la promoción de la notificación espontánea de sospecha de RAM para el centro nacional de farmacovigilancia de El Salvador. Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, marzo 2018. Disponible en:  
[https://www.google.com/url?q=https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16328/1/16103728.pdf&sa=U&ved=2ahUKEwizpqa\\_xqLAhUeQzABHT4yD9AQFnoECAkQAg&usg=AOvVaw2Fc4YGIQPZcfnFSgvVLBMz](https://www.google.com/url?q=https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16328/1/16103728.pdf&sa=U&ved=2ahUKEwizpqa_xqLAhUeQzABHT4yD9AQFnoECAkQAg&usg=AOvVaw2Fc4YGIQPZcfnFSgvVLBMz)
12. Castro, M. O. D., & Campos, V. M. P. (2022). Farmacovigilancia en El Salvador: El Rol de la industria farmacéutica. *Revista ConCiencia Sanitaria*, 1(1), 70–81. <https://conscienciasanitaria.medicamentos.gob.sv/index.php/cs/article/view/16>
13. Aemps.es. [citado el 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69615/69615\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69615/69615_ft.pdf)
14. de Medicamentos y Productos Sanitarios, A. E. (s/f). :: CIMA :: FICHA TECNICA ATORVASTATINA CINFA 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG. Aemps.es. Recuperado el 24 de octubre de 2023, de [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69534/FT\\_69534.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69534/FT_69534.html)
15. Iago Pinal-Fernandez, Maria Casal-Dominguez, Andrew L. Mammen, Statins: pros and cons, *Medicina Clínica (English Edition)*, Volume 150, Issue 10, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.03.001>.
16. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic Risk of Statins in Pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(10):1419-1424. doi:10.1345/aph.1R202
17. VigiAccess. (s/f). [Vigiaccess.org](https://www.vigiaccess.org). Recuperado el 28 de octubre de 2023, de <https://www.vigiaccess.org/>
18. Black, D. M., Bakker-Arkema, R. G., & Nawrocki, J. W. (1998). An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Archives of Internal Medicine*, 158(6), 577–584. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.577>
19. Golan D.E (2017). Principios de farmacovigilancia: Bases fisiopatología del tratamiento fármacológico (4ª ed.) Ovid Technologies

## **ANEXOS**



**ANEXO N° 1**

**HOJA PARA REPORTE DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A  
MEDICAMENTOS**



FARMACOVIGILANCIA

Código  
FV-01-CNFV/HER02

RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN

Versión No. 05

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM

Página 1 de 3

**I. Reporte del evento** Número/identificación del reporte local: \_\_\_\_\_ Número de reporte del CNFV: \_\_\_\_\_

Título del reporte (*): _____		Fecha de notificación: _____	
Forma que detecta el caso: Notificación espontánea <input type="checkbox"/> Búsqueda activa <input type="checkbox"/> Rumor <input type="checkbox"/> Noticia <input type="checkbox"/> Comentario <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/>			
Otro (explique): _____			
Tipo de evento: RAM <input type="checkbox"/> Falla terapéutica <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Falsificado/Fraudulento <input type="checkbox"/> Uso off-label <input type="checkbox"/> Interacción <input type="checkbox"/>			
Intoxicación <input type="checkbox"/> Exposición <input type="checkbox"/> (Embarazada Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Lactando Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Semanas de gestación: _____, edad del lactante: _____)			
Grave (serio): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Razón de Gravedad: Muerte <input type="checkbox"/> Amenaza la vida <input type="checkbox"/> Anomalia Congénita o muerte fetal <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Sospecha de aborto <input type="checkbox"/>			
Discapacidad <input type="checkbox"/> Incapacidad persistente o significativa <input type="checkbox"/> Otra condición médica importante <input type="checkbox"/>			

**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/DUI: _____	edad (años): _____	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: _____		Diagnóstico del evento: _____	
Paciente fue hospitalizado: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de ingreso: _____ Fecha de alta: _____			
Indicación de uso del medicamento: _____		Prescrito: <input type="checkbox"/> Automedicado: <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
Antecedentes Clínicos relevantes: _____			
Exámenes de Laboratorio: _____			
Reacciones Adversas/Problema relacionado a medicamento (*): _____	Fecha de inicio: _____	Fecha de finalización: _____	Acción tomada ante la reacción: _____
			Tratamiento terapéutico <input type="checkbox"/>
			Medicamento retirado <input type="checkbox"/> Dosis aumentada <input type="checkbox"/>
			Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/>
			Cambio de marca <input type="checkbox"/> Observación/seguimiento <input type="checkbox"/>
Resultado del manejo de la reacción: Recuperado sin secuelas <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 ¿Antecedente de reacción adversa con el medicamento sospechoso u otro del mismo grupo terapéutico? Sí  No  No se sabe **V. Medicamento**

Nombre del Medicamento Sospechoso	Dosis en unidades por intervalo	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: _____

Firma y sello del Notificador

Calle Arca No 827, San Salvador, El Salvador. Centro Nacional de Farmacovigilancia, Dirección de Tecnologías Sanitarias  
Teléfonos (502) 2591-7254; 7882-7461; correo electrónico: [farmasextellanos@salud.esb.gg](mailto:farmasextellanos@salud.esb.gg)

	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV.HER02
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión N.º 05
	FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM	Página 2 de 3

#### INSTRUCTIVO DE LLENADO DE LA HOJA DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

- Número de identificación del reporte local:** Colocar el número o código interno que la unidad efectiva asigna al reporte.
- Número de reporte del CNFV:** Colocarlo cuando se cuente con este dato (para los reportes que se remiten de manera electrónica y se recibe el número de notificación vía correo) o dejar para uso exclusivo del Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el reporte se realice solamente en el formulario en papel.

#### I. REPORTE DEL EVENTO

- Título del reporte:** Colocar el nombre genérico o comercial del medicamento que se sospecha generó el evento, seguido de una píeça (?) luego colocar la reacción adversa presentada por el paciente. **Ejemplo:** Alosvetatina/insomnio
- Fecha de Notificación:** Corresponde a la fecha en la que se reporta la sospecha de reacción adversa.
- Forma en que detecta el caso:** Elegir entre las opciones de notificación espontánea, búsqueda activa, rumor, noticia, comentario, reporte de estudio u otro donde deberá mencionar como se detectó el caso.
- Tipo de evento:** Elegir entre las opciones de RAM, Falta terapéutica, Error de medicación, Falsificado/fraudulento, Uso Off-label (indicación no autorizada), Exposición (marcar si es durante el embarazo o lactancia y semanas de gestación o edad del lactante).
- Grave (serio):** Elegir la opción de Sí o No; si es Sí, marcar la razón de gravedad.
- Razón de gravedad:** Elegir entre las opciones de Muerte, Amenaza la vida, Anomalia Congénita o muerte fetal Hospitalización, Sospecha de aborto, Discapacidad, Incapacidad persistente o significativa u otra condición médica importante que debe detallar.

#### II. NOTIFICADOR

- Nombre:** Anotar el nombre completo del profesional de salud que ha efectuado la notificación.
- Profesión:** Escribir el nombre de la profesión de la persona que reporta.
- Correo electrónico:** Detallar la dirección de correo electrónico.
- Teléfono:** Anotar el número de contacto (celular o fijo).
- Nombre del Establecimiento:** Detallar el nombre del establecimiento de salud en el cual se detectó la notificación.
- Firma y sello del notificador:** En este espacio el notificador debe firmar y colocar el sello que lo identifica como profesional de salud inscrito en la junta de vigilancia respectiva. (no aplica para notificación ciudadana)

#### III. INFORMACION DEL PACIENTE

- Nombre y Apellidos:** Colocar el nombre completo del paciente con sus apellidos, o las iniciales de nombre completo.
- Sexo:** Elegir la opción M para masculino y F para femenino.
- Número de expediente clínico/Documento de identidad:** Es el número de identificación del paciente en el establecimiento de salud que detectó la notificación o el DULCUN<sup>o</sup> de pasaporte o carnet de residente.
- Edad:** Colocar la edad en años cumplidos y si es niño menor de un año en meses.
- Peso (Kg):** Anotar el peso del paciente en Kilogramos.
- Talla (cm):** Anotar la talla o estatura en centímetros.
- Embarazo:** Colocar si o no, si es sí colocar semanas de embarazo.

#### IV. HISTORIA CLÍNICA

- Fecha de detección/consulta:** Anotar la fecha en que se detectó o que el paciente consultó por la RAM.
- Diagnóstico del evento:** Escribir la patología o diagnóstico médico específico que presenta el paciente, por Ejemplo: síndrome de Stevens-Johnson.
- Paciente fue hospitalizado:** Colocar Sí o No, además de la fecha de ingreso y la fecha que es dado de alta.
- Indicación de uso del medicamento:** Anotar el motivo por el cual el paciente utiliza el medicamento. Especificar si fue prescrito, automedicado u otros en caso de no ser ninguna de las dos anteriores o desconocer la información.
- Antecedentes Clínicos relevante:** Colocar datos de la historia clínica en forma cronológica y datos que se considere relevante para la evaluación (distintos a la reacción adversa o evento reportado).
- Exámenes de Laboratorio:** Especificar valores de los exámenes de laboratorio que puedan estar relacionados con la sospecha de reacción adversa o adjuntar documentos con la información detallada.
- Reacciones Adversas:** Anotar los principales signos y síntomas reportados, relacionados al medicamento sospechoso.
- Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició los signos y/o síntomas de la/s reacciones adversas o evento/s adverso/s; anotar en números: el día, mes y año.
- Fecha de finalización:** Es cuando finalizaron los signos y/o síntomas de la/s reacciones adversas o evento/s adverso/s que presentó el paciente, anotar en números: el día, mes y año. Si no han finalizado, colocar la palabra: Continúa.
- Acción tomada ante la reacción:** Elegir entre las opciones (puede ser más de 1): Tratamiento terapéutico, Medicamento retirado, Dosis reducida, Cambio de medicamento, Dosis aumentada, Dosis no modificada, Observación/seguimiento.
- Resultado del manejo de la reacción:** Elegir entre las opciones de Recuperado sin secuelas, Recuperado con secuelas, No recuperado, En proceso de recuperación, Fallecido o Se desconoce.
- Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso:** Colocar sí, no o no sabe.
- Recapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso:** Colocar sí, no o no sabe.

#### V. MEDICAMENTO

- Nombre del medicamento sospechoso:** Anotar el nombre del medicamento sospechoso de causar la reacción adversa.
- Medicamentos concomitantes:** Colocar todos los medicamentos que el paciente está tomando (adicional al medicamento

	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV/HER02
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión N.º. 05
	FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM	Página 3 de 3

suspecho de causar la reacción adversa o evento adverso).

37. **Dosis en unidades por intervalo:** Colocar la dosis del medicamento/s sospechoso/s y concomitante/s, diaria o por intervalos correspondientes, administrados al paciente. Por ejemplo: Si el medicamento es Metformina 850 mg/tableta, ~~colocar 850~~ mg /12 horas o 1 tableta (850 mg)/12 horas.
38. **Vía de administración:** Colocar la vía por medio de la cual se le administró el medicamento sospechoso y concomitante al paciente (~~oral~~, intravenosa, nasal, oftálmica u otras).
39. **Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año.
40. **Fecha de finalización:** Es cuando el paciente finalizó o suspendió el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año. Si no se ha suspendido el uso del medicamento, colocar: Continúa. Si se desconoce, colocar: Desconocido.

#### OTROS DATOS DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

41. **Nombre Genérico:** Anotar el nombre del medicamento según denominación común internacional (Principio activo).
42. **Concentración:** Colocar concentración por unidad de medida en mg (miligramos), g (gramos), mg/~~ml~~ (miligramos/mililitro), U.I. (unidades internacionales), ~~ug/g~~ (microgramos), etc. Ejemplo: 10 mg/~~ml~~.
43. **Forma Farmacéutica:** Anotar según corresponda: tabletas, cápsulas, jarabe, suspensión oral, etc.
44. **Presentación:** Anotar la cantidad o volumen contenido según corresponda, ejemplo: frasco x 120ml, blíster x 10 tabletas, etc.
45. **Nombre comercial:** Escribir el nombre con el que se comercializa el medicamento.
46. **Letra:** Anotar la combinación de letras, números o símbolos que sirven para su identificación.
47. **Fabricante:** Colocar el nombre del Laboratorio fabricante del medicamento.
48. **Vencimiento:** Anotar la fecha de vencimiento del medicamento.
49. **Registro Sanitario:** Anotar el registro sanitario del medicamento.

**Nota:** Los campos del formulario marcados con (\*), son de carácter obligatorio para considerar válida la notificación.