

doi: 10.30827/ars.v66i1.31598

Artículos originales

Contribución de los Farmacéuticos Comunitarios en la detección y notificación de reacciones adversas en Andalucía


Contribution of Community Pharmacists to the detection and reporting of adverse reactions in Andalusia

Miguel Romero-Pérez^{1,2}  0000-0003-0578-1099

Manuel Sánchez-Polo^{2,3}  0000-0002-7802-6505

José Alberto Ayala-Ortiz²  0009-0004-6970-5196

Blanca Contreras-Aguilar²  0009-0007-1570-4026

María José Zarzuelo-Romero^{2,4}  0000-0001-8635-8094

¹Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Granada, España.

²Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Aula de Farmacovigilancia PVpharm, Granada, España.

³Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Química Inorgánica, Granada, España.

⁴Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Granada, España.

Correspondencia

Miguel Romero Pérez.
E-mail: miguelr@ugr.es.

Recibido: 22.09.2024

Aceptado: 03.11.2024

Publicado: 20.12.2024

Agradecimientos

Agradecemos sinceramente la colaboración del Centro Andaluz de Farmacovigilancia por su valiosa orientación en el diseño experimental y apoyo durante la recolección de datos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. Los datos para la realización de este estudio proceden de la base de datos FEDRA del SEFV-H, gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los resultados, discusión y conclusiones de este estudio son únicamente los considerados por los autores; y no representan en ningún modo la posición del SEFV-H ni de la AEMPS respecto a este tema.

Resumen

Introducción: La evaluación del perfil de seguridad de un medicamento es crucial tras su comercialización, especialmente en relación con las reacciones adversas a medicamentos (RAM), durante los primeros años. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano recoge, analiza y procesa las sospechas de RAM notificadas por profesionales sanitarios, la industria y pacientes, contribuyendo a la salud pública. Los farmacéuticos comunitarios, debido a su contacto directo con los pacientes, son claves para identificar y reportar RAM, mejorando la calidad asistencial. Sin embargo, existen pocos estudios sobre la eficacia de la farmacovigilancia en la farmacia comunitaria. Este estudio analiza las sospechas de RAM notificadas por farmacéuticos comunitarios al Centro Andaluz de Farmacovigilancia en los últimos 20 años, enfocándose en las características de los pacientes y los subgrupos terapéuticos involucrados.

Método: Se realizó un estudio observacional longitudinal de las sospechas de RAM detectadas y notificadas por farmacéuticos comunitarios mediante tarjeta amarilla entre 2003 y 2023.

Resultados: La tasa de notificación de RAM por farmacéuticos comunitarios fue baja (8,3 %) comparada con otros profesionales. Esto parece relacionado con factores como complacencia, falta de conciencia o subestimación de la gravedad de las RAM. Los adultos (18–65 años) presentaron la mayor tasa de notificaciones, siendo la mayoría “no graves”. Los principales grupos terapéuticos involucrados fueron antihipertensivos, antibacterianos, agentes modificadores de lípidos y analgésicos.

Conclusiones: Integrar mejor la notificación de RAM en la práctica farmacéutica y ampliar el acceso a actividades de farmacovigilancia podría aumentar la participación de los farmacéuticos, mejorando la seguridad tras la comercialización.

Palabras clave: Reacciones adversas a medicamentos; Farmacovigilancia; Farmacia comunitaria; Seguridad del medicamento; FEDRA.

Abstract

Introduction: Monitoring the safety profile of a drug is crucial after its commercialization, particularly regarding adverse drug reactions (ADRs) during the first years on the market. In Spain, the Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use collects, analyzes, and processes ADR reports from healthcare professionals, the pharmaceutical industry, and patients, contributing to public health. Community pharmacists, due to their direct contact with patients, play a key role in identifying and reporting ADRs, improving care quality. However, few studies address the effectiveness of pharmacovigilance in community pharmacies. This study analyzes ADR reports submitted by community pharmacists to the Andalusian Pharmacovigilance Center over the past 20 years, focusing on patient characteristics and the therapeutic subgroups involved.

Method: A longitudinal observational study was conducted on ADR reports detected and submitted by community pharmacists using the yellow card system between 2003 and 2023.

Results: The ADR reporting rate by community pharmacists was low (8.3 %) compared to other healthcare professionals. This appears to be related to factors such as complacency, lack of awareness, or underestimation of ADR severity. Adults (18–65 years) had the highest reporting rate, with most reactions classified as “non-serious.” The main therapeutic groups involved were antihypertensives, antibacterials, lipid-modifying agents, and analgesics.

Conclusions: Improving the integration of ADR reporting into pharmacy practice and expanding access to pharmacovigilance activities could enhance pharmacists' contributions, ensuring greater safety post-marketing.

Keywords: Adverse drug reactions; Pharmacovigilance; Community pharmacy; Drug safety; FEDRA.

Puntos clave

El estudio del perfil de seguridad de los medicamentos tras su comercialización es crucial para detectar reacciones adversas poco frecuentes. La farmacovigilancia, vital en salud pública, identifica y previene RAM. Los farmacéuticos comunitarios juegan un papel crucial en esta labor, aunque faltan estudios sobre su eficacia en este ámbito.

Este estudio resalta la necesidad de mejorar el acceso de las farmacias comunitarias a la farmacovigilancia, destacando su rol clave en la notificación y seguridad de medicamentos.

Los resultados obtenidos implican que mejorar el acceso de las farmacias comunitarias a las actividades de farmacovigilancia optimizaría la notificación de reacciones adversas y fortalecería la seguridad de los medicamentos en la población, lo que podría influir en políticas de salud pública y en el diseño de programas de formación y tecnología para farmacéuticos.

Introducción

La seguridad de los medicamentos no concluye con su aprobación y comercialización, sino que debe ser objeto de un seguimiento continuo durante su uso en la práctica clínica. Resulta crucial monitorear y analizar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) durante los primeros años de su comercialización, para definir un perfil de seguridad más completo del medicamento, ya que muchos efectos secundarios, especialmente aquellos poco frecuentes, solo se detectan cuando un nuevo medicamento ha sido utilizado por un número significativo de pacientes⁽¹⁻³⁾. Aunque los estudios previos a la comercialización permiten conocer la eficacia y calidad de un medicamento, existen limitaciones inherentes para predecir todas las posibles RAM en la población general. Factores como la polimedicación, las patologías múltiples y el comportamiento individual de los pacientes pueden influir en la aparición de estas RAM⁽⁴⁻⁶⁾. En este contexto, la farmacovigilancia, como actividad de salud pública, desempeña una función clave en la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de RAM, para la mejora continua del uso seguro de los medicamentos. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) es el encargado de registrar, analizar y procesar las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM recogidas por los centros autonómicos de farmacovigilancia y notificadas por parte de los profesionales sanitarios, los pacientes y la industria farmacéutica^(7,8). La notificación espontánea de sospechas de RAM puede realizarse directamente con el formulario conocido como “tarjeta amarilla”, o bien, a través de un formulario electrónico disponible en el portal www.notificaram.es⁽⁹⁾. Esta información es registrada en la base de datos denominada Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA), siendo este sistema de notificación fundamental para identificar riesgos previamente desconocidos o modificar el perfil de seguridad de medicamentos ya en el mercado. Además, permite realizar estudios adicionales que cuantifiquen o confirmen estos riesgos.⁽¹⁰⁻¹²⁾

El farmacéutico comunitario, como profesional sanitario que está en contacto permanente con los pacientes, realiza una importante labor en la identificación y notificación de sospechas de RAM, así como en el seguimiento y la promoción de la salud, mejorando la calidad de la asistencia sanitaria al paciente. Su participación en el sistema de farmacovigilancia está regulada por varias normas, como la Ley 44/2003 de ordenación de las profesiones sanitarias⁽¹³⁾, la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁽¹⁴⁾ y el Real Decreto 577/2013, que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano⁽⁸⁾. Sin embargo, hay pocos estudios que demuestren la eficacia del servicio de farmacovigilancia en la farmacia comunitaria y extrahospitalaria⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. El objetivo de este trabajo es describir y analizar los datos de notificación espontánea de sospechas de RAM, enviados por los farmacéuticos comunitarios al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) durante los últimos 20 años, centrándonos en las características de los pacientes e identificar los principales subgrupos terapéuticos involucrados en las RAM notificadas.

Métodos

Se ha realizado un estudio observacional longitudinal mediante solicitud al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) de las sospechas de RAM notificadas en el periodo comprendido entre enero de 2003 a diciembre de 2023. A continuación, de las notificaciones espontáneas de profesionales sanitarios, se seleccionaron las enviadas por profesionales sanitarios de origen extrahospitalario. Para cada año, las notificaciones obtenidas se subdividieron según los siguientes criterios: 1) Los grupos de edad y el sexo de los pacientes; 2) La reacción adversa había sido evaluada como grave, de acuerdo con los criterios de clasificación de la Unión Europea⁽¹⁸⁾; 3) Los principales órganos y sistemas implicados en las sospechas de RAM; 4) Los principales grupos terapéuticos implicados en las sospechas de RAM.

El manejo de los datos y los cálculos estadísticos se realizaron con el programa estadístico GraphPad Prism 7 (RRID: SCR_000306). Los datos cualitativos son expresados como porcentajes y los datos cuantitativos como número de casos notificados, o bien, como la media y su desviación estándar.

Para cualquier notificación de sospecha de RAM considerada en el análisis de datos de este trabajo, no hay certeza de que el fármaco sospechoso sea el responsable de dicha reacción adversa. Esto es debido a que desde el CAFV se incentiva a los profesionales sanitarios a que notifiquen todas las posibles sospechas de RAM, y no sólo aquellas en las que se conozca con certeza que el fármaco las ha causado. Por tanto, la sospecha de RAM puede estar relacionada bien con la enfermedad subyacente para la que se ha administrado el medicamento, o con otros fármacos que se administran simultáneamente, o bien puede haber ocurrido al azar durante el tiempo de utilización del medicamento. Además, la acumulación de los casos notificados no puede ser utilizada para calcular la incidencia o para estimar el riesgo del medicamento. Estos datos, deben ser interpretados cuidadosamente como tasa de notificación y no como tasa de ocurrencia o incidencia; por tanto, a partir de estos datos NO pueden hacerse comparaciones de la seguridad de distintos fármacos.

Resultados

El número total de sospechas de RAM comunicadas al CAFV durante el periodo de años de 2003 a 2023 ha sido de 27.299 casos notificados procedentes tanto de profesionales sanitarios (médicos, enfermeros y farmacéuticos) del ámbito hospitalario y extrahospitalario (atención primaria y farmacia comunitaria), como de ciudadanos. De todos los casos notificados, sólo 2.266 casos fueron notificados por farmacéuticos comunitarios (oficina de farmacia), lo que supone un 8,30 % de los casos notificados al CAFV. La evolución por años de los casos notificados de sospechas de RAM procedentes de farmacéuticos comunitarios aparece reflejada en la Figura 1:

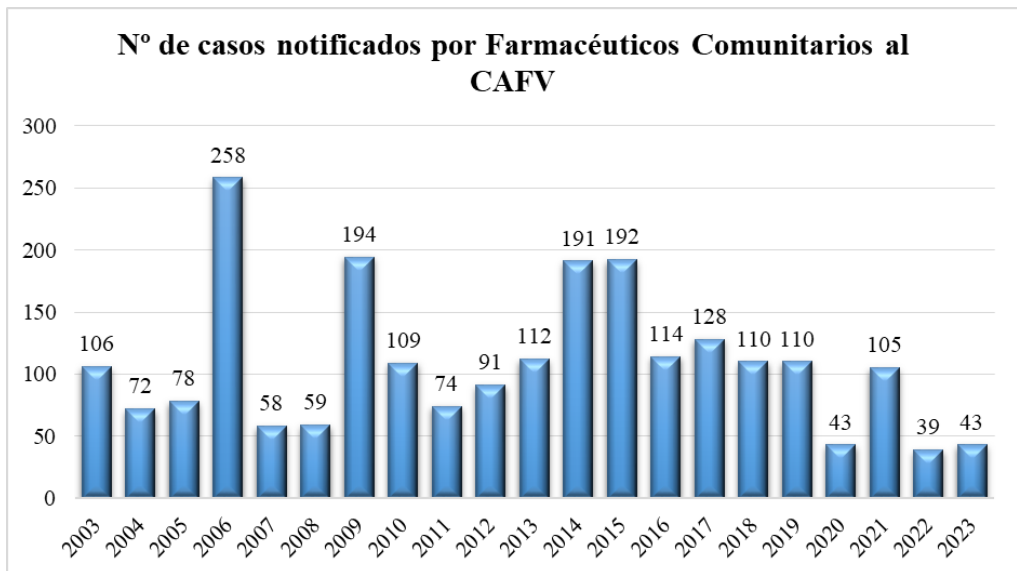


Figura 2. Evolución temporal de los casos notificados de sospechas de RAM procedentes de farmacéuticos comunitarios al CAFV.

En la Tabla 1 se muestra la representatividad del número de notificaciones de sospechas de RAM procedentes de farmacéuticos comunitarios con respecto al número de notificaciones procedentes de pro-

fesionales sanitarios extrahospitalarios y el número total de notificaciones recibidas y validadas por el CAFV. En este caso, sólo disponemos de los datos de notificaciones realizadas durante los últimos 10 años, que han sido obtenidos a partir de las memorias del resumen de actividades por años disponibles en la página web del CAFV⁽¹⁹⁾.

Tabla 1. Representatividad de las notificaciones de sospechas de RAM procedentes de farmacéuticos comunitarios respecto al número total de notificaciones recibidas y validadas por el CAFV.

Año	Nº Total de Notificaciones al CAFV	Nº Notificaciones Extrahospitalarias	Nº Notificaciones Farmacéutico Comunitario	Representatividad de notificaciones del Farmacéutico comunitario vs total de notificaciones	Representatividad de notificaciones del Farmacéutico comunitario vs Notificaciones Extrahospitalarias
2014	2894	541	191	6,60 %	35,30 %
2015	3131	554	192	6,13 %	34,66 %
2016	3102	422	114	3,68 %	27,01 %
2017	3223	466	128	3,97 %	27,47 %
2018	5469	344	110	2,01 %	31,98 %
2019	4205	119	110	2,62 %	92,44 %
2020	3293	118	43	1,31 %	36,44 %
2021	8281	1088	105	1,27 %	9,65 %
2022	4260	279	39	0,92 %	13,98 %
2023	ND	ND	43	-	-

ND: Datos no disponibles

La representatividad más alta de notificaciones realizadas por los farmacéuticos comunitarios al CAFV ha sido en los años 2014 (6,60 %) y 2015 (6,13 %), mientras que está representatividad ha ido descendiendo hasta situarse por debajo del 1 % en el año 2022 (0,92 %).

En relación al sexo de los pacientes en los que se ha detectado las sospechas de RAM, se observa que un 32,04 % (726 casos) han sido detectadas en hombres, un 66,86 % (1515 casos) han sido detectadas en mujeres y un 1,10 % (25 casos) no ha sido indicado el sexo al ser desconocido. En cuanto a la edad de los pacientes, se observa que el grupo de edad que con mayor frecuencia da lugar a notificaciones de sospechas de RAM es el de adultos con un 56,44 % (1279 casos), seguido por el de mayores de 65 años con un 35,30 % (800 casos), mientras que el grupo de edad de menor frecuencia han sido los adolescentes con un 1,28 % (29 casos) de las notificaciones (Tabla 2).

Tabla 2. Número de notificaciones de sospechas de RAM procedentes de farmacéuticos comunitarios por grupos de edad.

Grupo de edad	Nº Notificaciones Farmacéutico Comunitario	Representatividad de notificaciones del Farmacéutico comunitario vs total de notificaciones
Niños	71	3,13 %
Adolescentes	29	1,28 %
Adultos	1279	56,44 %
Ancianos	800	35,30 %
Desconocido	87	3,84 %

Basándonos en el criterio de gravedad de las sospechas de RAM, que viene definido por el RD577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (8), el 81,23 % (1840 casos) de las notificaciones se han considerado “No graves”, mientras que el 18,77 % (426 casos) han sido considerados “Graves”.

Las sospechas de RAM más frecuentes según los órganos y sistemas afectados han correspondido a los trastornos gastrointestinales (929 casos), seguidos por los trastornos en el lugar de administración (754 casos) y del sistema nervioso (715 casos) (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos de sospechas de RAM procedentes de farmacéuticos comunitarios notificadas al CAFV por órganos y sistemas afectados.

Tipo de RAM	Nº Notificaciones Farmacéutico Comunitario	Representatividad de notificaciones del Farmacéutico comunitario vs total de notificaciones
Trastornos gastrointestinales	929	22,23 %
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	754	18,04 %
Trastornos del sistema nervioso	715	17,11 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	596	14,26 %
Trastornos psiquiátricos	319	7,63 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	261	6,25 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	202	4,83 %
Trastornos vasculares	154	3,69 %
Trastornos oculares	146	3,49 %
Trastornos cardiacos	103	2,46 %

Finalmente, el grupo de fármacos implicados con mayor frecuencia en las sospechas de RAM notificadas al CAFV procedentes de farmacéuticos comunitarios han sido los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (C09), antibacterianos (J01), agentes modificadores de lípidos (C10) y analgésicos (N02) (Tabla 4).

Tabla 4. Principales grupos farmacológicos relacionados con las sospechas de RAM notificadas al CAFV procedentes de farmacéuticos comunitarios.

Grupo Terapéutico	Nº Notificaciones Farmacéutico Comunitario	Representatividad de notificaciones del Farmacéutico comunitario vs total de notificaciones
C09 - Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	176	12,59 %
J01 - Antibacterianos para uso sistémico	166	11,87 %
C10 - Agentes modificadores de los lípidos	159	11,37 %
N02 - Analgésicos	159	11,37 %
J07 - Vacunas	154	11,02 %
N06 - Psicoanalépticos	143	10,23 %
A02 - Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	138	9,87 %
M01 - Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	127	9,08 %
A10 - Fármacos usados en diabetes	89	6,37 %
N05 - Pscicolépticos	87	6,22 %

Discusión

Nuestro estudio demuestra que las notificaciones de sospechas de RAM realizadas por farmacéuticos comunitarios durante los últimos 20 años (2003-2023) han supuesto el 8,30 % del total de notificaciones efectuadas por los profesionales sanitarios, según los datos proporcionados por el CAFV. Este dato muestra que el grado de participación de la farmacia comunitaria en el sistema de notificación espontánea de sospecha de RAM en Andalucía no es elevado, sobre todo si se compara con los porcentajes alcanzados por los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos y enfermeros) hospitalarios (54,29±11,30 %) ⁽¹⁹⁾. Se han identificado ciertas actitudes en los farmacéuticos comunitarios que podrían justificar el bajo grado de notificación de sospechas de RAM al CAFV. Estas actitudes incluyen la complacencia, entendida como la creencia de que todos los fármacos comercializados son totalmente eficaces y seguros, la ignorancia o desconocimiento en la identificación de RAM y la infravaloración de la gravedad de las RAM en el transcurso de la dispensación de los medicamentos ⁽²⁰⁻²²⁾. La integración de la notificación de sospechas de RAM como actividad asistencial de la farmacia comunitaria y la mejora en el acceso a las actividades de farmacovigilancia podrían ser esenciales para aumentar la contribución del farmacéutico comunitario al sistema de farmacovigilancia, sobre todo, teniendo en cuenta que la mayoría de los medicamentos son dispensados en las farmacias comunitarias y que el farmacéutico comunitario, debido a su formación y proximidad, está en una posición privilegiada ^(2,23,24).

La tasa de notificación de sospecha de RAM al CAFV en los últimos 20 años es significativamente mayor en mujeres que en hombres (1515 casos vs 726 casos, respectivamente), lo cual sugiere la existencia de diferencias de género en la aparición de RAM⁽²⁵⁾. No obstante, en este estudio no se han podido identificar las causas o factores que determinan estas diferencias entre géneros. Por otro lado, más de la mitad de las sospechas de RAM notificadas al CAFV procedentes de farmacéuticos comunitarios han sido registradas en personas con edad comprendida entre los 18-65 años (Adultos), superando a las registradas en personas mayores de 65 años. Estos resultados contrastan con la mayor prevalencia de RAM en personas ancianas descrita previamente⁽²⁶⁻²⁸⁾. Esta mayor prevalencia de RAM en personas mayores de 65 años está asociada a diversos factores como cambios fisiológicos propios del envejecimiento, que afectan al comportamiento farmacodinámico y farmacocinético de los medicamentos, la polifarmacia y/o la falta de adherencia al tratamiento farmacológico como consecuencia de su complejidad y de la existencia de factores funcionales y sociales que afectan a los ancianos. La revisión del tratamiento farmacológico por parte del farmacéutico comunitario podría ser una intervención viable para reducir las tasas de notificación de sospecha de RAM tanto en personas adultas como mayores de 65 años, y de esta forma mejorar la adherencia a la medicación y la calidad de vida de los pacientes⁽²⁹⁻³¹⁾. Especialmente deben ser revisados y controlados aquellos medicamentos de nueva comercialización, ya que, son los que menor evidencias de seguridad presentan en la población en general.

Aunque la mayoría de las sospechas de RAM notificadas al CAFV incluidas en nuestro estudio son consideradas como “no graves”⁽⁸⁾, la labor de los farmacéuticos comunitarios en la detección de las sospechas de RAM es esencial para poder notificarlas y, cuando sea posible, evitarlas utilizando protocolos específicos de seguimiento farmacoterapéutico⁽²⁴⁾. La farmacovigilancia, entendida como una actividad de salud pública, debe estar dirigida a evaluar y mejorar los resultados de los tratamientos farmacológicos para garantizar la seguridad de los medicamentos después de su comercialización, siendo fundamental en el inicio del proceso de seguimiento farmacoterapéutico⁽³²⁾. El diseño e incorporación de programas específicos de farmacovigilancia en todos los ámbitos de la salud pública puede ser de gran importancia para reducir las notificaciones de sospechas de RAM procedentes de los profesionales sanitarios y los ciudadanos, con especial interés en la farmacia comunitaria, dónde la dispensación de medicamentos publicitarios, la mayoría de los cuales no necesitan prescripción médica para su dispensación y en los que la automedicación por parte del paciente es elevada, juega un papel importante en la aparición de RAM^(33,34). Así, el farmacéutico comunitario podría mejorar el uso racional de medicamentos y los resultados de salud de los pacientes al revisar la medicación y realizar un seguimiento farmacoterapéutico en aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir reacciones adversas^(24,35).

Los principales grupos terapéuticos implicados en la detección de sospechas de RAM notificadas al CAFV procedentes de farmacéuticos comunitarios han sido los fármacos antihipertensivos útiles en la terapia cardiovascular, los antibacterianos, los agentes modificadores de lípidos y los analgésicos. Estos resultados están en concordancia con los grupos farmacológicos descritos en estudios previos^(16,36,37). Entre los principales trastornos o síndromes relacionados con las sospechas de RAM notificadas destacan los trastornos gastrointestinales, las alteraciones en el lugar de administración y los trastornos del sistema nervioso. Se ha descrito que la hepatotoxicidad, como trastorno gastrointestinal, es el efecto adverso más frecuente de notificación de RAM, que puede llevar a la interrupción del tratamiento e incluso a la retirada del medicamento del mercado^(38,39). Sin embargo, en nuestro estudio no hemos analizado la atribución de causalidad entre el efecto adverso sufrido y los trastornos o alteraciones descritas.

Conclusión

Es necesario mejorar el acceso de la farmacia comunitaria a las actividades de farmacovigilancia, ya que la mayoría de los medicamentos se dispensan en las farmacias y los farmacéuticos comunitarios, por su formación y proximidad, se encuentran bien posicionados para participar activamente en la red de farmacovigilancia. Estrategias como el diseño de programas específicos de farmacovigilancia y la promoción de iniciativas para un control más riguroso de los medicamentos dispensados, así como el aumento en el uso del sistema de notificación espontánea de sospechas de RAM desde las farmacias

comunitarias, podrían ser útiles para reducir la prevalencia de dichas RAM y aumentar su notificación por parte de los farmacéuticos comunitarios. El futuro de la farmacovigilancia y la notificación de sospechas de reacciones adversas dependen de una mayor implicación de los pacientes, profesionales sanitarios y empresas farmacéuticas, así como del uso de nuevas tecnologías. Esto garantizaría la seguridad de los medicamentos utilizados por la población después de su comercialización.

Bibliografía

1. Jimeno FJ, Salgueiro E, González V, Manso G. Relevancia clínica de las notificaciones de reacciones adversas de atención primaria recibidas en el centro de farmacovigilancia de Asturias. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2010;36(2):63-8. doi: 10.1016/j.semerg.2009.12.001.
2. Lorenzo Veiga B, Marcos González L, Acuña Ferradanes A, Mera Gallego R, Vérez Coteló N, Andrés Iglesias JC, Fornos Pérez JA, Andrés Rodríguez NF, Grupo Berbés de Investigación y Docencia en AF. Farmacovigilancia en farmacia comunitaria de medicamentos recientemente comercializados. *Pharm Care Esp*. 2015;17(3):360-75.
3. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178-84. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
4. Parody Rúa E, Segu Tolosa J. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2005;35(9):472-7. doi: 10.1157/13075471.
5. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91.
6. Schiavo G, Forgerini M, Lucchetta RC, Silva GO, Mastroianni PDC. Cost of adverse drug events related to potentially inappropriate medication use: A systematic review. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2022;62(5):1463-76.e14. doi: 10.1016/j.japh.2022.04.008.
7. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2010.
8. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE. 2013;(179):55066-92. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>
9. Portal de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.notificaram.es/Pages/seleccion-Formulario.aspx#no-back-button>
10. Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoá E, Fernández-Antón E, Quiroga-González L, Montero Corominas D. Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain-differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(8):1175-81. doi: 10.1007/s00228-020-02894-0.
11. Radecka A, Loughlin L, Foy M, de Ferraz Guimaraes MV, Sarinic VM, Di Giusti MD, et al. Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action. *Drug Saf*. 2018;41(12):1285-302. doi: 10.1007/s40264-018-0708-5.
12. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (2ª ed.). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>
13. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. BOE. 2003;(280):41442-58. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2003/BOE-A-2003-21340-consolidado.pdf>
14. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE. 2006;(178):28122-65. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>

15. Lozano Fernández R, Vera Sánchez E, Lozano Estevan MDC, Madurga Sanz M, Serna Núñez A. Conocimiento y actitud sobre prácticas en Farmacovigilancia de los profesionales farmacéuticos de farmacia comunitaria y farmacia hospitalaria en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94.
16. Barris Blundell D, Sabio Sánchez B, Sánchez Gómez R, Benítez Pacheco G, Compañía Ariza MI, Navarro E. Resultados del servicio de farmacovigilancia en una farmacia comunitaria. *Farm Comunitarios*. 2020;12(4):30-6.
17. Oñatibia-Astibia A, Aizpurua-Arruti X, Malet-Larrea A, Gastelurrutia MA, Goyenechea E. El papel del farmacéutico comunitario en la detección y disminución de los errores de medicación: revisión sistemática exploratoria. *Ars Pharm*. 2021;62(1):15-39. doi: 10.30827/ars.v62i1.15901.
18. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union-Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2007. Disponible en: https://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A_2007-04.pdf
19. Resumen de actividades por años del Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Disponible en: <https://www.cafv.es/centro-andaluz-de-farmacovigilancia/actividades/resumen-de-actividades-por-anos/>
20. Acuña A, González D, Castillo A, Fornos JA, Andrés JC, Andrés NF. Metodología para evaluar las actitudes y aptitudes sobre farmacovigilancia en los farmacéuticos comunitarios. Aplicación en la provincia de Pontevedra. *Pharm Care Esp*. 2012;14(3):110-21.
21. Suyagh M, Farah D, Abu Farha R. Pharmacist's knowledge, practice and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Saudi Pharm J*. 2015;23(2):147-53. doi: 10.1016/j.jsps.2014.07.001.
22. García-Abeijon P, Costa C, Taracido M, Herdeiro MT, Torre C, Figueiras A. Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. *Drug Saf*. 2023;46(7):625-36. doi: 10.1007/s40264-023-01302-7.
23. Tena T, Rivera A, Beas AI, Alonso C, Bravo E, Rodríguez R. Farmacovigilancia: ¿y si notificamos?. *Farm Comunitarios*. 2014;6(2):48-52. doi: 10.5672/FC.2173-9218.(2014/Vol6).002.07.
24. Fernandez-Llimos F, Desselle S, Stewart D, Garcia-Cardenas V, Babar ZU, Bond C, et al. Improving the quality of publications in and advancing the paradigms of clinical and social pharmacy practice research: the Granada Statements. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(2):285-92. doi: 10.1007/s11096-023-01550-8.
25. Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-Gender Variable: Methodological Recommendations for Increasing Scientific Value of Clinical Studies. *Cells*. 2019;8(5):476. doi: 10.3390/cells8050476.
26. Yermukhanova L, Kimatova K, Nazarbayeva R, Dostanova Z, Aimbetova G. A Nonsystematic Review of the Features of Pharmacotherapy in the Elderly at the Stage of Taking Medications. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(4):391-8. doi: 10.1002/jcph.2399.
27. Salom-Garrigues C, Aragonès E, Giralt M, Campabadal Prats C, Bejarano-Romero F, Canadell L. Evaluation of a pharmacist-led intervention to reduce drug-related problems in patients included in a home healthcare program: study protocol for a pragmatic randomized clinical trial. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):57. doi: 10.1186/s12877-023-03824-8.
28. Ude-Okeleke RC, Aslanpour Z, Dhillon S, Umaru N. Medicines related problems (MRPs) originating in primary care settings in older adults: A systematic review. *J Pharm Pract*. 2023;36(2):357-69. doi:10.1177/08971900211023638.
29. Yaacob NLC, Loganathan M, Hisham NA, et al. The impact of pharmacist medication reviews on geriatric patients: A scoping review. *Korean J Fam Med*. 2024 Apr 5. doi:10.4082/kjfm.23.0220.
30. Cole JA, Gonçalves-Bradley DC, Alqahtani M, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10). doi:10.1002/14651858.CD008165.pub5.
31. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9). doi:10.1002/14651858.CD008165.pub4.

- 32.** Phougat P, Beniwal M, Kapoor G, Aggarwal N, Kumari A, Sharma R, et al. Role and responsibilities of various stakeholders in pharmacovigilance (PV). *Curr Drug Saf.* 2024 Feb 2. doi:10.2174/0115748863277574240125045459.
- 33.** Layton D, Sinclair HK, Bond CM, Hannaford PC, Shakir SA. Pharmacovigilance of over-the-counter products based in community pharmacy: Methodological issues from pilot work conducted in Hampshire and Grampian, UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(6):503-13. doi:10.1002/pds.734.
- 34.** Indermitte J, Reber D, Beutler M, Bruppacher R, Hersberger KE. Prevalence and patient awareness of selected potential drug interactions with self-medication. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):149-59. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00809.x.
- 35.** González-Hernández G, Krallinger M, Muñoz M, Rodríguez-Esteban R, Uzuner Ö, Hirschman L. Challenges and opportunities for mining adverse drug reactions: Perspectives from pharma, regulatory agencies, healthcare providers and consumers. *Database (Oxford).* 2022;2022. doi:10.1093/database/baac071.
- 36.** Arancón-Monge JM, de Castro-Cuenca A, Serrano-Vázquez Á, Campos-Díaz L, Rodríguez Barrientos R, Del Cura-González I, et al. Efectos del cambio de apariencia de medicamentos en seguridad y adherencia en pacientes crónicos mayores de 65 años en atención primaria: Estudio CAMBIMED. *Aten Primaria.* 2020;52(2):77-85. doi:10.1016/j.aprim.2019.06.001.
- 37.** Montané E, Santesmases J. Characteristics of drug safety alerts issued by the Spanish Medicines Agency. *Front Pharmacol.* 2023;14:1090707. doi:10.3389/fphar.2023.1090707.
- 38.** Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: A systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. doi:10.1186/s12916-016-0553-2.
- 39.** Craveiro NS, Lopes BS, Tomás L, Almeida SF. Drug withdrawal due to safety: A review of the data supporting withdrawal decision. *Curr Drug Saf.* 2020;15(1):4-12. doi:10.2174/1574886314666191004092520.