



Perspectivas de la farmacovigilancia veterinaria en Colombia y el mundo: una revisión estructurada

Perspectives of veterinary pharmacovigilance in Colombia and the world: a structured review.

Autores

Edwin Jair Osorio Bedoya *

Magister en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.

Especialista en pedagogía.

Químico farmacéutico.

Instructor del Centro de Servicios de Salud, Regional Antioquia SENA.

Medellín - Colombia

eosoriob@misena.edu.co

Vanessa Rodríguez Montoya

Tecnóloga en Regencia de Farmacia.

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.

Universidad de Antioquia.

Medellín - Colombia.

vanessa.rodriguez@udea.edu.co

*Autor de correspondencia



RESUMEN

En Colombia el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), define la farmacovigilancia veterinaria como “el conjunto de actividades de identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de medicamentos y biológicos veterinarios una vez comercializados, e incluye un proceso continuo de registro y evaluación de eventos adversos”. El programa nacional de farmacovigilancia fue creado en el 2017, mientras que en la Unión Europea y en Estados Unidos, estos programas llevan alrededor de 30 años. El objetivo de esta revisión fue identificar los aportes encontrados en la literatura acerca de la farmacovigilancia veterinaria y consolidar la información de eventos adversos publicados hasta el momento, de modo que se genere información importante que contribuya a mejorar la farmacovigilancia veterinaria en el país. Para esto, se realizó una revisión estructurada en Embase, PubMed, Scielo, Liliacs, Redalyc y Google Scholar, buscando términos como “veterinary medicine”, “adverse drug reaction” y “pharmacovigilance”. Se incluyeron un total de 51 artículos en inglés y español, con acceso a texto completo y publicados entre el 2000 y el 2020. Se identificaron publicaciones de farmacovigilancia veterinaria, que demuestran que es un campo con grandes perspectivas y retos, y que requiere de la implementación, mantenimiento y fortalecimiento de los programas de farmacovigilancia veterinaria en Colombia y el mundo. Además, se debe seguir trabajando en la generación de mayor evidencia para la toma de las mejores decisiones en cuanto al uso y seguridad de estos medicamentos.

Palabras Clave: Farmacovigilancia veterinaria, medicina veterinaria, reacciones adversas, residuos de medicamentos, ambiente.

ABSTRACT

The Colombian Agricultural Institute defines veterinary pharmacovigilance as “the set of activities for the identification, evaluation and prevention of the risks of using veterinary drugs and biologics once they are marketed, and includes a continuous process of recording and evaluation of adverse events”. The national pharmacovigilance program was created in 2017, while in the European Union and the United States, these programs have been around 30 years. The aim of this review was to identify the contributions found in the literature about veterinary pharmacovigilance and join the information on adverse events published to date, so that important information generated that contributes to improve veterinary pharmacovigilance in Colombia. Therefore, a structured review was carried out in Embase, PubMed, Scielo, Liliacs, Redalyc and Google Scholar, searching for terms such as “veterinary medicine”, “adverse drug reaction” and “pharmacovigilance”. 51 articles in English and Spanish were included, with full text access and published between 2000 and 2020. Veterinary pharmacovigilance publications were identified, which show that it is a field with great prospects and challenges, and it requires the implementation, maintenance and strengthening of veterinary pharmacovigilance programs in Colombia and the world. In addition, it is necessary to continue researching to generate more evidence to make the best decisions regarding the use and safety of these drugs.

Keywords: Veterinary pharmacovigilance, veterinary medicine, adverse drug reactions, drug residues, environment.



INTRODUCCIÓN

La OMS definió en el 2004 la farmacovigilancia como: “La ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos” (1-2). Esta definición, aplica totalmente para los animales; por lo tanto, la farmacovigilancia veterinaria se debe encargar de monitorear la seguridad y efectividad de medicamentos veterinarios usados para prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en animales.

Los medicamentos veterinarios son sometidos a investigaciones en determinados animales, pero se utilizan en una gran cantidad de especies, lo que hace que haya que extrapolar de especie a especie los posibles efectos adversos (1). En este sentido, se requiere que la industria farmacéutica veterinaria provea evidencia sólida sobre la seguridad y efectividad de estos medicamentos en diferentes especies y en humanos antes de lanzarlos al mercado.

Por su parte, los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) también son comunes en animales, de los cuales muchos son prevenibles, como: Errores de prescripción, forma farmacéutica inadecuada, duplicidad terapéutica, vía de administración y forma de administración inadecuada. Igualmente, hay otros PRM que no son prevenibles, ya que dependen de la variabilidad farmacoterapéutica o son efectos no conocidos. Estos problemas son conocidos como resultados negativos a la medicación (RNM), que se dividen en ineffectividad y problemas inseguridad. Estos últimos son las reacciones adversas a medicamento (RAM).

En el ámbito internacional existe un organismo conformado por Japón, Estados Unidos y la Unión Europea: “International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products” (VICH), que tiene como objetivo principal, armonizar

el desarrollo y aprobación de medicamentos veterinarios, que cumplan con características de calidad, que sean seguros y efectivos. Además, se encarga de desarrollar guías internacionales para el registro de medicamentos veterinarios (3).

En Colombia, a través de la Resolución 10204 de 2017 se establece el Sistema Nacional de Farmacovigilancia para medicamentos y biológicos de uso veterinario (4). Esta resolución define la farmacovigilancia veterinaria como “el conjunto de actividades de identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de medicamentos y biológicos veterinarios comercializados, e incluye un proceso continuo de registro y evaluación de eventos adversos por parte de la industria farmacéutica veterinaria, como resultado de los reportes de eventos adversos” (4).

Además, se establece que así mismo como ocurre en humanos, la sub-notificación de los eventos adversos constituye una amenaza para el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia Veterinaria, debido a la falta de información por parte de cuidadores, distribuidores y hasta los laboratorios fabricantes. Por esto, el objetivo de esta revisión fue identificar aportes en la literatura que permitan evidenciar la evolución de la farmacovigilancia veterinaria y consolidar la información de eventos adversos publicados hasta el momento en Colombia y el mundo.

METODOLOGÍA

Se utilizaron las bases de datos: Embase, PubMed, Scielo, Liliacs, Redalyc y Google Scholar, para realizar una revisión estructurada. La estrategia de búsqueda utilizada incluyó los siguientes términos: (veterinary AND adverse drug reaction), (adverse drugs reactions OR pharmacovigilance AND veterinary medicine), (Farmacovigilancia AND veterinaria) y (“farmacovigilancia veterinaria” OR “veterinary pharmacovigilance”).

Los criterios de inclusión fueron: en primer lugar, artículos que estuvieran relacionados directamente



con el objetivo de la revisión. En segundo lugar, que estuvieran en idiomas inglés o español. En tercer lugar, que tuvieran acceso al texto completo y publicados entre los años 2000 y el 2020. En cuarto lugar, se verificó que los términos usados en la estrategia de búsqueda se encontraran en el resumen o en el título. Además, se incluyeron referencias relacionadas que se consideraron relevantes para el tema de la revisión.

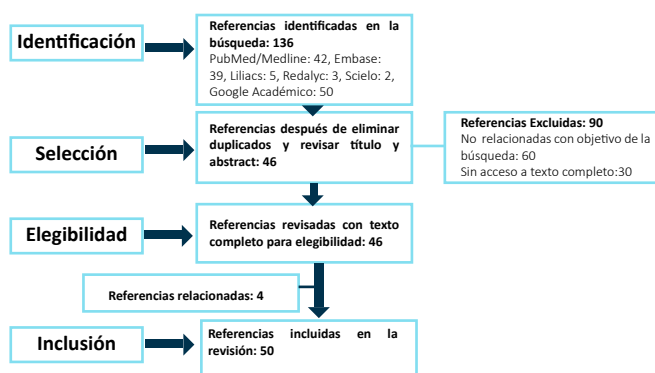
Los artículos fueron organizados en cinco grupos según sus características:

- Reportes de medicamentos y descripción de reacciones adversas
- Los residuos de medicamentos veterinarios y su impacto ambiental.
- Implementación de programas de farmacovigilancia veterinaria.
- El rol del médico veterinario.
- El papel del farmacéutico en la farmacovigilancia veterinaria.

RESULTADOS

Se identificaron 136 referencias; de las cuales se descartaron 90 (60 no relacionadas con el tema y 30 sin acceso a texto completo). 46 referencias cumplieron los criterios de elegibilidad, también se identificaron 4 referencias relacionadas. En total 50 referencias fueron seleccionadas para este estudio.

Figura 1. Flujo de la búsqueda, identificación y selección de artículos incluidos en la revisión.



Fuente: Elaboración propia.

Los artículos fueron recopilados así: Dieciséis artículos relacionados con descripción de casos y sospechas de eventos adversos, atribuidos a medicamentos y otros productos biológicos de uso veterinario. Once relacionados con residuos de medicamentos veterinarios, su impacto ambiental, efectos adversos para la salud humana y resistencia bacteriana. Diecinueve artículos estaban relacionados con la descripción de programas de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios.

Reportes de medicamentos y descripción de reacciones adversas

Luego de que son autorizados para la venta, los medicamentos veterinarios deben someterse a evaluaciones que garanticen que van a presentar más beneficios que riesgos. Esta tarea se cumple a través de la farmacovigilancia veterinaria (5). La evaluación del cumplimiento de la seguridad, efectividad y calidad se realiza con actividades dirigidas a detectar y estudiar los eventos adversos en animales, y en todo el personal en contacto con el animal o el medicamento, como veterinarios, cuidadores, dueños de mascotas, enfermeros, farmacéuticos y consumidores finales. A pesar de esto, se evidencia un bajo reporte (6). También, se debe entender los mecanismos por los cuales un medicamento produce un evento adverso, los más mencionados fueron:

- Efectos tóxicos: Considerados con frecuencia como “reacciones esperadas”, son mencionadas en la etiqueta del medicamento. Sin embargo, en ocasiones se pueden presentar efectos tóxicos inesperados, cuya identificación es más compleja (7).
- Reacciones alérgicas o idiosincráticas, en las cuales el individuo presenta una respuesta exagerada al fármaco que viene determinada por factores genéticos (8).
- Las interacciones, que pueden ser medicamento-medicamento, donde un fármaco afecta el metabolismo del otro, o medicamento-enfermedad en las que el medicamento provoca exacerbación de los síntomas propios de la enfermedad (8-9).



- Inefectividad terapéutica, a menudo asociada con la resistencia antimicrobiana (10).

Además, se debe considerar los medios de exposición a medicamentos veterinarios, ya que algunas de las reacciones adversas son producidas en humanos y el medio ambiente:

- Exposición directa, donde se administra un medicamento a un animal y este mismo presenta un evento adverso.
- Exposición indirecta, que ocurre principalmente cuando a los animales de consumo como son ganado, cerdos, caballos, aves de corral, peces y abejas le es administrado un fármaco que puede permanecer largos periodos en la sangre, el músculo, huevos, leche o miel; o bien que pase la barrera placentaria (11). Luego, el animal es sacrificado incumpliendo con los periodos de retiro del medicamento y sus productos son comercializados, lo que ocasiona que el fármaco o sus metabolitos permanezcan en el alimento y sean consumidos por otros animales o humanos (12). También puede ocurrir que la excreción de un medicamento sea por orina o heces y este se deposite en el medio ambiente lo que ocasiona que se filtren metabolitos al agua o las plantas exponiendo así a otras especies a dicho fármaco (13). Todo lo mencionado puede conllevar a una prolongación de periodos de hospitalización o desarrollo de patologías de mayor gravedad, lo que se traduce en pérdidas económicas tratándose de animales de consumo; sobrecostos para el sistema de salud y, por supuesto, afectaciones a la salud humana (6).

Los antimicrobianos fueron los medicamentos más reportados, seguidos por vacunas, esteroides y hormonas y AINE. También, se hallaron reportes por sedantes e hipnóticos, terapias alternativas, beta-agonistas, insecticidas y vitaminas. La cantidad de reportes por medicamento se describen en la tabla 1 y los reportes de reacciones adversas detallados en la tabla 2.

Tabla 1. Reportes de eventos adversos por grupo farmacológico y medicamento.

Reportes de eventos adversos por grupo farmacológico y medicamento		
Grupo farmacológico	Medicamento	Cantidad
Antiparasitarios	Ivermectina	226
	Levamisol	12
	Praziquantel	3
	Pamoato de pirantel	3
Antibacterianos	Amoxicilina	44
	Oxitetraciclina	28
	Diminazina	27
Medicamentos Biológicos	Vacunas	62
Antiinflamatorios	Meloxicam	13
	Diclofenaco	10
	Ketoprofeno	9
	Carprofeno	7
	Piroxicam	2
Esteroides y hormonas	Somatotropina	4209
	Trilostano	59
	Prednisonolona	13
	Cortisona	2
Sedantes e hipnóticos	Acepromazina	33
Suplementos	Vitaminas	20
	Tacalcitol	14
	Calcipotriol	9
Antineoplásicos	Vincristina	2
Alternativos	Cannabidiol	1
Insecticidas	Cipermetrina	12

Fuente: Elaboración propia.



Tabla 2. Reacciones adversas presentadas por especie, medicamento y análisis de causalidad.

Autor	Animal/ Especie	Cantidad	Medicamento	RAM/Síntomas	Análisis de causalidad
Simpson A. et al. (9)	Perro	1	Cannabidiol en aceite de cáñamo	Anorexia, diarrea, letargo, ulceración cutánea, eritemas en lengua y labios. Síndrome de Steven-Jhonson.	Algoritmo de ABON: Probable
Mouiche M. et al. (25)	Vacas	4	Levamisol, Ivermectina Oxitetraciclina, Doxiciclina, Cipermetrina, Amoxicilina Vacunas AINEs Acepromacina Cortisona Vitaminas	Alteraciones cutáneas, desórdenes gastrointestinales, neurológicos y sistémicos.	Algoritmo de ABON
	Cabras	4			
	Perros	53			
	Gatos	2			
	Caballos	2			
	Cerdos	26			
	Aves de corral	29			
Buronfosse-Roque F. et al (28)	Perros	29	Ivermectina	Parestesia, parálisis, ataxia, coma, muerte	No describe
Mellor P.J. et al (19)	Gatos	2	Tacalcitol	Lesiones cutáneas, úlceras digitales y perianales, letargo, debilidad, anemia, hemoglobinuria, trombocitopenia. Dx: Dermatitis neutrofílica.	No describe
	Perros	1	Carprofeno		
Hutchinson T. et al (22)	Buitre	1	Diclofenaco	Intoxicación aguda y muerte	No describe
Iragüen D. (5)	Gatos	34	Amoxicilina	Desórdenes gastrointestinales, anafilaxia. Ataxia, depresión, midriasis.	No describe
	Perros	115	Vacunas		
			Ivermectina		
			Vitaminas		
			Acepromazina		
Ketoprofeno, Carprofeno					
Rochel D. et al (18)	Perros	59	Trilostano	Diabetes, erupción cutánea, trastornos digestivos, insuficiencia renal y suprarrenal, nerviosismo, muerte súbita.	No describe
Naidoo V., Sykes R. (23)	Perros	56	Vacunas	No describe	Clasificación: Cierto, Probable, Posible, Desconocido
	Gatos	27			
	Vacas	18			
	Caballos	8			
	Ovejas	4			
	Aves de corral	3			
	Humanos	1			
Bataller N., Keller W.C. (10)	Vacas	4209	Somatotropina/ Lincomicina	Mastitis, disnea, reacción en sitio de aplicación, pérdida de peso, edema de ubre, edema pulmonar, muerte.	Algoritmo modificado de: The FDA Center For Veterinary Medicine (CVM)
	Cerdos	319	Hierro/ Ivermectina/ Tiamulina	Muerte, disnea, convulsiones, ineffectividad.	
	Ovejas	198	Levamisol/ Ivermectina	Muerte, ataxia /Inefectividad/	
	Cabras	51	Tilmicosina/ Ivermectina	Muerte	
	Aves de corral	52	Monesina	Muerte	
Jordan T. et al. (17)	Gatos	12	Prednisolona, Triamcinolona, Metilprednisolona, Dexametasona	Lesiones cutáneas, alopecia, eritema, úlceras, prurito, letargo, fiebre. (Exacerbación de pénfigo foliáceo felino)	Cuestionario de variables diseñado para el estudio
Merola V. et al. (26)	Perros	172	Ivermectina	Toxicosis: Midriasis, letargo, ataxia, convulsiones, coma	Categorización: Posible, dudosa
Ogada DL. et al. (21)	Buitres	>1000	Diclofenaco	Intoxicación aguda y muerte	No describe
Combes RD. (20)	Caballos, humanos	68	Fenilbutazona	Úlceras, nefrotoxicidad, hematotoxicidad	No describe
Wang X. et al.	Ratas y humanos	NR	Fipronil	Ratas: Lesiones en tiroides, hígado y riñón. Humanos: Alteraciones en la fertilidad, vómitos, convulsiones.	No describe
Baynes RE. et al. (14)	Humanos	NR	Zilpaterol, Ractopamina	Temblor, palpitaciones, dolor muscular, mareo, náusea, fiebre.	No describe

Fuente: Elaboración propia.



Insecticidas

Fipropionil (FIP) y Cipermetrina son dos insecticidas usados por su amplio espectro para proteger cultivos de granos de los daños de insectos. El FIP también es usado como medicamento veterinario en perros y gatos. Ambos actúan causando parálisis impidiendo que el insecto pueda alimentarse provocando su muerte por inanición (14). Los efectos adversos más comunes son desórdenes neurológicos y sistémicos, daño hepático y celular e inhibición de la síntesis de testosterona en humanos afectando la fertilidad. Las especies más afectadas fueron peces y ganado. Además, estos insecticidas pueden acumularse en suelos y fuentes de agua ocasionando graves daños ambientales (14).

Beta-agonistas

Los beta-agonistas son medicamentos que simulan la acción de la adrenalina por lo que son utilizados como promotores del crecimiento. Los receptores B2 en miocitos reducen la degradación de proteínas aumentando la masa muscular, y en adipocitos promueven la lipólisis disminuyendo el almacenamiento de grasa. Estos receptores también están presentes en el músculo liso pulmonar y vascular, lo que potencia la toxicidad de ingerir carne contaminada con estos residuos. Los síntomas reportados por el consumo de carne contaminada con beta-agonistas fueron: temblor, palpitations, dolor muscular, mareo, náusea, fiebre. Los beta-agonistas Ractopamina y Zilpaterol son autorizados por la FDA para ser usados en vacas. Zilpaterol fue retirado del mercado en 2013 pensando en el bienestar animal (11).

Cannabinoides

Los cannabinoides se utilizan desde hace poco tiempo en la práctica clínica y aunque no se han reportado reacciones adversas graves, se encontró un caso de un labrador retriever medicado con Cannabidiol (CBD) en aceite de cáñamo como tratamiento para la ansiedad que cinco días después

presentó anorexia, diarrea, letargo, ulceración cutánea, eritemas en lengua y desprendimiento de todos los metacarpianos y metatarso. Se diagnosticó Síndrome de Stevens-Johnson una afección de la piel producto de una reacción a medicamentos (9).

Sedantes e hipnóticos

La Acepromacina es un sedante que produce efectos relajantes a nivel central bloqueando receptores dopaminérgicos y alfa-adrenérgicos produciendo vasodilatación e hipotensión sistémica. Es un medicamento ampliamente utilizado en la práctica clínica en Colombia (15). Fueron reportados, dos casos de ineficacia. Adicionalmente, se menciona una mayor eficacia terapéutica en perros y gatos; sobre todo en perros de razas braquicéfalas (bulldog, boxer), quienes presentan un efecto hipotensor más marcado, un factor a considerar antes de administrar este medicamento (8).

Vitaminas

Fueron reportadas reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia por Vitamina K en gatos y perros (8). La vitamina E inyectable también fue reportada con síntomas como aborto, letargo, y muerte en vacas y otro tipo de ganado. Como medida correctiva se añadieron contraindicaciones a la etiqueta de la vitamina (10).

También, se reportaron síntomas parecidos en 20 perros debido a la ingestión accidental de Calcipotriol y Tacalcitol, dos cremas antipsoriáticas de uso humano. La estructura de estos medicamentos es análoga a la vitamina D, por lo que su ingestión provoca hipervitaminosis D con síntomas como vómitos, diarrea, hemorragias, temblores, daño renal y hepático y arritmias; estas intoxicaciones pueden ser letales si no se actúa rápidamente. Los más afectados fueron los cachorros debido a su curiosidad por ingerir o morder aquello que no conocen o les parece divertido (16).

Esteroides y hormonas



Medicamentos como Prednisolona, Cortisona, Estradiol y Progesterona se reportaron con poca frecuencia. También, se encontró que Triamcinolona, Metilprednisolona y Dexametasona son usados como tratamiento para el pénfigo foliáceo felino, ya que son relativamente seguros, y en caso de aparecer reacciones adversas, estas se deben a una exacerbación de la enfermedad (17).

Otro medicamento mencionado fue el Trilostano, un esteroide empleado en el tratamiento del hipoadrenocorticismio en perros. Se reportaron síntomas como diabetes, trastornos digestivos, insuficiencia adrenal, nerviosismo y rash. Aunque las reacciones adversas son raras, estas son irreversibles por lo que se debe poner especial atención a los parámetros bioquímicos que determinan la presencia de un evento adverso (18).

En este mismo grupo, el medicamento más reportado fue la Somatotropina bovina, una hormona administrada en vacas con el objetivo de incrementar la producción de leche. Entre 1987 y 1996 se recopilaron 32.298 reportes de reacciones adversas en Estados Unidos (10). Aunque es un gran número, se cree que apenas representa el 1% de los casos, ya que muchos de los veterinarios o granjeros desconocen las reacciones adversas, o no las asocian con la administración del medicamento. Los síntomas incluyen reacción en el sitio de inyección, mastitis, pérdida de peso, decrecimiento en la producción de leche, edema de ubre y disminución de la fertilidad. En Estados Unidos esto condujo a que se realizaran cambios en la etiqueta del medicamento, y conllevó a la implementación de un programa de farmacovigilancia veterinaria (10).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor e inflamación en mascotas, particularmente en perros. El principal efecto adverso es sangrado o perforación gástrica producto de la inhibición de las prostaglandinas, y la pérdida de la barrera protectora

en la mucosa estomacal. Fueron mencionados, pero con menor frecuencia: hematotoxicidad, dermatitis neutrofílica y muerte por intoxicación.

En Inglaterra, se reportó el caso de un perro joven que presentó lesiones cutáneas, úlceras digitales, letargo, debilidad y trastornos hematológicos 48 horas después de la administración de Carprofeno. El canino fue hospitalizado con el diagnóstico de dermatitis neutrofílica, una rara reacción cutánea idiosincrática a los AINE, conocida como Síndrome de Sweet en humanos. También, se tienen otros casos documentados de esta sintomatología posterior a la administración de Carprofeno en perros (19). En un estudio piloto realizado en Chile, se reportaron reacciones adversas como náuseas, vómito, diarrea y úlceras gastrointestinales posterior a la exposición a Carprofeno y Ketoprofeno, en perros y gatos (8).

Por su parte, la Fenilbutazona, un medicamento usado en perros y caballos no destinados a consumo humano como tratamiento para enfermedades reumáticas, reportó reacciones adversas que incluyen úlceras, nefrotoxicidad y hematotoxicidad (11-20). Por último, los reportes más preocupantes fueron por el diclofenaco, el cual ha tenido un fuerte impacto negativo en la población de buitres de Asia y África principalmente. Como es sabido, los buitres son animales carroñeros que prestan un excelente servicio ecológico de limpieza de cadáveres y desechos que son reservorios de enfermedades, lo que aumenta su probabilidad de ingerir contaminantes. En el sur de Asia, el fármaco es administrado a las vacas para curar alguna dolencia o como protección de depredadores. La muerte ocurre 48 horas después de ingerir el medicamento, por síntomas como nefrosis, deshidratación y daño hepático. Esto representa una seria catástrofe ecológica por lo que se resalta la necesidad de reforzar investigaciones farmacocinéticas sobre estos medicamentos veterinarios, ya que los medicamentos seguros para una especie, no lo son para otra (21-22).



Biológicos

Las vacunas contienen microorganismos vivos o fragmentos de éstos, por lo que es probable que se presenten reacciones alérgicas agudas como angioedema y anafilaxia, también se reportó ineficacia. Lo anterior, se traduce en una pérdida de protección y aumento de la morbimortalidad de las especies implicadas. Los animales pequeños y de compañía (perros, gatos, aves de corral) fueron los más afectados (5-23). Además, se reportaron reacciones en el sitio de inyección por la administración de vacunas al ganado, la cual requiere equipos especializados de alta presión que permiten penetrar su denso tejido, lo que eleva el riesgo de una lesión accidental que puede desencadenar daño tisular y hemorragia (24).

Antibióticos

Los antibióticos son medicamentos muy usados en animales tanto domésticos como de consumo. No es de extrañar que el 80% de la producción mundial de antibióticos se destine al uso veterinario. Estos fármacos ocupan el segundo puesto en incidencia de reacciones adversas, las cuales incluyen: reacción en el sitio de inyección, desórdenes gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, edema, muerte e inefectividad terapéutica (10). Se identificó que un gran porcentaje de dichos eventos adversos se produjo por el uso por fuera de la etiqueta, del inglés “off-label”, como dosificación incorrecta o usos no autorizados como profilaxis (5-13). Las penicilinas y otros betalactámicos fueron principales causantes de reacciones de hipersensibilidad, tanto en animales como en humanos. También, se encontró que la Amoxicilina presenta una mayor incidencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal (vómito y diarrea) en perros y gatos.

Antiparasitarios

Los medicamentos más incidentes en los reportes de reacciones adversas fueron los antiparasitarios como Ivermectina, Albendazol, Levamisol, Praziquantel y

Pamoato de pirantel (25). Los síntomas incluyen desórdenes respiratorios y cutáneos, fiebre e inefectividad terapéutica. Los animales más afectados fueron: perros, gatos y vacas.

Hubo casos de toxicosis por Ivermectina, en los que se presentó temblores, vómitos, ataxia, disminución del campo visual y convulsiones en perros y gatos. Estos efectos son producto de la unión del medicamento a los receptores GABA, un neurotransmisor inhibitorio (26).

Además, algunas razas de perros pueden ser más sensibles a padecer efectos adversos de Ivermectina como los Border Collie, Yorkshire Terrier, Pastor Alemán y Basset Hound, debido a una mutación del gen MDR1 que aumenta la sensibilidad a este medicamento (27). Adicional a ello, los cachorros son los más propensos a desarrollar toxicosis grave debido a que su barrera hematoencefálica aún es inmadura (26). Estos medicamentos son los más vendidos y los más sometidos a incumplimiento terapéutico.

Los residuos de medicamentos veterinarios y su impacto ambiental

Los residuos de medicamentos veterinarios es la presencia de fármacos o sus metabolitos en el medio ambiente, generados por contacto con secreciones o alimentos contaminados (28). Por su parte, estos residuos en los alimentos son un riesgo para la salud y un problema de calidad (29). Una de las vías de entrada de dichos residuos al medio ambiente es a través del estiércol del ganado usado como fertilizante para las plantas; esto ocasiona que un porcentaje de medicamentos como las fluoroquinolonas (30), permanezcan en los suelos y se filtren a fuentes de agua, inhibiendo el crecimiento de la microbiota normal, generando un gran impacto ecotoxicológico en microorganismos, algas y la fauna que allí habite (13-31).

Comúnmente, son hallados residuos de medicamentos veterinarios en leche, huevos, miel o



carne de animales sacrificados; generados porque los medicamentos administrados a los animales de consumo estipulan en su etiqueta un tiempo de retiro antes del sacrificio, el cual es incumplido. Algunas entidades como la EMA o la FDA establecen los Límites Máximos de Residuos (LMR) de medicamentos veterinarios en alimentos (11), para que estos sean seguros para el consumo humano. Cuando estos límites son sobrepasados, el consumidor está en riesgo de presentar efectos nocivos para la salud (32). Se evidenció también que el uso de medicamentos fuera de la etiqueta influye en la aparición de residuos. Por ejemplo, medicamentos como AINE, beta-agonistas y antimicrobianos son incorporados al alimento animal para obtener más nutrientes y promover el crecimiento, pero este uso no es aprobado por la FDA (11-12).

Otro problema con los antibióticos es su administración sin prescripción, de manera preventiva contra epidemias. La OMS ha declarado que el uso inadecuado de los antimicrobianos induce la aparición de resistencia bacteriana y la ineficacia de tratamientos en humanos y animales por la exposición a bacterias resistentes. Lo que representa un golpe a la economía, ya que se disminuye la producción por enfermedad y se incrementan los costos en la salud, tanto humana como animal.

Por otro lado, las investigaciones realizadas frente al problema de la resistencia bacteriana demuestran que cada vez hay menos barreras para la transferencia de genes de resistencia entre microorganismos patógenos (33). Además, se ha evidenciado que evitar la exposición innecesaria de antibióticos, contribuye a la disminución de la resistencia de las bacterias. Pero también, se hace necesario que los gobiernos implementen políticas que favorezcan el uso racional de antibióticos, la innovación en medicamentos más selectivos y amigables con el medio ambiente, y las buenas prácticas veterinarias, para ganarle campo a la resistencia antimicrobiana en animales, y también, en humanos.

Implementación de programas de farmacovigilancia veterinaria

Uno de los pilares fundamentales de cualquier programa de farmacovigilancia radica en la identificación de las reacciones adversas al medicamento (RAM) presentadas en los animales. Esta identificación la debe hacer no solamente los veterinarios, sino también, los propietarios de animales y mascotas, la industria farmacéutica y todas aquellas personas relacionadas con la manipulación y dispensación de medicamentos de uso veterinario (5).

En consecuencia, se hace necesario realizar una evaluación de la causalidad entre la administración del medicamento veterinario y el evento adverso presentado, lo que permitirá la detección, evaluación y registro de las RAM conocidas o inesperadas (que no fueron detectadas en los ensayos clínicos), que se pueden presentar en la población expuesta, con el consecuente seguimiento y toma de medidas regulatorias (34). Este concepto se torna complejo en medicina veterinaria, donde características como la raza, el sexo o especie se convierten en factores determinantes para la clasificación de una reacción adversa.

La necesidad de implementar los conceptos farmacovigilancia y RAM, a la medicina veterinaria sigue siendo objeto de estudio y adaptación de normatividad en diferentes lugares del mundo. Es importante aclarar, que el fin de la farmacovigilancia veterinaria es proteger el medio ambiente y velar por la seguridad de los medicamentos veterinarios en animales y en todo el personal en contacto con estos medicamentos (35).

Por su parte, los enfoques de farmacovigilancia veterinaria que propone la Unión Europea son una base importante para construir un programa de farmacovigilancia, estos son:

1. Vigilar la falta de eficacia de productos veterinarios.



2. Identificar las RAM derivadas del uso de medicamentos sin respetar las indicaciones del etiquetado.
3. Monitorear violaciones de los Límites Máximos Residuales aprobados.
4. Vigilar los residuos de medicamentos veterinarios.
5. Estudiar potenciales problemas ambientales, derivados de la contaminación de terrenos o fuentes de agua producto de la utilización de medicamentos veterinarios.
6. Identificar, clasificar y tomar acciones correctivas pertinentes sobre los reportes de reacciones adversas (36).

Además, se encontró que para facilitar la adaptación de un programa de farmacovigilancia veterinaria, se debe de tener bases sólidas sobre un ente regulador, que se encargue de gestionar la recepción de notificaciones a través un sistema que este diseñado para realizar el reporte y el respectivo seguimiento a las reacciones adversas, así como la clasificación según su causalidad. A nivel internacional las agencias regulatorias de medicamentos veterinarios más reconocidas son: U.S. Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en la Unión Europea y Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA) en Australia. Por su parte, en Colombia esta entidad es el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

El criterio de clasificación de la causalidad de reacciones adversas más utilizado en el mundo es el algoritmo ABON, a través del cual, se diseña un cuestionario para la notificación de una reacción adversa. Es necesario destacar que los reportes deben ser apoyados por estudios epidemiológicos que proporcionen evidencia suficiente para determinar la causalidad de la reacción adversa (36). Sin embargo, se observa que se carece de un sistema unificado de clasificación de reportes, que permita el intercambio internacional de información y la toma de decisiones. Una posible propuesta de armonización es el sistema ATC-vet (sistema terapéutico de clasificación de medicamentos veterinarios), una clasificación por sistema

anatómico, por ejemplo: Cardiovasculares, Antineoplásicos, etc.

Actualmente, hay un bajo reporte de reacciones adversas, lo cual es una preocupación para los programas de farmacovigilancia (34), pues reportar los eventos adversos esperados permite establecer criterios de predisposición en especie o edad para disminuir la frecuencia de aparición de estos en el futuro, mientras que reportar las reacciones desconocidas permite tener un control postmarketing de los productos veterinarios (37).

El rol del médico veterinario en la farmacovigilancia veterinaria

El médico veterinario es el profesional experto en la salud animal por lo que es un pilar para farmacovigilancia veterinaria donde sus funciones son:

- Orientar y educar al público sobre los problemas que pueden ocurrir al usar determinados medicamentos.
- Si el veterinario se desenvuelve en un medio agricultor debe conocer los efectos adversos de agroquímicos utilizados en este sector.
- Hacer parte del comité de farmacovigilancia.
- Recibir y presentar reportes de eventos adversos ante el ente encargado.
- Estar constantemente informado y actualizado sobre cualquier alerta e información emitida por el ente regulador de medicamentos veterinarios (38).

El papel del farmacéutico en la farmacovigilancia veterinaria

El farmacéutico como profesional encargado del medicamento podrá desempeñar las siguientes funciones:

- Notificar o ser el canal entre quien reporta y el ente regulador.
- Formar parte del comité de farmacovigilancia veterinaria.



- Educar al cliente sobre la importancia de usar el medicamento de acuerdo a las indicaciones del veterinario y la etiqueta, y acatar los periodos de retiro y límites máximos de residuos si se trata de granjeros (23).
- Generar fuentes de información y evidencia.
- Potenciar el funcionamiento del programa de farmacovigilancia veterinaria, a través de la difusión de su conocimiento sobre los medicamentos, para el logro de los mejores resultados en salud de los animales.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión dejan en evidencia que el campo de la medicina veterinaria requiere del fortalecimiento de los programas de farmacovigilancia, tanto a nivel mundial, como en Colombia. Además, es necesaria una armonización de la información disponible actualmente alrededor del mundo, pues en países de la Unión Europea, estos programas ya tienen alrededor de 30 años, con experiencias enriquecedoras, mientras en Colombia, el programa de farmacovigilancia veterinaria fue reglamentado en el 2017. Por ejemplo, de acuerdo con Keck G, en 1991 (37) manifestaba lo siguiente: “La farmacovigilancia veterinaria debería ser un área de cooperación muy interesante entre el campo, las universidades, la industria y las autoridades reguladoras” aspecto que hace falta armonizar en la farmacovigilancia veterinaria mundial (37).

En la presente revisión se encontraron relativamente pocos artículos que reportaban eventos adversos de los medicamentos en animales, teniendo en cuenta que debería haber muchas más publicaciones al respecto, lo que puede indicar un marcado subreporte o desconocimiento de la existencia de programas de farmacovigilancia veterinaria (39). Además, como aspecto positivo se rescata la iniciativa de la Federación de Veterinarios de Europa, la cual realizó una encuesta para conocer los hábitos de notificación de eventos adversos de los médicos veterinarios, en el que participaron 3545 veterinarios. Los resultados coincidieron en que

debía promoverse aún más el papel principal que pueden desempeñar los veterinarios en la mejora de la salud animal, el bienestar y la salud pública mediante la notificación de eventos adversos (40).

Por otro lado, se encontró que uno de los grupos de medicamentos más reportados por reacciones adversas causados fueron los antimicrobianos (26). Estos medicamentos son utilizados de manera abusiva sin seguir las recomendaciones del veterinario y de la etiqueta, lo que da lugar a la aparición de efectos no deseados, principalmente toxicidad debido a sobredosificación. El uso responsable de antiparasitarios de amplio espectro como la Ivermectina, siguiendo las especificaciones del fabricante, no debería ocasionar efectos adversos en los animales tratados (41). Otro problema bastante recurrente es el uso fuera de la etiqueta de los antibióticos, que ocasiona que estos se depositen en el medio ambiente alterando los ecosistemas y produciendo resistencia bacteriana (13). Estos depósitos pueden evitarse con un adecuado monitoreo de los residuos de antimicrobianos y el seguimiento de los límites máximos de residuos (LMR) a través de pruebas analíticas (13).

Además, aunque la mayoría de los reportes de reacciones adversas corresponden a animales de consumo, también, fueron notificados eventos adversos en animales de compañía, lo que reafirma la necesidad de capacitar y educar al dueño sobre el uso adecuado de los medicamentos y la identificación de cualquier indicio de reacción adversa en sus mascotas. Por ejemplo, según el estudio realizado por Astaiza J en Colombia, se encontró que el 95% de los propietarios de mascotas los automedicaban antes de la consulta médica, lo que puede conllevar a agravar el problema de salud (42). Sin embargo, el reporte de las reacciones adversas contribuye a la habilidad de sopesar el riesgo- beneficio de una terapia y discutirlo con el propietario de la mascota (43).

El incremento de la automedicación con preparados a base de Cannabidiol (CBD), está aumentando entre los dueños de mascotas en los últimos años. Esto



puede conllevar a un riesgo, por falta de estudios farmacocinéticos, estudios de efectividad y seguridad del CBD en mascotas. Por ejemplo, en el estudio el estudio realizado por McGrath y colaboradores en Estados Unidos (44), con 30 perros Beagle sanos, que recibieron CBD entre 10 y 20 mg/kg/día durante 6 semanas, algunos presentaron elevación de la Fosfatasa Alcalina sérica, y todos los perros del estudio experimentaron diarrea. El estudio demostraba la necesidad de un estudio de seguridad que determinara si existen efectos a largo plazo del CBD en el hígado y una asociación con la diarrea (44). Otros estudios también han demostrado efectividad del CBD en dolor crónico, osteoartritis (45,46), epilepsia (47), ansiedad y trastornos del sueño (48,49), y todos coinciden en la necesidad de más estudios clínicos que demuestren la seguridad a largo plazo.

También, se hace necesario mencionar que en la tarea de farmacovigilancia está involucrado todo el personal en contacto directo o indirecto con el medicamento. Finalmente, el papel del farmacéutico en la venta y distribución de medicamentos veterinarios no siempre es claro, pero se vislumbra como una oportunidad para mejorar la seguridad y efectividad de dichos medicamentos (50). Sin embargo, acorde con información del Instituto Colombiano de Agricultura (ICA) esta es una labor del veterinario (51).

CONCLUSIONES

Se identificaron publicaciones de farmacovigilancia veterinaria, que demuestran que es un campo con grandes perspectivas y retos, y que requiere de la implementación, mantenimiento y fortalecimiento de los programas de farmacovigilancia veterinaria en Colombia y el mundo. Es necesario mejorar la eficacia terapéutica, maximizando los beneficios y minimizando los riesgos directos sobre los animales y de manera indirecta para los humanos. Por su parte, aunque se considera que se tiene consolidada información de los medicamentos y especies más involucrados en eventos adversos, se debe seguir trabajando en la generación de evidencia para la

toma de las mejores decisiones sobre el uso y seguridad de estos medicamentos, y que sea una oportunidad de crear conciencia, informar y educar al comprador en la detección de reacciones adversas..

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colmar C. Perspectives for applied pharmacology in veterinary pharmacovigilance. *J. Vet. Pharmacol. Therap. (U.S.A.)* 2015. 38, 1–81. doi.org/10.1111/jvp.12246
2. Barbero R, Cuniberti B, Barbarino G, Brizio G. Establishment of a regional centre of veterinary pharmacovigilance in piedmont analysis of early data. *J. Vet. Pharmacol. Therap. (U.S.A.)*. 2009. (32): 129–265. doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01091.x
3. European Medicines Agency (EMA). International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). World Wide Web electronic publication. 2020. Disponible desde internet en: <https://www.ema.europa.eu/> (Con acceso el 25/11/2020)
4. Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). Resolución 10204 de 2017 “Por medio de la cual se establece el Programa Nacional de Farmacovigilancia para medicamentos y biológicos de uso veterinario”. Bogotá, 2017.
5. Iragüen D, Urcelay B, San Martín B. Farmacovigilancia en medicina veterinaria: Una perspectiva desde el punto de vista internacional y situación actual en Chile. *Archivos de Medicina Veterinaria* 2007. 39: 195–206.
6. Bobkov M, Zbinden P. Occurrence of Veterinary Drug Residues in Poultry and Products Thereof. A Review. *Food Analysis: Meat And Meat Products. CHIMIA International Journal for Chemistry*. 2018. 72(10): 707–712. doi:10.2533/chimia.2018.707



7. Keck G. Veterinary pharmacovigilance in the European context. *Annali Dell'istituto Superiore di Sanita (Francia)* 1992. 28 (4): 425-428.
8. Iragüen D, Urcelay S, San Martín B. Pharmacovigilance in veterinary medicine in Chile: a pilot study. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2010. 34: 108-115 doi:10.1111/j.1365-2885.2010.01201.x
9. Simpson A, Bradley C, Schissler J. Probable cutaneous adverse drug reaction due to a cannabidiol-containing hemp oil product in a dog. *Veterinary Dermatology.* 2020, 31(5):404-e108. doi.org/10.1111/vde.12876
10. Bataller N, Keller W. Monitoring adverse reactions to veterinary drugs. *Pharmacovigilance. The Vet. Clinics of North America. Food Animal Practice.* 1999 15(1): 13-30. doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30204-8
11. Baynes R, Dedonder K, Kissell L, Mzyk D, Marmulak T, Smith G, Gehring R, Davis J, Riviere J. Health Concerns and Management of Select Veterinary Drug Residues. *Food and Chemical Toxicology.* 2016. 88:112-122. doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.020.
12. Venable R, Haynes C, Cook J. Reported prevalence and quantitative LC-MS methods for the analysis of veterinary drug residues in honey: a review. *Food Additives & Contaminants: Part A.* 2014. 31(4): 621-640. doi.org/10.1080/19440049.2014.886339
13. Quesada S, Paschoal J, Reyes F. Considerations on the aquaculture development and on the use of veterinary drugs: Special issue for fluoroquinolones-a review. *Journal of Food Science.* 2013, 78(9), 1321-1333. doi.org/10.1111/1750-3841.12222
14. Wang X, Martínez M, Aránzazu W, Qinghua A, Irma M, Larrañaga M, Anadón A, Yuan Z. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism. *Critical Reviews in Toxicology.* 2016, 46(10):876-899. doi:10.1080/10408444.2016.1223014
15. Sández I, Cabezas M. Manual clínico de farmacología y complicaciones en anestesia de pequeños animales. Ed. Multiméica. 2018. 272p.
16. Guzmán M, Buronfosse F, Fernández A. Revisión de casos de intoxicaciones agudas accidentales por calcipotriol y tacalcitol en perros en el CNITV (Francia) (1999-2003). *Revista de Toxicología.* 2004. 21(2-3): 81-86.
17. Jordan T, Affolter V, Outerbridge C, Goodale E, White S. Clinicopathological findings and clinical outcomes in 49 cases of feline pemphigus foliaceus examined in Northern California, USA (1987-2017). *Veterinary Dermatology* 2019. 1-11 doi:10.1111/vde.12731
18. Rochel D, Siliart B, Friol A, Jaillardon L. Trilostane drug safety surveillance: a retrospective study of 103 cases. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2015. 38, 1-81. doi.org/10.1111/jvp.12246
19. Mellor P, Roulois A, Day M, Blacklaws B, Knivett S, Herrtage M. Neutrophilic dermatitis and immunemediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. *J. of Small Animal Practice.* 2005 46(5): 237-242. doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00316.x
20. Combes R. Is phenylbutazone a genotoxic carcinogen? A weight-of-evidence assessment. *Alternatives to Laboratory Animals.* 2013, 41(3): 235-248. doi.org/10.1177/026119291304100307
21. Ogada D, Keesing F, Virani M. Dropping dead: Causes and consequences of vulture population declines worldwide. *Annals of the N.Y. Academy of Sciences.* 2012, 1249(1): 57-71. doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06293.x
22. Hutchinson T, Madden J, Naidoo V, Walker C. Comparative metabolism as a key driver of wildlife species sensitivity to human and veterinary pharmaceuticals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2014, 369 (1656). doi.org/10.1098/rstb.2013.0583
23. Naidoo V. Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2003- February 2004). *Journal of the South African Veterinary Association.* 2003 74(4): 137-140. doi:10.4102/jsava.v74i4.528



24. Woodward K. Veterinary pharmacovigilance. Part 2. Veterinary pharmacovigilance in practice- the operation of a spontaneous reporting scheme in a European Union country- the UK, and schemes in other countries. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2005. 28(2): 149–170. doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00646.x
25. Mouiche M, Njingou B, Moffo F, Mpouam S, Feussom J, Awah-Ndukum J. Veterinary pharmacovigilance in sub-Sahara Africa context: A pilot study of adverse reactions to veterinary medicine in Cameroon. *BMC Veterinary Research.* 2009. 15(1): 301. doi.org/10.1186/s12917-019-2043-1
26. Merola V, Khan S, Gwaltney-Brant S. Ivermectin toxicosis in dogs: A retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2009, 45(3): 106–111. doi.org/10.5326/0450106
27. Ortelli D, Spörri AS, Edder P. Veterinary drug residue in food of animal origin in Switzerland: A health concern? *Chimia*, 2018 72(10): 713–717. doi.org/10.2533/chimia.2018.713
28. Buronfosse-Roque F, Herberg-Rebelle B, Queffélec S, Pérez M, Pineau X. Posible tratamiento con lípidos intravenosos de carnívoros domésticos intoxicados con lactonas macrocíclicas. *Revista de Toxicología* 2012, 29(1):40-44.
29. Lozano A, Arias D. Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: panorama actual en Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias.* 2008. (21): 121-135.
30. Li P, Wu Y, Wang Y, Qiu J, Li Y. Soil Behaviour of the Veterinary Drugs Lincomycin, Monensin, and Roxarsone and Their Toxicity on Environmental Organisms. *Molecules*, 2019 24(24): 4465. doi.org/10.3390/molecules24244465
31. Rusch M, Spielmeyer A, Zorn H, Hamscher G. Degradation and transformation of fluoroquinolones by microorganisms with special emphasis on ciprofloxacin. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2019 103:6933–6948. doi.org/10.1007/s00253-019-10017-8
32. Komarov A, Yunin P, Metalnikov S, Panin A. Development of confirmatory method for analysis of (beta)-agonists in various matrices. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2012. 35: 78–102. doi.org/10.1111/jvp.12005
33. San Martín B, Kruze J, Morales M, Agüero H, León B, Espinoza S, Borie C. Resistencia bacteriana en cepas patógenas aisladas de mastitis en vacas lecheras de la V Región, Región Metropolitana y Xa Región, Chile. *Archivos de Medicina Veterinaria.* 2002 34(2): 221–234.
34. Chiarlone C, Colmar C, Renaud A, Cadiergues M. Encouraging reporting in the veterinary profession: Prospective study and analysis of the pharmacovigilance system in university settings. *Revue Veterinaire Clinique.* 2016 51(1): 23–34. doi.org/10.1016/j.anicom.2016.02.001
35. Ghadevaru S. Veterinary pharmacovigilance-a pilot study in Tamil Nadu, India. *Drug Safety.* 2013 36(9): 793–951. doi.org/10.1007/s40264-013-0087-x
36. Woodward K. Veterinary pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2005 28:131–147. doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00645.x
37. Keck G, Ibrahim C. Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2001 24: 369–373. doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.00375.x
38. Linnett P, Dagg P. The veterinary pharmacovigilance program of the APVMA. *Australian Veterinary Journal.* 2005 83: 32–37. doi.org/10.1111/j.1751-0813.2005.tb12188.x
39. Kumar R, Kalaiselvan V, Verma R, Kaur I, Kumar P, Singh G. Veterinary pharmacovigilance in India: A need of hour. *Indian Journal of Pharmacology.* 2017 49:2–3. doi.org/10.4103/0253-7613.201035
40. De Briyne N, Gopal R, Diesel G, Iatridou D, O’rourke D. Veterinary pharmacovigilance in Europe: A survey of veterinary practitioners. *Veterinary Record Open.* 2017 4(1). doi.org/10.1136/vetreco-2017-000224
41. García B, Hernández D, Soler F, Pérez-López M. Empleo de Ivermectina como parasiticida en ovino: posibles efectos tóxicos y repercusiones ambientales. *Anales de Veterinaria de Murcia.* 2001, 27(0): 23–32. doi.org/10.6018/j/160111



42. Astaiza J, Benavides C, Muñoz G, Mora M, Cháves C. Principales hábitos de medicación por los propietarios de caninos que acuden a consulta veterinaria en Pasto, Nariño, Colombia. *Rev. Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2016 45 (1): 92–108. doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n1.58019
43. Hunt J, Dean R, Davis G, Murrell J. An analysis of the relative frequencies of reported adverse events associated with NSAID administration in dogs and cats in the United Kingdom. *Veterinary Journal* 2015 206(2): 183–190. doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.025
44. Mcgrath S, Bartner L, Rao S, Packer R, Gustafson D. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*. 2019 254(11):1301–8. 10.2460 / javma.254.11.1301
45. Martello E, Bigliati M, Bisanzio D, Biasibetti E, Dosio F y Pastorino D. Effects on pain and mobility of a new diet supplement in dogs with osteoarthritis: a pilot study. *Ann Clin Lab Res*. 2019 7:304. doi: 10.21767/2386-5180.100304
46. Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *The Veterinary Journal*, Volume 173, Issue 1, 2007, Pages 21-30. doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.10.003
47. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 15:270–8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8
48. Tambaro S y Bortolato M. Cannabinoid-related agents in the treatment of anxiety disorders: current knowledge and future perspectives. *Recent Pat CNS Drug Discov*. (2012) 7:25–40. doi: 10.2174/157488912798842269
49. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. *Perm J*. 2019 23:18–041. doi: 10.7812/TPP/18-041
50. Hidalgo R. Papel del farmacéutico en la venta y distribución de medicamentos veterinarios. *An Real Acad Farm Año 2020*. Volumen 86 Número 1. pp. 75 - 88 doi.org/10.53519/analesranf.2020.86.01.06
51. Instituto Colombiana Agropecuario (ICA). *Buenas Prácticas en el uso de medicamentos veterinarios y la inocuidad de los alimentos*. Grupo Transferencia de Tecnología. Segunda edición. Bogotá, 2007