



FACULTAD DE FARMACIA

**DESARROLLO DE UNA PROPUESTA DE GUÍA PARA LAS  
BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA.  
ASPECTOS TÉCNICOS Y REGULATORIOS  
INTERNACIONALES APLICADOS A LA REALIDAD  
NACIONAL**

Internado para optar a título de Químico Farmacéutico

**Viviana Elena Romero Pinto**

Directora Internado Dra. Q.F. Lorena Abarca Salinas  
Co-Directora Internado Dra. Q.F. Patricia Acuña Johnson

**2011**



FACULTAD DE FARMACIA

**DESARROLLO DE UNA PROPUESTA DE GUÍA PARA LAS  
BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA.  
ASPECTOS TÉCNICOS Y REGULATORIOS  
INTERNACIONALES APLICADOS A LA REALIDAD  
NACIONAL**

Internado para optar a título de Químico Farmacéutico

**Viviana Elena Romero Pinto**

Directora Internado Dra. Q.F. Lorena Abarca Salinas  
Co-Directora Internado Dra. Q.F. Patricia Acuña Johnson

**2011**

## INDICE

<b>I RESUMEN</b>	iii
<b>II ABSTRACT</b>	v
<b>III INTRODUCCIÓN</b>	9
<b>IV OBJETIVOS</b>	17
IV.1 Objetivos Generales	17
IV.2 Objetivos Específicos	17
<b>V MATERIALES Y METODOS</b>	19
V.1 Fases del desarrollo de la guía	19
A Búsqueda y recopilación de antecedentes nacionales e internacionales	19
A.1 Identificación de criterios de inclusión o exclusión en la selección de literatura a utilizar en el documento final	21
A.1.1 Criterios generales	21
A.1.2 Criterios específicos	22
A.1.2.a País miembro	22
A.1.2.b Guías de Farmacovigilancia	23
B Análisis y consolidación de la información recopilada	24
C Elaboración de un plan de trabajo de redacción y revisión para la realización del documento de la propuesta final “Guía para las Buenas prácticas de Farmacovigilancia	24
<b>VI RESULTADOS</b>	29
VI.1 Documentación	29
VI.2 Antecedente normativos de medicamentos en Chile	30
VI.3 Organizaciones no Gubernamentales	38
VI.3.1 Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS)	38
VI.3.2 Conferencia Internacional de Armonización (ICH)	40
VI.3.3. Organización Panamericana de la Salud (OPS)	44
VI.3.4 Centro de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala (UMC)	48
VI.4 Antecedentes internacionales	50
VI.5 Desarrollo Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia	96
VI.5.1 Elaboración estructura primaria	96
VI.5.2 elaboración de borradores para la revisión de los agentes implicados	99

<b>VII DISCUSIÓN</b>	102
VII.1 Normativa Nacional	102
VII.2 Antecedentes Internacionales	108
VII.3 Desarrollo Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia	114
VII.3.1 Análisis general guías de Farmacovigilancia seleccionadas	117
VII.3.2 Análisis específico guías de Farmacovigilancia seleccionadas	118
VII.3.3 Justificación secciones de la Guía	123
VII.3.4 Glosario	125
VII.3.4.a Análisis general de términos incluidos en la Guía	126
VII.4 Desarrollo borradores y su correspondiente revisión	129
<b>VIII CONCLUSIONES</b>	136
<b>IX REFERENCIAS</b>	138
<b>X ANEXOS IMPRESOS</b>	
X.1 Anexo 1: cuadro comparativo de los países pertenecientes al UMC	146
X.2 Anexo 2: Análisis término por término de las definiciones incluidas en el glosario de la guía de buenas prácticas de farmacovigilancia	152
X.3 Anexo 3: Propuesta final Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia	167
<b>XI ANEXOS DIGITALES (Disco Adjunto)</b>	
XI.1 Documentación referenciada (carpeta)	
XI.2 Documentación analizada (carpeta)	
XI.3 Consolidado N° 1	
XI.4 Consolidado N° 2	
XI.5 Consolidado N° 3	

## RESUMEN

La farmacoterapia persigue el bienestar del paciente, sin embargo los efectos indeseables de los medicamentos (RAM) pueden ser consecuencias de la farmacoterapia, que superen el beneficio de los productos farmacéuticos. La supervisión post comercialización de éstos es crítica para garantizar la seguridad de los medicamentos aprobados por las autoridades sanitarias gubernamentales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define actualmente la Farmacovigilancia como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado a los medicamentos, extendiéndose además, a otros problemas relacionados al uso de medicamentos, tales como la falta de efectividad, el mal uso y el abuso de fármacos.

Entidades regulatorias a nivel internacional han considerado la necesidad de crear mecanismos para garantizar la seguridad de los medicamentos en todo su ciclo de vida, por lo que la Farmacovigilancia surge como respuesta a esta necesidad de salud pública.

En la actualidad, la tendencia a nivel mundial respecto de la regulación de las actividades de Farmacovigilancia apunta a fortalecer las exigencias en el

marco normativo y al desarrollo de guías técnicas que estandarizan los lineamientos a nivel internacional.

En Latinoamérica, se han realizado esfuerzos por lograr una armonización en la regulación de medicamentos. Los países de la región se han interesado en crear y/o mejorar los sistemas de Farmacovigilancia a objeto de monitorizar de manera eficiente los medicamentos.

Conforme a lo señalado, el objetivo de este trabajo consiste en el desarrollo de una guía técnica para las buenas prácticas de Farmacovigilancia, con el fin de enmarcarse en la normativa mundial y a su vez, sea aplicable a nuestro sistema de salud. Este trabajo busca armonizar y mejorar las actividades de vigilancia de la seguridad de los medicamentos, con el consiguiente beneficio para el paciente y la salud pública.

## ABSTRACT

Pharmacotherapy pursues the welfare of the patient, but the side effects of medications (RAM) may have been caused by drug therapy, which exceed the benefit of pharmaceutical products. The postmarketing surveillance is critical to ensuring the safety of drugs approved by government health authorities.

The World Health Organization (WHO) currently defines pharmacovigilance as *“the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem”*, extending also to other problems related to use of medications, such as lack of effectiveness, the misuse and abuse of drugs.

International regulatory authorities have considered the need to create mechanisms to ensure the safety of medicines throughout their life cycle, so that the Pharmacovigilance is a response to this need for public health.

Currently, the global trend for the regulation of Pharmacovigilance activities aimed at strengthening the regulatory requirements and the development of technical guidelines that standardize the guidelines at international level.

In Latin America, efforts have been made to achieve harmonization in the regulation of medicines. The countries of the region are interested in creating and / or improve pharmacovigilance systems to monitor order drugs efficiently.

The objective of this paper is the development of a technical guide for good pharmacovigilance practices in order to fit into the global regulation in turn, applies to our health care system. This paper seeks to harmonize and improve surveillance the safety of medicines, with consequent benefits for patients and public health.

### III. INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una *“respuesta a medicamento de naturaleza nociva, no intencionada y que ocurre a dosis normalmente usadas en los seres humanos con fines de profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica”* (1).

Las RAM se han considerado como una de las principales causas de morbi mortalidad a nivel mundial junto al cáncer y enfermedades que afectan al corazón; se estima que a nivel mundial estas se producen en aproximadamente un 5% de los pacientes que han consumido un medicamento y representan alrededor de un 3% de los pacientes hospitalizados (2). Asimismo, se estima que las RAM representan entre el 8-15% de todas las admisiones hospitalarias en EUA, lo que aumenta en billones de dólares el gasto anual del sistema de salud pública (3). Por otra parte un estudio realizado en Inglaterra entre los años 1999-2008 se estimó un aumento anual de las admisiones hospitalarias por RAM del orden del 76,8%, representando un 0,9% del total de las hospitalizaciones en el sistema de salud inglés (4).

Las RAM son consecuencias de la farmacoterapia, por lo mismo, la farmacovigilancia y la supervisión post comercialización de éstas, realizada de manera constante y sistemática es crítica para garantizar la seguridad de los medicamentos aprobados para su comercialización por los organismos regulatorios de cada país, ya que los estudios clínicos realizados en las etapas

previas(fases I, II y III) a la aprobación de un nuevo medicamento, si bien permiten establecer con un alto grado de certeza, dosis, eficacia y seguridad, es el seguimiento posterior a la aprobación de su registro que se realiza a través de los estudios de fase IV o de post mercadeo, el que permite alertar sobre la seguridad y eficacia del medicamento en poblaciones mucho más amplias, dado que estadísticamente es posible pesquisar efectos no deseados que en los estudios anteriores no fueron evidenciados, ya sea por el número de individuos participantes o la duración de los estudios (4-6).

La OMS define actualmente la farmacovigilancia como *“la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado a los medicamentos”* (7-8). Se extiende además a otros problemas relacionados con los medicamentos, tales como falta de efectividad, mal uso y abuso de fármacos (8).

El evento más trascendente que dio inicio formal a la farmacovigilancia fue “El desastre de la Talidomida” ocurrido en la década del sesenta donde se presentó un aumento del uso de este medicamento en las mujeres embarazadas, por sus beneficios para controlar las náusea experimentadas por las pacientes en los meses del embarazo. Posteriormente las evidencias científicas demostraron que el consumo de este medicamento en el embarazo, provocó el incremento en la incidencia de malformaciones congénitas de las extremidades de los hijos,

conocida como Focomelia afectando alrededor de 10.000 niños en los países en los que la Talidomida fue utilizada (9-10).

A partir de esta tragedia la OMS en conjunto con varios países comenzó a trabajar con el fin de mejorar la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, llevando a que en 1968 la OMS elaborara un proyecto piloto para realizar el monitoreo internacional de medicamentos, creándose El Centro de Monitoreo de Uppsala, (The Uppsala Monitoring Centre-UMC) ubicado en Suecia, cuyo objetivo inicial fue reunir en una sola base de datos internacional, toda la información disponible respecto de las RAM. En la actualidad son 120 los países que participan en el programa (10-11).

El sistema de farmacovigilancia se sustenta en un sistema de notificación de sospechas de RAM, las que son recopiladas, analizadas, evaluadas y enviadas al UMC por cada país. Este centro gestiona la base de datos de las notificaciones de sospechas de RAM de los casos individuales, denominada “**Vigibase**”, que contiene actualmente más de 5 millones de registros de casos individuales, en los que se han identificado medicamentos sospechosos de contribuir a una reacción adversa en el paciente expuesto (12).

El nivel y características de la notificación de sospechas de RAM varían ampliamente entre los diferentes países en términos de cantidad, calidad y fuentes de obtención de la información (13).

Por otra parte, paralelamente al desarrollo del programa de la OMS, se crearon diversas organizaciones no gubernamentales con el fin de unificar y/o armonizar las reglamentaciones o directrices en Farmacovigilancia. Estos grupos incluyen el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (the Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS) y la Conferencia Internacional de Armonización (the International Conference on Harmonisation - ICH) (14).

En la actualidad la tendencia a nivel mundial respecto de la regulación de las actividades de farmacovigilancia apunta al desarrollo de normativas y de guías o directrices, como las guías de la ICH, y la “Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas”, de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La que se encuentra en etapa de evaluación y aún se encuentra en desarrollo el documento final oficial (15).

Estas herramientas y su implementación apuntan a un mejoramiento en cuanto a la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, sin embargo estas no son necesariamente aplicables a todos los países, dado los diferentes grados de desarrollo de la Farmacovigilancia en las distintas regiones del mundo.

Particularmente en Latinoamérica la farmacovigilancia aún no se encuentra fortalecida y se presentan los mismos problemas que en los países desarrollados, altos niveles de subnotificación, sesgos en la notificación y falta de motivación de los profesionales de la salud para notificar, entre otros.

Además, en Latinoamérica se evidencian otros problemas, tales como sistemas de salud poco equitativos donde un alto porcentaje de la población no tiene acceso a sistema de salud y por ende a los tratamientos, de modo que a la falta de supervisión médica se suman el uso de hierbas medicinales no manufacturadas ni controladas, utilización de medicamentos con indicaciones no aprobadas y a la adquisición de fármacos sin receta (16).

Lo expuesto influye en las actividades de Farmacovigilancia, tal y como se observa en los datos del UMC, que indican que de los países miembros, el único país de Latinoamérica que cumple con el nivel de reportes recomendado por ese centro (200 reportes /millón de habitantes/año) es Cuba, con 400 reportes por cada millón de habitantes al año en el período 2005-2010 (17). Además, de los 21 países y 7 dependencias que se han conformado en Latinoamérica, solo 12 de ellos se encuentran asociados como países miembros al UMC y uno sólo en calidad de país asociado (17).

Lo anterior corrobora, una vez más la necesidad de desarrollar guías y normativas en los países de esta región, que se adapten a la realidad local y al nivel de desarrollo de la farmacovigilancia en cada uno de ellos.

En Chile las actividades de farmacovigilancia están a cargo del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile responsable del Programa Nacional de Farmacovigilancia. Dentro del marco de este Programa el Centro Nacional recibe notificaciones de

sospechas de RAM, reportadas por los profesionales de la salud del país, contribuyendo de esta manera, a la evaluación permanente y sistemática del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población nacional (18,19). Para el envío de estos reportes el Centro dispone de un formulario de notificación de sospechas de RAM en el sitio Web del Instituto.

El Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile se inició como proyecto piloto en el año 1995 en los que se involucraron cinco establecimientos hospitalarios, con actividades de promoción del sistema y desde 1996 Chile participa del Programa de farmacovigilancia de la OMS en calidad de país miembro, enviando periódicamente los reportes de sospechas de RAM recibidos por este Centro al UMC (19).

Por otra parte, en el país existe regulación sobre la notificación RAM a nivel de estudios clínicos, en la Norma Técnica N° 57 sobre la *Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos*, la que establece que los eventos severos asociados con o sin relación probable con el estudio, deben ser remitidos a los comités de ética que supervisan cada estudio (20). Adicionalmente, estos reportes deben ser notificados al Centro Nacional en un plazo no mayor a 15 días hábiles, los eventos adversos no serios deber ser reportados en el informe de seguridad a la misma entidad con una periodicidad

determinada por la duración del estudio clínico (21). Esta norma es complementada por la Circular N°4/2009 (22) y Circular N°05/10 (23), emanadas desde el Instituto de Salud Pública de Chile, que aclaran, actualizan y completan requisitos y condiciones sobre la notificación de eventos adversos en ensayos clínicos.

En abril de 2004, en el marco de la Reforma de la Salud, el Ministerio de Salud (MINSAL) estimó indispensable revisar la política de medicamentos vigente en el país, con el propósito de adecuarla al compromiso del Gobierno de garantizar el acceso oportuno y equitativo de la población a los medicamentos. Con este objeto, un grupo de profesionales trabajó en estas materias recabando los antecedentes necesarios que permitieron elaborar las directrices y acciones específicas que fueron propuestas para la política de medicamentos de la época.

Las conclusiones fueron incluidas en el documento final “Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de la Salud”, en el que se señala a la Farmacovigilancia como una herramienta para garantizar la seguridad de los medicamentos disponibles en el país (24).

Conforme a los antecedentes antes mencionados y en concordancia con el contexto nacional actual de vigilancia de los medicamentos, se considera vital disponer en Chile de una guía que sienta las bases técnicas y armonice las actividades de farmacovigilancia a nivel nacional y que a su vez logre enmarcarse en la normativa internacional en esta materia.

De acuerdo a lo señalado, este trabajo consiste en recopilar evidencias y antecedentes tanto nacionales como internacionales para desarrollar una Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia que logre enmarcarse en la normativa mundial y a su vez, sea aplicable a nuestro sistema de salud, con el objetivo de armonizar y mejorar la actividades de vigilancia de la seguridad de los medicamentos, con el consiguiente beneficio para el paciente y la salud pública.

## **IV. OBJETIVOS**

### **IV.1 OBJETIVO GENERAL:**

Desarrollar y elaborar un proyecto de guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para contribuir al mejoramiento y fortalecimiento del sistema de vigilancia de medicamentos en Chile.

### **IV.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Buscar, Compilar y comparar antecedentes de orden normativo, técnico, e informativo respecto de la Farmacovigilancia, a nivel nacional e internacional.
2. Analizar, comparar y discutir la información técnica y normativas internacionales vigentes, referente a las actividades de Farmacovigilancia con respecto a las existentes en Chile.
3. Consensuar la información técnica relevante para la elaboración de la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

4. Generar un documento, en calidad de propuesta para el Instituto de Salud Pública de Chile, que logre aunar las directrices requeridas para sentar las bases y contribuir a mejorar el sistema de Farmacovigilancia nacional.

## V. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el desarrollo del presente trabajo se realizó una secuencia de fases, iniciando con la recopilación de la información que se realizó en etapas (cuatro), todas durante el año 2010, para luego seguir con las fases que se detallan más adelante.

### V.1 Fases del desarrollo de la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

#### A. Búsqueda y recopilación de antecedentes nacionales e internacionales

La información nacional se obtuvo por revisión de documentos oficiales emanados del MINSAL y del Instituto de Salud Pública de Chile.

La información internacional fue obtenida mediante la revisión de bases de datos electrónicas y sitios Web de agencias de farmacovigilancia internacionales de los países asociados al UMC, a partir de las cuales se amplió la búsqueda hacia nuevos conceptos y a nuevas fuentes de información.

**1º Etapa:** se investigó el marco normativo nacional en relación a los medicamentos, se revisaron reglamentos, normas y circulares del Instituto de Salud Pública.

**2º Etapa:** Se realizó principalmente una búsqueda en bases de datos electrónicas internacionales como por ejemplo Science Direct, PubMed, Highware entre otras. Para buscar y lograr seleccionar documentos básicos con información relevante

del punto de vista normativo y técnico, se empleó la terminología utilizada a nivel internacional en inglés y español:

- \* Farmacovigilancia
- \* Vigilancia de medicamentos
- \* Reacción adversa a medicamento
- \* Guía de buenas prácticas de Farmacovigilancia
- \* *Pharmacovigilance*
- \* *Adverse drug reaction*
- \* *Guideline of good practice in pharmacovigilance*

**3º Etapa:** Se revisó los sitios Web de entidades no gubernamentales que trabajan el tema de la Farmacovigilancia tales como: CIOMS, ICH, UMC y OPS, con la meta de obtener documentos oficiales de normativas y armonizaciones internacionales.

En el desarrollo de esta investigación, se procedió a una revisión a los países asociados al Centro de Farmacovigilancia de Uppsala ([www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)), tanto en su funcionamiento como en sus normativas, utilizando como herramienta principal el sitio Web de este centro.

**4º Etapa:** Se revisó en los sitios Web de cada país asociado al UMC, que al momento de la revisión se contó con una cantidad de 101 países en calidad de país miembro. En cada sitio se indagó en el funcionamiento de su sistema de

farmacovigilancia, sus normativas y/o guías que utilizan, formularios de notificación, entre otros.

De los 101 países totales, se revisó primeramente en los sistemas de los países que conformaron en el año 1968 el centro de monitoreo de Uppsala, luego se procedió a la revisión por décadas hasta llegar a los países más recientemente incorporados.

## **A.1 Identificación de criterios de inclusión o exclusión en la selección de literatura a utilizar en el documento final**

### ***A.1.1 Criterios generales de inclusión y exclusión***

#### ***\* Criterios de inclusión:***

- Documentos pertenecientes a países miembros UMC.
- Documentos técnicos o guías de buenas prácticas de Farmacovigilancia que pertenezcan a países miembros del mismo Centro.

#### ***\* Criterios de Exclusión:***

- Documentos pertenecientes a países asociados al UMC.

## ***A.1.2 Criterios específicos de inclusión y exclusión***

### ***A.1.2.a Países miembros:***

#### ***\* Criterios de Inclusión:***

- Presentar en su legislación, leyes, normas, decretos, artículos, entre otras regulaciones, que se respalden y fundamenten las acciones de Farmacovigilancia en dicho país.
- Contar con un sistema establecido e implementado, con plazos de entrega definidos para los reportes de sospechas de RAM y obligatoriedad de la notificación.
- Cumplir a lo menos con un criterio de los mencionados anteriormente.

#### ***\* Criterios de exclusión:***

- No contar con el respaldo legislativo correspondiente para establecer un sistema de farmacovigilancia.
- No disponer de un sistema establecido e implementado de Farmacovigilancia.
- Ser país de reciente incorporación al programa (menor o igual a tres años de antigüedad, en adelante).
- No disponer en Internet de información requerida para la recopilación de antecedentes, aún siendo país miembro.
- Ser país asociado y no país miembro.

### **A.1.2.b Guías de Farmacovigilancia:**

#### **\* Criterios de inclusión:**

- Estar escrito el documento en idioma español y/o inglés.
- Contener en el documento y/o en sus apartados, descrita la organización del sistema de Farmacovigilancia.
- Disponer de términos aplicables a la realidad nacional
- Señalar en el documento tanto directrices, como una organización e implementación aplicable a la realidad chilena, acorde a un sistema factible de mejorar e implementar en Chile para un continuo y correcto funcionamiento.
- Cumplir a lo menos con un criterio de los mencionados anteriormente.

#### **\* Criterios de exclusión:**

- No estar escrito el documento en su versión oficial, en idioma español y/o inglés.
- Estar sólo contextualizada en un sistema específico del país en cuestión, sólo aplicable a su realidad individualizada, tanto a su funcionamiento a nivel político, como técnico en un sistema de farmacovigilancia no aplicable a la realidad nacional.

## **B. Análisis y consolidación de la información recopilada**

- II.1 Análisis crítico de los antecedentes que reflejan la realidad nacional e internacional en el área de la Farmacovigilancia, realizando comparaciones exhaustivas del contenido de los documentos recopilados.
- II.2 Detección de fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas tanto de las normativas y/o guías, como de los sistemas de farmacovigilancia de cada país seleccionado.
- II.3 Consolidación de la información recabada, seleccionada y analizada en un documento preliminar, base para el inicio del documento final.
- II.4 Elaboración de estructura base o primaria de la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

## **C. Elaboración de un plan de trabajo de redacción y revisión para la realización del documento de la propuesta final “Guía para las Buenas prácticas de Farmacovigilancia”.**

### **C.1 Detección de los puntos críticos y elaboración de la estructura primaria**

### **C.2 Elaboración de primer borrador de guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para el Instituto de Salud Pública de Chile.**

### ***C.2.1 Criterios de inclusión y exclusión de los términos utilizados en la guía***

#### ***\* Criterios de Inclusión:***

- Los términos deben comprensibles y utilizados por los profesionales de la salud u otros profesionales que tengan acceso a la guía
- Ser acorde al sistema de salud del país y a la temática propia de la guía y deben ser útiles.
- Se incluirían términos que se utilizan regularmente por el sistema de reporte de sospechas de RAM y aquellos que pueden generar confusión del notificador.

#### ***\* Criterios de Exclusión:***

- Ser términos que se encuentren en las diferentes guías y que aparezcan definidas en otros reglamentos del país.
- Ser aquellos referidos a organismos, normativas y otros específico de cada país al que pertenece la guía.

### ***C.2.2 Revisión del primer borrador de la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia***

#### ***C.2.1.a Selección de profesionales idóneos para la evaluación del documento:***

\* *Criterios de inclusión:*

- Pertener a un gremio profesional del área de la salud, considerados profesionales necesarios en la notificación de sospechas de RAM.
- Pertener al equipo de trabajo de profesionales responsables de la Farmacovigilancia, en el Instituto de Salud Pública, o en su defecto tener un cargo de jefatura tanto de la sección responsable de la Farmacovigilancia o su superior jerárquico en el organigrama Institucional.
- Cumplir a lo menos con un criterio de los mencionados anteriormente.

\* *Criterio de exclusión:*

- No cumplir con los criterios de inclusión.

***C.2.1.b Recepción y consolidación de las sugerencias enviadas.***

- Se compiló la totalidad de las sugerencias y/o modificaciones realizadas al primer borrador.
- Se elaboró un documento consolidado de la información recabada, seleccionada y analizada en un documento preliminar, base para la elaboración del segundo borrador el inicio del documento final.

**C.3 Elaboración de segundo borrador de guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para el Instituto de Salud Pública de Chile.**

***C.3.1.a Selección de profesionales idóneos para la evaluación del documento:***

***\* Criterios de inclusión:***

- Ser profesional de la salud chileno con experiencia en el área de la farmacovigilancia a lo menos 5 años y que notifique sospechas de de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Ser profesional de la salud extranjero con experiencia en el área de la farmacovigilancia, que en la actualidad desarrolle un rol de referencia en una organización internacional de la salud.
- Pertenecer al comité de farmacólogos asesor del Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Ser profesional de la salud con conocimientos en Farmacovigilancia con capacitación en el extranjero.
- Pertenecer al equipo de trabajo de profesionales responsables de la Farmacovigilancia, en el Instituto de Salud Pública, o en su defecto tener un cargo de jefatura tanto de la sección responsable de la Farmacovigilancia o ser su superior jerárquico en el organigrama Institucional.
- Cumplir a lo menos con un criterio de los mencionados anteriormente.

***\* Criterio de exclusión:***

- No cumplir con los criterios de inclusión.

***III.3.1.b Recepción y consolidación de las sugerencias enviadas del segundo borrador.***

- Se compiló la totalidad de las sugerencias y/o modificaciones realizadas al documento.
- Se elaboró un documento consolidado de la información recabada, seleccionada y analizada en un documento preliminar, base para la elaboración del la propuesta final.

**D .Elaboración de la propuesta final de “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”, para el Instituto de Salud Pública de Chile.**

## VI. RESULTADOS

### VI.1 DOCUMENTACIÓN

La recopilación de información para la realización del presente trabajo fue realizada a través de Internet, bajo los tópicos anteriormente nombrados, obteniéndose artículos y normativas relacionadas.

Se organizó los documentos de acuerdo a los tópicos nombrados, Farmacovigilancia, RAM, normativas, a los cuales se incluyó los documentos obtenidos relacionados con información general de los países asociados al UMC así como también documentos obtenidos de los organismos no gubernamentales estudiados, esto se evidencia en la tabla N° 1:

Tabla N° 1: clasificación de documentos analizados para el desarrollo del informe

TÓPICO PRINCIPAL	TOPICO SECUNDARIO Y CANTIDAD DE DOCUMENTOS		CANT. TOTAL DOCUMENTOS
Farmacovigilancia			65
RAM			15
Información general países miembros del UMC	Chile	19	130
	Internacional	72	
	UMC Reports	39	
Normativas	Chile	34	230
	Países	196	
Organismos no gubernamentales	ICH	3	8
	UMC	5	

(ICH: International Conference of Harmonization. UMC: Uppsala Monitoring Center)

En total se revisaron **448 documentos**, para poder obtener una información más global con respecto a la Farmacovigilancia, aspectos regulatorios e informativos, para la realización del informe, se seleccionaron algunos documentos los cuales se encuentran listados en la sección de referencias.

## VI.2 ANTECEDENTES NORMATIVOS DE MEDICAMENTOS EN CHILE

Para la elaboración del documento de buenas prácticas se hizo necesario realizar una revisión de la normativa que actualmente rige los medicamentos en Chile, para esto se revisaron las siguientes normas y reglamentos:

1. Código Sanitario DFL N° 725 1967 (25).
2. DFL N° 2.763, de 1979 (26).
3. Ley 19.937 Autoridad Sanitaria del 24 de febrero de 2004 (27).
4. Reglamento Ministerio de Salud Dto. N ° 136/04 (2004) (28).
5. DFL N° 1: Fija texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto Ley N ° 2.763, DE 1979 y de las leyes N ° 18.933 Y N ° 18.469. (2009)(29).
6. Decreto Supremo N ° 1.222, de fecha 26 de agosto de 1997. (30)
7. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimentos de uso médico D.S. 1876/1995(31).
8. Norma Técnica N ° 57 Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos 2001(20).

9. Circular N ° 09/2001 Notificación voluntario de reacciones adversas a medicamentos (21).
10. Circular N ° 04/2009 Aclara y actualiza los requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones (22).
11. Circular n ° 05/2010 Aclara y completa circular N° 04/09 sobre notificación de eventos adversos en ensayos clínicos (23).
12. Política Nacional de Medicamentos (2004) (24).
13. Decreto 194: Formulario Nacional de Medicamentos (2006) (32).
14. Decreto 43 que Modifica Decreto 264: Reglamento del Formulario Nacional de Medicamentos (2010) (33).
15. Decreto 660: Crea consejo consultivo nacional de medicamentos (2000) (34).
16. Decreto 466 Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos, botiquines y depósitos autorizados (35).

De las anteriores se revisaron exhaustivamente los primeros doce documentos, ya que contemplan información clave que va sentando las bases de la farmacovigilancia nacional, los cuatro decretos restantes contemplan información referente a medicamentos que inciden en el funcionamiento de la farmacovigilancia.

**Código Sanitario DFL N° 725 1967 y Ley N° 2.763 de 1979**

El *Código Sanitario* rige todas las cuestiones relacionadas con el fomento, protección y recuperación de la salud de los habitantes de la República de Chile, salvo aquellas sometidas a otras leyes.

la Ley N° 2.763 de 1979, modificó el código sanitario de 1967, la cual busca la reorganización del MINSAL, en el capítulo I señala que una de las funciones del Ministerio de Salud es velar por el cumplimiento de la normativa vigente, sin embargo, la fiscalización de las disposiciones contenidas en el Código Sanitario y demás leyes, reglamentos normativos complementarios, será efectuada por la Secretaría Regional Ministerial de Salud (SEREMIS) respectiva, sin perjuicio de la competencia que la ley asigne a otros organismos.

En el capítulo IV se detalla las funciones del Instituto de Salud pública, dentro de ellas se incluye las actividades al control de calidad de medicamentos, en todas las etapas; autorizar la instalación de laboratorios de producción e inspeccionar su funcionamiento, registrar medicamentos y demás productos sujetos al control de acuerdo a las normas que determine el Ministerio de Salud e inclusive su comercialización.

### **Ley 19.937 de Autoridad Sanitaria del 24 de febrero de 2004**

Esta ley modifica leyes del ámbito de la salud que busca mejorar aún más el sistema, en el caso del DFL N° 725, que señala que la Autoridad sanitaria es el Ministerio de salud, que los sucesores legales de los servicios de salud corresponden a las SEREMIS y al director del Instituto de Salud Pública en relación con las facultades que legalmente le corresponden, las que se señalan en la Ley 2.763. Asimismo esta ley es modificada en los artículos para clarificar las funciones que le corresponden al MINSAL, en relación a la reforma de la salud, en establecer un reglamento y supervisar el funcionamiento del sistema de salud en relación a la implementación del plan AUGE. Además señala la organización con el Subsecretario de Redes Asistenciales y el Subsecretario de Salud pública.

### **Reglamento Ministerio de Salud Dto. N ° 136/04 (2004)**

Este reglamento señala que el sector salud se encuentra integrado por todas las personas que de derecho público o privado, realizan o contribuyen a la ejecución de las acciones de protección, fomento, diagnóstico, recuperación de la salud de la población. Además señala las funciones y responsabilidades del ministerio de salud entre las cuales se encuentra la supervigilancia de los diferentes estamentos del sistema de salud en ellos el Instituto de Salud Pública de Chile.

**DFL N ° 1: Fija texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto Ley N ° 2.763, DE 1979 y de las leyes N ° 18.933 Y N ° 18.469. (2009)**

En el capítulo IV artículo 59 se señala las funciones del Instituto de Salud Pública de Chile, dentro de estas se encuentra el ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, autorizando instalación de laboratorios de producción e inspecciones, y su funcionamiento así como también autorizar y registrar medicamentos, controlar productos farmacéuticos que causen dependencia, entre otras, garantizando la disposición de medicamentos seguros y de calidad a la población chilena.

**Decreto Supremo N° 1.222, de fecha 26 de agosto de 1997,**

En el artículo 28° c), se menciona que una de las funciones del Instituto es “Programar y coordinar la ejecución de las actividades de Farmacovigilancia para evaluar los efectos de los diferentes medicamentos autorizados en el país”.

**Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimentos de uso médico D.S. 1876/1995**

Dentro de sus artículos se señalan varias disposiciones en relación a la elaboración, control de calidad, registro, publicidad y expendio de medicamentos. En el título I artículo 4° se enumeran los términos más utilizados y que posteriormente serán incorporados para la elaboración del glosario de la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

**Norma Técnica N ° 57 Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos 2001**

Norma que establece los requisitos a seguir para la ejecución de ensayos clínicos, dentro de los cuales se señala que los eventos adversos surgidos en la investigación deben informarse al Centro Nacional de Farmacovigilancia, al patrocinante y al comité de evaluación ético-científico por el investigador principal. El comité informará eventos adversos severos que posiblemente estén relacionados con el estudio, al MINSAL en un plazo máximo de 15 días.

**Circular N ° 09/2001 Notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos**

En la circular se señala que con el fin de garantizar la seguridad y uso racional de medicamentos, se cuenta con el Centro Nacional de Farmacovigilancia para conocer la realidad de las reacciones adversas en nuestra población y que se considera imprescindible que la industria farmacéutica notifique las reacciones adversas al centro, por lo que se solicita el reporte voluntario en el formulario del Instituto de Salud Pública.

**Circular N ° 04/2009 Aclara y actualiza los requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones.**

En esta circular se señala en el punto 2.3, que todos los eventos adversos surgidos en la investigación clínica, deben reportarse al Centro Nacional de forma periódica en concordancia a la duración del protocolo. Los eventos adversos serios deben reportarse en un plazo no mayor a 15 días al centro.

**Circular n ° 05/2010 Aclara y completa circular N° 04/09 sobre notificación de eventos adversos en ensayos clínicos**

Completa el punto anteriormente señalado, separando la notificación de los eventos adversos serios nacionales de los internacionales, siendo en los primeros el reporte tanto de los esperados como inesperados y en los segundos solos deben reportarse los inesperados. Los eventos adversos relacionados no serios se reportarán en el informe de seguridad en una periodicidad determinada por la duración del estudio. Además se incluye un glosario con los conceptos involucrados en la circular.

### **Política Nacional de Medicamentos (2004)**

En el marco de la Reforma de la Salud el MINSAL, ha estimado revisar la política de medicamentos vigente en el país a fin de adecuarla al compromiso del Gobierno de garantizar el acceso oportuno y equitativo de la población a los medicamentos.

Se señala que para asegurar un sistema de vigilancia en la seguridad de los medicamentos disponibles en el país deben establecerse las siguientes líneas de acción:

- 1. Establecer la obligatoriedad de los fabricantes o importadores de productos farmacéuticos para que realicen la notificación al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia, de los problemas de seguridad detectados en los medicamentos que ingresan al mercado nacional y que son de uso reciente en otros países.*
- 2. Crear en los centros de salud públicos y privados, una instancia responsable de la capacitación en farmacovigilancia y del registro y notificación de efectos adversos al Centro Nacional.*
- 3. Promover entre los usuarios, la notificación de fallas de calidad detectadas en los medicamentos y posibles reacciones adversas manifestadas en su uso.*

### VI.3. ANTECEDENTES ORGANISMOS NO GUBERNAMENTALES

#### VI.3.1 Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS)

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (The Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS) es una organización no gubernamental establecida en 1949 por la OMS y por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Por más de 15 años CIOMS ha proporcionado espacios de discusión en las materias de su competencia (foros) para que los agentes regulatorios y la industria farmacéutica discutan sobre tópicos de interés mutuo.

Esta organización ha formado grupos de trabajo en temas relacionados a la Farmacovigilancia, estos grupos se encuentran conformados por científicos con vasta experiencia en las diferentes áreas de relevancia para esta organización:

CIOMS grupo I (1990)	Reporte de Reacciones Adversas (Reporting of Adverse Drug Reactions).
CIOMS grupo II (1992)	Reportes Periódicos de Seguridad - PSUR (Periodic Safety Update Report-PSUR)
CIOMS grupo III/V (1995)	Información Básica de Seguridad Clínica-CCSI (Core Clinical Safety Information-CCSI)

CIOMS grupo III/V (1999)	Desarrollo de la Información de Seguridad-DCSI (Developmental Core Safety Information- -DCSI).
CIOMS grupo IV (1998)	Balance riesgo-beneficio (Benefit- Risk balance)
CIOMS grupo V (2001)	Retos actuales en Farmacovigilancia. Current Challenges in Pharmacovigilance.

En 2001 se creó el grupo VI, que reunió a científicos del mundo que forman parte de las autoridades regulatorias y de las compañías farmacéuticas de algunos de los países participantes de CIOMS, dado el interés público y profesional sobre los ensayos clínicos seguros y ética. El ámbito de aplicación de este grupo incluye los medicamentos en todas las fases previas a la autorización de comercialización. El objetivo es desarrollar guías útiles y apropiadas para las compañías, agentes regulatorios y académicos patrocinadores de ensayos clínicos, con el fin maximizar beneficios y disminuir los riesgos asociados a los medicamentos en las etapas de desarrollo de los mismos. Para lograr dicho objetivo este grupo recopiló información con el fin de proponer el concepto del proceso de planificación de farmacovigilancia en una etapa más temprana del desarrollo de un nuevo medicamento (14,36).

### VI.3.2 Conferencia Internacional de Armonización (ICH)

La Conferencia Internacional de Armonización (the International Conference of Harmonisation - ICH), se crea en el año 1989 en París en la Conferencia de Autoridades regulatorias (International Conference of Regulatory Authorities -ICDRA).

Esta entidad se estableció con el objetivo de interpretar y aplicar guías y requerimientos para la autorización de comercialización de un nuevo medicamento de manera armonizada.

En las primeras reuniones se estableció que los tópicos seleccionados para la armonización debían ser divididos en: ***Seguridad, Calidad y Eficacia***, que reflejan los tres criterios más relevantes para la aprobación de un nuevo medicamento.

Las categorías en las cuales se llegó a un acuerdo para armonizar son las siguientes:

- 1) Nuevos productos medicinales.
- 2) Falta de armonización de requerimientos técnicos.
- 3) Transición a la aplicación de procesos de ensayos.

Los anteriores con el fin de desarrollar nuevas guías o recomendaciones de ICH.

- 4) Revisión de las guías existentes que requieran mayores cambios.
- 5) Mantener las guías de la ICH que requieran cambios menores.

ICH cubre tres regiones: Unión Europea, Japón y Estados Unidos, donde se desarrollan la mayoría de las innovaciones farmacéuticas, y consiste en las siguientes agrupaciones:

<b>Unión Europea</b>	Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency - <b>EMA</b> )
	Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (European Federation of Pharmaceutical Industries Association - <b>EFPIA</b> )
<b>Japón</b>	Asociación Japonesa de Fabricantes Farmacéuticos (Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association - <b>JPMA</b> )
	Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social Japón (Ministry of health, Labour and welfare Japón - <b>MHLW</b> )
<b>Estados Unidos</b>	Administración de Drogas y Medicamentos (Food and Drug Administration - <b>FDA</b> )
	Industrias Farmacéuticas e investigadores de América (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America- <b>PhARMA</b> )

Además cuenta con observadores que son: la OMS, la Asociación de libre mercado de Europa (European Free Trade Association-EFTA) que en la actualidad es representado por The Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic Switzerland) y Canadá (representado por el Ministerio de Salud de Canadá).

Hasta el momento la ICH ha publicado alrededor de 51 guías en las tres áreas determinadas y además provee de recomendaciones en las siguientes áreas multidisciplinarias:

**M1:** Diccionario médico para actividades regulatorias de medicamentos (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities -MedDRA)

**M2:** Estándares electrónicos para la transferencia de información regulatoria (Electronic Standards for the transfer of Regulatory Information-ESTRI).

**M3:** Tiempos de estudios preclínicos en relación a los ensayos clínicos.

**M4:** Documento técnico para la autorización de comercialización (Common Technical Document for Marketing Authorisation Applications-CTD).

El desarrollo de una guía o recomendaciones de la ICH es un proceso de cinco etapas:

- \* **ICH Etapa 1:** Desarrollo de lineamientos consensuados de la guía o recomendación de la ICH.
- \* **ICH Etapa 2:** inicio de las acciones regulatorias
- \* **ICH Etapa 3:** Consulta a las autoridades regulatorias de cada región.
- \* **ICH Etapa 4:** Adopción de la guía o recomendación de la ICH, por parte de las tres regiones
- \* **ICH Etapa 5:** Implementación de la guía o recomendación de la ICH.

En base a lo anterior se crearon guías relacionadas a la farmacovigilancia en el documento **ICH-E2E: Pharmacovigilance planning**. Este tópico fue inspirado en el sistema de farmacovigilancia del Reino Unido. El documento se

encuentra dirigido a los titulares de registro y a las autoridades con el fin de planificar la recolección de datos especialmente, pero no de forma exclusiva, en las etapas previas a la comercialización. Provee un formato de plan de farmacovigilancia, terminología armonizada para los métodos de vigilancia activa y pasiva, así como también principios para la conducta en estudios epidemiológicos no experimentales de fármacos. Es un marco formal de integración de la farmacovigilancia tanto para el asesoramiento de la fase de pre- comercialización como de post comercialización (37).

### VI.3.3 Organización Panamericana de la Salud (OPS)

La OMS establece dentro de sus principios el “*desarrollar, establecer y promover los estándares internacionales en lo referente a los alimentos, los productos biológicos, las preparaciones farmacéuticas y los productos similares*”.

La OPS también apoya la formulación de políticas de medicamentos esenciales. Bajo estos planteamientos, la OPS ha convocado Conferencias Panamericanas para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, que en su segunda versión realizada en el año 1999 estableció la ***Red Panamericana de la Reglamentación Farmacéutica -Red- PARF***, para apoyar los procesos en la armonización de la reglamentación farmacéutica de la región de las Américas, constituida por las autoridades reguladoras de medicamentos de 35 Estados miembros y representantes de la Federación Latinoamericana de Industrias farmacéuticas - FIFARMA y la Asociación Latinoamericana de la Industrias Farmacéuticas - ALIFAR (38).

Entre sus objetivos se encuentran:

- \* Establecer foro Panamericano de las agencias reguladoras de medicamentos de la región para discutir y buscar soluciones a problemas comunes, siendo las propias agencias las que lideran y participan en el proceso.

- \* Mejorar el acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces de forma de mejorar la calidad de los mercados farmacéuticos.
- \* Promover la cooperación técnica donde las autoridades reguladoras mas desarrolladas apoyan y comparten su experiencia con aquellas menos desarrolladas (39).

Se encuentra conformada por:

- \* **NAFTA** (Tratado de Libre Comercio de América del Norte), que agrupa a Canadá, México y Estados Unidos (40).
- \* **MERCOSUR** (Mercado Común del Sur), agrupa a Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay (41).
- \* **SICA** (Sistema de Integración Centroamericana), conformado por Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá (42).
- \* **COMUNIDAD ANDINA**, conformado por Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú (43).
- \* **CARICOM** (Comunidad del Caribe), agrupando a Antigua y Barbuda, Bahamas, Belice, Dominica, Granada, Guyana, Haití, Jamaica, Montserrat, Sant Kitts and Nevis, Santa Lucía, San Vicente y las Granadinas, Suriname y Trinidad y Tobago (44).
- \* **ALIFAR** (45).
- \* **FIFARMA** (46).

El cuadragésimo segundo Consejo Directivo de la OPS (Septiembre del 2000) aprobó la resolución CD42/R11. La resolución fue elaborada como un apoyo de los ministros de salud de los Estados de Miembros a la Red PARF y al proceso de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

Desde el año 2003 OPS es miembro del Grupo de Cooperación Global (GCG) de la ICH, lo que da la posibilidad a los países que no se encuentran asociados a esta entidad, de aprender y compartir las dificultades e inquietudes por las normas de ICH(39).

#### **Grupos de trabajo Red- PARF**

En el marco de las actividades de la Red-PARF se han creado grupos de trabajo, con el fin de elaborar directrices para la armonización en las diferentes áreas de interés farmacéutico: *Buenas prácticas de fabricación, Bioequivalencia y biodisponibilidad, Buenas Prácticas Clínicas, Clasificación, Falsificación, Buenas Prácticas de Laboratorio, Farmacopea, Plantas Medicinales, Registro de Medicamentos, Farmacovigilancia, Vacunas y Promoción.*

Los participantes del grupo de trabajo de trabajo de farmacovigilancia, se encuentran mencionados en la tabla N° 2, y son los que llevan a cabo la elaboración de la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la región de las Américas:

TABLA N° 2: MIEMBROS DEL GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RED-PARF

Miembros		Miembros Alternos	
MERCOSUR	Uruguay	MERCOSUR	Brasil
COMUNIDAD ANDINA	Colombia (coordinación)	COMUNIDAD ANDINA	Perú
SICA	Panamá	SICA	Guatemala
CARICOM	Barbados	CARICOM	Surinam
NAFTA	México	NAFTA	Canadá
ALIFAR	Perú	ALIFAR	Argentina
FIFARMA	Estados Unidos		
Designado por OPS: Cuba			

(47)

Este grupo publicó en 2008 la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, con las directrices que se deben seguir para el establecimiento de sistemas de farmacovigilancia en los países de la región. Este documento aún se encuentra en etapa de revisión por parte de los observadores y participantes del grupo, por lo que aún no se encuentra publicado el documento oficial (16).

### **VI.3.4 Centro de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala (UMC)**

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, establecido en 1968, tuvo como primeros países participantes a *Alemania, Australia, Canadá, Irlanda, Países Bajos, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos.*

El objetivo de este programa es el asegurar que pudieran ser identificados los primeros indicios de problemas relacionados con los medicamentos. El Centro reúne la información de reacciones adversas a nivel mundial. Este programa se ha convertido en una red global de centros de farmacovigilancia en más de 120 países en todo el mundo. En cada país su correspondiente Ministerio de Salud, o equivalente, designa a un Centro Nacional de Farmacovigilancia responsable de mantener los contactos con la OMS en las cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos. Esta red de centros es coordinada por el Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional (The Uppsala Monitoring Center -UMC) ubicado en Uppsala, Suecia.

Las funciones del programa de monitoreo de medicamentos de la OMS incluyen:

- \* Identificación y análisis de señales de nuevas reacciones adversas
- \* Proveer a la OMS una base de datos como referencia de señales
- \* Intercambiar información entre la OMS y los Centros Nacionales a través de *Vigimed*.
- \* Publicación de boletines periódicos, guías y libros.

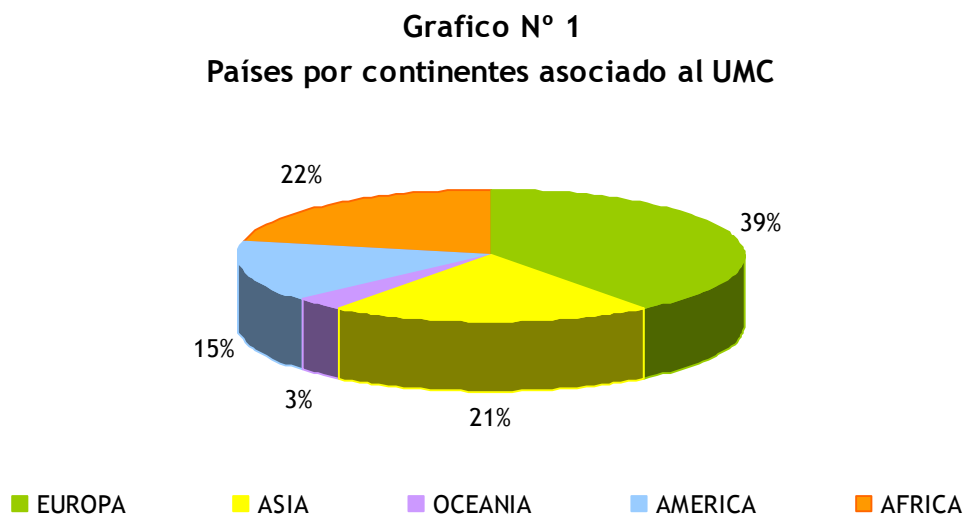
- \* Suministrar herramientas para el manejo de la información clínica
- \* Proveer de entrenamiento y soporte de consultas a los centros nacionales.
- \* Entregar software para el manejo del reporte de casos
- \* Reuniones anuales para los representantes del centro.
- \* Establecer metodologías para el desarrollo de la farmacovigilancia como una ciencia (12).

El UMC gestiona la base de datos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales (Individual Case Safety Reports -ICSR) que recibe de los centros nacionales de los países miembros del programa, esta base es denominada Vigibase, que contiene en la actualidad aproximadamente cinco millones de registros de casos individuales, en los que hay identificado un medicamento que se ha evaluado como sospechoso de contribuir a una reacción adversa en el paciente expuesto.

Los países que cuentan con un sistema de farmacovigilancia y con un número cercano de reportes anuales recomendado de **200 reportes /millón de habitantes/año**; se encuentran asociados como miembros de este Centro. Al momento de la revisión eran 120 los países adheridos al programa siendo 101 participantes en calidad de miembros del mismo (48).

#### VI.4. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

De las 243 entidades que conforman el mapa mundial 101 se encuentra asociado en calidad de país miembro del programa de Vigilancia de Medicamentos de la OMS. Los países fueron ordenados por continente para así visualizar la presencia de los mismos en el programa (Grafico N° 1):



De los 101 países asociados:

- \* 40 corresponden al continente europeo
- \* 21 a Asia
- \* 22 a África
- \* 15 al continente americano
- \* 3 a Oceanía

A raíz de este análisis se evidenció que Europa es el continente con mayor presencia en el programa de la OMS.

Cada uno de ellos fue revisado a través del sitio Web oficial de la entidad que representa a cada país asociado para obtener la siguiente información relevante:

- \* Año de establecimiento
- \* Organización del sistema de farmacovigilancia
- \* Legislación
- \* Reportes: obligatorios y/o voluntarios
- \* Guías de Farmacovigilancia
- \* Plazos de entrega de notificaciones

Estos tópicos se seleccionaron para establecer una comparación global de los sistemas de farmacovigilancia de cada país; siendo los datos más importantes a analizar su legislación, reportes, plazos de entrega y guías de farmacovigilancia. El fin último de esta búsqueda es establecer que países cumplen con los criterios de inclusión para una revisión más exhaustiva de su normativa y de sus guías de farmacovigilancia para así también visualizar que tan masificada y que tan desarrollada se encuentra la farmacovigilancia a nivel mundial.

Para lo cual, se desarrollo una tabla comparativa en base a los datos mencionados anteriormente para facilitar la comparación, que será posteriormente analizada y así evidenciar de manera gráfica los motivos de la exclusión e inclusión de los países de acuerdo a los criterios establecidos. (Anexo

1)

Según los criterios de exclusión algunos países fueron descartados por no cumplir con los siguientes criterios:

\* **No contar con apoyo legislativo:** Chipre, India, Irán, Macedonia, Nueva Zelanda, Países Bajos, Singapur y Tunisia.

\* **Año de ingreso muy reciente:** fueron descartados los siguientes países debido al reciente desarrollo de sus actividades de farmacovigilancia:

Andorra  
Arabia Saudita  
Barbados  
Botswana  
Congo  
Costa de Marfil  
Eslovenia  
Etiopía  
Kazakhstan  
Kenia  
Madagascar  
Montenegro  
Namibia  
Senegal  
Sierra leona  
Sudán  
Zambia

\* **Escasa información recopilada en Internet o no cuentan con un sistema establecido o completamente implementado:** Esto se debe a que los sitios Web no se encuentran actualizados, o bien han sido cerrados o no cuentan con la versión en inglés. En este grupo se encuentran: *Bielorrusia, Egipto, Estado de Brunei, Fiji, Ghana, Indonesia, Irán, Islandia, Jordania, Kirguistán, Letonia, Lituania,*

*Moldava, Malta, Nepal, Mozambique, Nigeria, Omán, Serbia, Sri Lanka, Surinam, Togo, Uganda, Uruguay, Uzbekistán y Vietnam.*

De acuerdo a lo señalado, finalmente se seleccionaron 54 los países, los que fueron incluidos en este estudio en primera instancia de forma más exhaustiva cuatro tópicos: ***legislación, obligatoriedad de notificación; plazos de entrega de notificaciones de sospechas de reacciones adversas y guías de Farmacovigilancia.*** Para posteriormente profundizar en la discusión.

Las tablas a continuación clasifican los países de acuerdo a su grado de cumplimiento de los tópicos señalados (de 1 a 4), señalando las principales características de dichos tópicos:

**TABLA N° 3: Países que cuentan con apoyo legislativo para las actividades de Farmacovigilancia, obligatoriedad de reporte:**

Países	Legislación	Obligatoriedad de reporte		
		M	D	TR
Armenia	The Law of the Republic of Armenia About 27 October 1998. Article N° 17.			X
China	Regulations for Adverse Drug Reaction Monitoring was promulgated by SDA in conjunction with MOH 1999.	X	X	X
Grecia	1316/83) modificado en el año 1991			X
Irlanda	VOLUME 9A: of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.			X
Italia	Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219 Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernete i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE	X	X	X
Malasia	National Pharmaceutical Control Bureau Ministry of Health Malasya Drug Registration Guidance Document.			X
Marruecos	Circulaire ministérielle (N ° 2 DR/10)			X
Noruega	Circular 11/2003 (Published in Norwegian 2003-09-19)Mandatory updating on medicines with national marketing authorisation in Norway			X
Polonia	Pharmaceutical Act of 1991, 22. ACT Of 6 September, 2001 Pharmaceutical Law			X
Serbia	<i>Regulations on marketing authorisation procedure</i> (Official gazette No. 93 of 1 November 2005 <i>Regulations on ADRs Reporting, Collecting and Monitoring</i> (Official gazette No. 99 of 10 November 2006	X		
Suecia	regulation EG/726/2004	X	X	
Tailandia	Drug Act of B.E.2546 (2003)			X
Venezuela	La Ley de Medicamentos 03.08.2000			X
Zimbabwe	No se pudo obtener el documento legal original por que la página se encontraba fuera de servicio.			X

(M: Médicos, D:Dentistas, TR: Titular de Registro)

## ARMENIA

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Department of Pharmacovigilance and Rational Drug Use	1994	Solo centro nacional	THE Law of the Republic of Armenia. About 27 October 1998. Article N° 17.), los titulares de registro deben reportar todas las RAM. Para los profesionales de la salud el reporte es voluntario

**Conexión con la autoridad regulatoria:** el centro nacional se encuentra en la Agencia de Medicamentos y Tecnología Médica de Armenia la que es parte del Ministerio de Salud.

**Monitorización:** Se monitorean vacunas y productos biológicos, así como fitomedicamentos (50).

**Acciones regulatorias:** Las industrias son agentes participantes de las decisiones regulatorias.

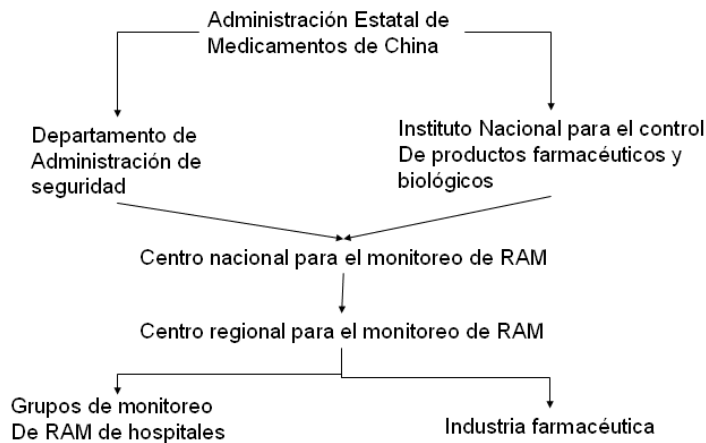
En el año 1992 se crea Agencia de Medicamentos y Tecnología Médica de Armenia (Armenian Drug and Medical Technology Agency -ADMTA). En un principio el reporte fue escaso, pero con el apoyo de la OMS generaron un nuevo formulario para facilitar la información de los profesionales de la salud, bilingüe (armenio y ruso); además se admiten los reportes de los profesionales aunque se encuentren incompletos (51).

## CHINA

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
National Centre for ADR Monitoring	1989	Cuenta con un centro nacional y 31 sub centros regionales	Es requerimiento para la industria, instituciones médicas y expendedores de medicamentos elaborar PSUR bajo las regulaciones de la ADR.

En sus inicios el sistema era controlado por el Ministerio de Salud. En la actualidad es controlado por una nueva entidad, la Administración Estatal de Medicamentos de China. El sistema consta de centro nacional y regional.

### Conexión con la autoridad regulatoria:



**Procedimientos acciones regulatorias:** el centro nacional reporta las reacciones adversas serias a la administración estatal de medicamentos, para que tome la decisión final en base a la información clínica suficiente (50).

**Plazos:** las RAM nuevas y serias deben ser notificadas en un plazo de 15 días, al igual que las que causen la muerte del paciente. Otras RAM deben ser notificadas cada 3 meses.

En la actualidad China cuenta con 31 centros regionales que envían sus reportes al Centro Nacional de Monitorización de RAM. Al inicio del año 2008 la base de datos del centro nacional contiene aproximadamente 1,2 millones de casos individuales de reportes de seguridad (ICSRs), solo una pequeña fracción de estos reportes se encuentran disponibles en la Vigibase, porque deben ser traducidos a mano al inglés (52).

### **GRECIA**

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
National Drug Organization EOF.	1986	Comités de farmacovigilancia hospitalaria suman 199. Además de un centro nacional que unifica el sistema	El monitoreo de RAM tiene base legal (Nº 1316/83) modificado en el año 1991, que establece a los comité de farmacovigilancia como responsable de la evaluación de los reportes de RAM.

**Plazos:** Por decreto ministerial, establece los requerimientos para los titulares de registro, las compañías deben reportar todas las reacciones adversas serias que ocurran en la Unión Europea y todas las reacciones adversas serias que ocurran en otros países en un plazo de 15 días desde que las recibieron.

Por ley (1997) los profesionales de salud están obligados a reportar todas las reacciones adversas de manera inmediata al centro.

**Monitorización:** los reportes asociados con nuevos productos, productos biológicos y medicamentos desarrollados por procesos de biotecnología (50).

### **IRLANDA**

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Irish Medicine Board	1969	Solo centro nacional	El monitoreo de RAM cuenta con respaldo legal. No existe requerimiento legal para los profesionales de la salud a reportar las sospechas de RAM pero la industria farmacéutica si se encuentra obligada como condición de autorización de comercialización

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, radio fármacos, fitofármacos, (en lo que respecta a los que tienen autorización de comercialización), medicamentos veterinarios, dispositivos médicos (sólo si contienen medicamento) (50).

### **ITALIA**

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Centro Nazionale di Farmacovigilanza	1980	Centro nacional. Hospitales de mayor complejidad universidades operan como sistemas de monitoreo de RAM independientes.	El monitoreo de reacciones adversas tiene bases legales. El reporte es obligatorio por ley tanto para la industria como para los médicos.

**Monitorización:** productos de los cuales el centro ha recibido sospecha de reacciones adversas serias e inesperadas. Los casos más importantes son publicados en “Bollettino di Informazione di Farmaci” (50).

En el año 2001 se reestructuro el sistema creándose la Red Nacional de Farmacovigilancia (Rete Nazionale di Farmacovigilanza - RNF), entidad que es el encargado de recolectar, analizar, elaborar y compartir, información de reportes de reacciones adversas de medicamentos y vacunas (53).

La información derivada de los centro independiente de farmacovigilancia no se integra con la recogida a nivel nacional, pero si estos reportes son transmitidos al centro nacional.

## **MALASIA**

<b>Nombre Oficial</b>	<b>Año de establecimiento</b>	<b>Organización</b>	<b>Legislación</b>
National Adverse Drug Reaction Monitoring Center		Los hospitales de mayor cobertura y las compañías farmacéuticas también operan como sistemas de monitorio de RAM. Todos los reportes deben ser enviados al centro nacional	la ley estipula que los importadores así como también los titulares de registro deben notificar inmediatamente a la autoridad regulatoria de medicamentos de todas las RAM que aparezcan de los productos a su cargo. El reporte de los profesionales de la salud es voluntario.

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos y medicamentos herbarios.

**Procedimiento acciones regulatorias:** el comité asesor es un sub comité de la autoridad controladora de medicamentos en malasia. Aconseja a la autoridad regulatoria en materia relacionadas a las RAM y también recomienda acciones regulatorias como resultado de los reportes. La evidencia considerada en estos casos contempla el número de reportes y la seriedad de la RAM (50).

**Conexión con la autoridad regulatoria:**



**MARRUECOS**

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Centre Anti Poison Et De Pharmacovigilance National	1989	Cuenta con centro regional; los estudiantes de farmacia son empleados por las instituciones para recolectar activamente los reportes de RAM.	Regulado por circular ministerial (2DR10) con funciones específicas del centro, las condiciones de los reportes y sobre quien debe reportar.

**Compensación al notificador:** no existe, pero si existe un esquema para compensar a los médicos que reporten un número significativos de observaciones anuales.

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, medicamentos herbolarios y medicamentos veterinarios (50).

## **NORUEGA**

<b>Nombre Oficial</b>	<b>Año de establecimiento</b>	<b>Organización</b>	<b>Legislación</b>
The Norwegian Medicines Control Authority (NOMA)	1971	Solo un centro nacional	Médicos y dentistas noruegos están obligados por ley a notificar las RAM nuevas, serias y las reacciones inesperadas al centro nacional. Los titulares de registro deben notificar las RAM que puedan tener consecuencias para la salud humana.

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos y radio fármacos. Así como también en medicamentos nuevos y ciertos medicamentos cuyas señales específicas así lo han determinado.

**Procedimientos acciones regulatorias:** cuando una señal es generada la autoridad de control de medicamentos es la que analiza la situación con todos los participantes como, titulares de registro. Todos los especialistas son llamados a analizar el problema de seguridad de un medicamento en particular (50).

En los últimos años se han establecidos 5 centros regionales de farmacovigilancia con el fin de descentralizar el sistema, El NOMA es el encargado de retroalimentar a los centro regionales con la información obtenida a raíz de los reportes (54).

## POLONIA

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Centre for Monitoring of Adverse Effects of Drugs	1972	existe una red de centros regionales establecidos	The Pharmaceutical Act of 1991 22, estipula obligatoriedad del reporte de RAM a la autoridad competente por parte del titular de registro

**Monitorización:** radio fármacos y fitofármacos (50).

Las actividades del centro regional se relacionan con el monitoreo de RAM, que incluyen la recepción de reportes individuales, entregar información a los titulares de registros, OMS y a la EMA, además de asesorar en la elaboración de los PSUR. El centro recolecta los reportes de sospechas del reporte voluntario, de estudios de post-comercialización y de la literatura científica. Las bases legales de la farmacovigilancia están basadas en el Acta Farmacéutica del 2001 (55).

## SERBIA

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
National Centre for Adverse Drug Reactions	1994	centro nacional y sub centros regionales	existe requerimiento legal para el reporte de todas las sospechas de RAM de nuevos medicamentos así como también la sospecha de RAM de medicamentos establecidos

**Conexión con la autoridad regulatoria:**



**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, radio fármacos y dispositivos médicos (50).

**SUECIA**

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Division of Drug Epidemiology, Medical products Agency	1965	Centro nacional y centros regionales.	los médicos y los dentistas están obligados a reportar las RAM inesperadas, nuevas, serias y fatales a medicamentos

**Procedimientos acciones regulatorias:** se envía un formulario a la compañía farmacéutica demandando una acción, basado en la evidencia existente. Dependiendo de las características del problema son consultados expertos (50).

## TAILANDIA

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
National Adverse Drug Reaction Monitoring Centre	1983		De acuerdo a la resolución del comité de medicamentos la industria farmacéutica debe monitorizar todos los nuevos medicamentos por medio de la recolección de RAM espontáneas. Estas funcionan como sistemas de monitorización de nuevos medicamentos. Existe un sistema de monitorización post registro que dura dos años, en los cuales las empresas pueden enviar reportes de RAM que han recibido de manera espontánea por parte de los médicos en un plazo de 4 meses una vez que hayan recibido dicha información.

**Monitorización:** vacunas y productos biológicos (50).

Es uno de los países que mayor crecimiento en reportes ha tenido desde su instauración a través de su centro nacional de monitoreo de reacciones adversas (Nacional ADR Monitoring Centre - NADRM). En el año 1992 se establecieron 19 centros regionales en los principales hospitales, en el año 2003 pasaron a ser 23. En el año 1997 las responsabilidades del NADRM incluyen a todos los productos de salud y es renombrado como el centro de reacciones adversas de productos

(Adverse Product Reaction Monitoring Centre - APRMC). A parte de los medicamentos incluye a los narcóticos, psicotrópicos, alimentos, cosméticos, dispositivos médicos y sustancias tóxicas (56).

## VENEZUELA

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica CENAVIF	1989, ingresa el año 1995 al UMC	Centro nacional. Hospitales de mayor complejidad y compañías farmacéuticas operan como sistema de monitoreo de RAM	Las compañías farmacéuticas están requeridas a reportar toda la información nueva relacionada a seguridad de medicamentos aprobados por la autoridad regulatoria. De acuerdo a la Ley de Medicamentos vigente, en su Capítulo V, los Artículos 31 y 32 se refieren la obligatoriedad del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de crear programas concernientes a la vigilancia permanente de los efectos adversos a los medicamentos.

**Procedimiento para acción regulatoria:** CENAVIF informa a la junta de revisión de productos farmacéuticos, la que es responsable de las acciones regulatorias, basada en la evidencia disponible, severidad de la reacción entre otras. Para ayudar al análisis se solicita consulta a un panel de expertos (50).

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF), inició su funcionamiento en el año 1987. Surge como una Unidad adscrita a la Sección de Farmacología Clínica Sanitaria del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”. Este Centro a su vez, está creando centros efectores de Farmacovigilancia, para ampliar su funcionamiento a nivel nacional (57).

**TABLA N° 4: Países que cuentan con apoyo legislativo para las actividades de Farmacovigilancia, obligatoriedad de reporte y plazos de entrega de notificación:**

País	Legislación	Obligatoriedad reporte			Plazos de entrega
		M	D	TR	
Alemania	Notification of Adverse drug reactions and Drug Abuse according to Section 63b (1) to (8) of the German Medicines Act (AMG)			X	15 días hábiles
Austria	Vol. 9a of the Rules Governing the Use of Medicinal products in the EU.	X	X	X	15 días hábiles
Francia	Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique ( 10 <sup>ème</sup> : Décrets en Conseil d'Etat)	X	X	X	15 días hábiles
Hungría	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decree 52/2005 (XI.18) of the Minister of Health on the marketing authorization of medicinal products for human use</li> <li>• Act XCV of 2005 on medicinal products for human use and on the amendment of other laws regulating the pharmaceutical market</li> </ul>	X			7 días hábiles
Japón	Ministerial Ordinance on PAL			X	15 a 30 días hábiles según severidad
Portugal				X	15 días hábiles.

Reino Unido	Regulation (EC) No 726/2004 Title II Ch. 3 Articles 21 to 29: Pharmacovigilance requirements			X	15 días hábiles
Rumania	Decision no. 12/24.03.2000 regarding the approval of "Regulations on pharmacovigilance activity",			X	15 días hábiles
Rusia				X	10 a 30 días hábiles según severidad
Suiza	Article 25 IKV- Regulativ - duty to report for marketing authorization holders.			X	14 días hábiles

(M: Médicos, D:Dentistas, TR: Titular de Registro)

## ALEMANIA

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Federal Institute for Drugs and Medicam Devices. ( Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM)	1978	Centro nacional cuenta con la colaboración de la comisión de medicamentos de los profesionales de la salud, recolectada de varias fuentes son centralizadas en el BfArM.

**Legislación:** The German Medicines Act. 29 AMG estipula lo siguiente:

- ◆ *Medicamentos aprobados en proceso nacional:* los casos de RAM serias reportadas a las compañías farmacéuticas deben ser enviados a la autoridad federal en un plazo no mayor a 15 días desde que fue recibida. Reportes de todos los casos de sospechas deben ser registrados de manera inmediata, ya que pueden ser solicitados periódicamente.

- ◆ *Medicamentos aprobados en proceso centralizado*: los casos de sospecha de RAM serias y RAM inesperadas de las que se tenga información de países fuera de la UE deben ser notificadas a la autoridad en un plazo no mayor a 15 días desde que fueran recibidas por la compañía farmacéutica.
- ◆ Los titulares de registro están obligados a notificar. Profesionales de la salud es voluntario.

**Monitorización**: medicamentos biológicos, radio fármacos, fitofármacos y dispositivos médicos. Además se enfoca en los productos nuevos comercializados en Alemania y la información es publicada en “Arzneimittelschnellinformation” (50).

## **AUSTRIA**

<b><u>Nombre oficial</u></b>	<b><u>Año de establecimiento</u></b>	<b><u>Organización</u></b>
Pharmacovigilance Department II A/3.	1987	Solo un centro nacional

**Legislación**: el monitoreo de reacciones adversas se encuentra con bases legales de acuerdo a la Ley de Drogas y la farmacovigilancia en la Ordenanza 2006, deben notificar médicos, odontólogos, veterinarios, dentistas, matronas, farmacéuticos, boticarios a la Oficina Federal para la Seguridad en la Atención Sanitaria (BASG)/ AGES PharmMEd (50).

**Plazos**: Todas las RAM obtenidas por los diversos métodos deben ser notificadas en un plazo no mayor a 15 días hábiles (58).

## FRANCIA

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Unité de pharmacovigilance	1975	Centro nacional y 31 centros regionales

**Legislación:** existe dos decretos (2309/93 y 93/39/CEE) concernientes a los medicamentos usados en humanos y a aquellos derivados de sangre humana, que requieren la notificación de los profesionales de la salud así como también de los titulares de registro. Un decreto del año 1995 reestructura el sistema, bajo este decreto se obliga a los médicos, dentistas y matronas a reportar las RAM serias y las serias inesperadas. Todos los profesionales de la salud pueden notificar a los centros regionales de farmacovigilancia. Las industrias farmacéuticas deben reportar a la Unidad de farmacovigilancia de la agencia de medicamentos francesa, en un tiempo no mayor a 15 días desde que fueron recibidas.

**Plazos de reporte:** los profesionales de la salud deben reportar inmediatamente al recibir una RAM, la industria también pero tiene un plazo de 15 días en el caso de una RAM seria. Las compañías deben reportar los PSUR (Informes Periódicos de Seguridad) cada 6 meses por los primeros 2 años y una vez al año por los 5 años siguientes (50).

## HUNGRIA

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
National Institute of Pharmacy	1985	Solo centro nacional

**Legislación:** por decreto ministerial el instituto es el encargado de recolectar y procesar RAM. Existen requerimientos legales a la industria:

***Ensayos Clínicos:*** Todas las RAM detectadas en el país por el investigador deben ser reportadas en un plazo de 3 días hábiles. Todas las sospechas de RAM serias recibidas por la industria farmacéutica deben notificarse en un plazo de 3 días hábiles.

***Fuera de ensayos clínicos:*** Las sospechas de RAM serias esperadas e inesperadas deber notificarse en un plazo de 3 días hábiles. Las sospechas de RAM serias inesperadas recibidas por la empresa deben notificarse en un plazo no mayor a 45 días hábiles.

Se obliga al titular de registro a notificar, para los profesionales de la salud es voluntario.

**Monitorización:** fitomedicamentos (50).

## JAPÓN

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Safety Division Pharmaceutical and Medical Safety Bureau.	1972	Solo centro nacional

**Legislación:** las leyes farmacéuticas estipulan que la industria farmacéutica debe reportar todos los eventos adversos al Ministerio de Salud y Bienestar. Este define el tiempo de reporte entre 15 y 30 días hábiles de acuerdo a la severidad del evento.

**Conexión con la autoridad regulatoria:** es parte de la sección regulatoria de medicamentos, que es parte del Ministerio de Salud y bienestar.

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, radio fármacos, fitomedicamentos y dispositivos médicos.

**Procedimiento acción regulatoria:** el proceso varía de caso a caso, en el análisis de señales, la experiencia farmacéutica de parte de los miembros del comité puede ser requerida. (50).

## PORTUGAL

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Centro Nacional de Farmacovigilancia	1992	Solo centro nacional

**Legislación:** las leyes reconocen al servicio nacional de farmacovigilancia como parte del Ministerio de Salud. Existe un requerimiento legal para los profesionales de la salud a reportar todas las RAM a las autoridades de salud

(Health Authorities HA) tan pronto como sea posible, en un plazo mayor a 15 días desde que se identificó la RAM.

Los requerimientos legales para las compañías farmacéuticas son los siguientes:

- ◆ Todas las RAM serias e inesperadas deben ser notificadas a HA tan pronto como sea posible, en un plazo no mayor a 48 horas desde que fue estás hayan sido notificadas.
- ◆ Todas las RAM (serias y no serias, esperadas e inesperadas), deben ser reportadas en el PSUR de acuerdo a las reglas de notificación de la CIOMS.

**Conexión con la autoridad regulatoria:** departamento del Instituto Nacional de Farmacia y Medicamentos (Department of the National Institute of Pharmacy and Medicines - INFARMED).

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, radio fármacos y algunos dispositivos médicos.

**Plazos de reporte:** si es el caso de una reacción seria debe notificarse en un plazo de 48 horas el nombre del medicamento, médico, la reacción y el nombre del paciente.

**Procedimiento acciones regulatorias:** el comité permanente de farmacovigilancia recomienda el procedimiento a la junta de INFARMED. Esta junta toma la decisión final. Nombre, seriedad y calidad de los reportes de reacciones adversas son considerados como información de ensayos clínicos (50).

## REINO UNIDO

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Pharmacovigilance, post licensing division: Medicines Control Agency (MCA).	1964	Centro nacional y centros regionales

**Legislación:** Medicines Act, EC Directives and subordinate regulations, el reporte de las sospechas de RAM de parte de los profesionales de la salud es voluntario por medio de la ficha amarilla.

El reporte de parte de los titulares de registro tiene requerimiento legal. Están requeridos a notificar al MCA cualquier caso serio ocurrido en el Reino Unido y Europa, y todos los casos serios e inesperados fuera de Europa en un plazo no mayor a 15 días.

**Conexión con la autoridad regulatoria:** farmacovigilancia es parte de la división de post-licencia de la agencia de control de medicamentos. La agencia cubre todos los aspectos regulatorios de los medicamentos.

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, radio fármacos, fitomedicamentos. Existe un monitoreo intensivo de medicamentos nuevos por al menos 2 años de estudios de post comercialización (50).

## RUMANIA

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
State Institute for Drug Control and Pharmaceutical Research Petre Ionescu Stoian.	1974	Centro nacional asistido por centros regionales

**Legislación:** las instrucciones concernientes a la autorización, registro y monitoreo de medicamentos y otros productos de uso humano son temas que el ministerio de salud de Rumania a incluido en un párrafo referido a la estructura del sistema de monitoreo de medicamentos. Esto aparece en “The regulation on licensing, registration and supervisión of drugs and other products for human use” aprobado por el ministerio de salud n ° 949/1991, que explica la estructura de la red de farmacovigilancia.

**Monitorización:** productos biológicos, radio fármacos y fitofármacos.

**Procedimiento acción regulatoria:** la severidad de la RAM es discutida y asesorada por las reuniones del comité de medicamentos.

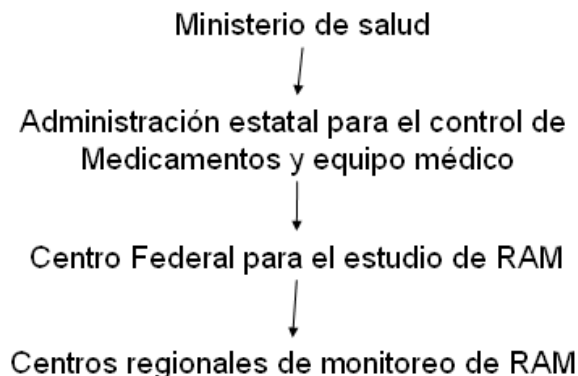
**Plazos de reporte:** las compañías farmacéuticas deben reportar las reacciones adversas serias en un plazo de 15 días, todas las demás en los PSUR (50).

## RUSIA

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Federal Center for Adverse Drug Reaction Study	1997	Centro nacional y centros regionales. Al año 2002 eran 30 centros.

**Legislación:** el reporte de RAM se basa en el sistema de reporte espontáneo y la obligación de la cooperación de todos los profesionales de la salud. La mayoría de los reportes provienen de médicos y las industrias farmacéuticas también deben reportar. El centro exige la notificación de todas las RAM de nuevos medicamentos (con 5 años desde su registro), y todas las RAM serias e inusuales de otros medicamentos.

### **Conexión con la autoridad regulatoria:**



**Plazos de reporte:** para los profesionales de la salud un plazo de 24 horas para las RAM serias. Para los laboratorios farmacéuticos el reporte es dos veces al año.

- 1.- RAM que atenta contra la vida del paciente o le genera la muerte debe ser enviada en un plazo de 10 días hábiles.

- 2.- Para RAM serias inesperadas que no generan daño en la vida del paciente deben enviarse en un plazo de 10 días hábiles.
- 3.- En caso de ineffectividad terapéutica en un plazo de 10 días.
- 4.- Casos no serios en un plazo de 30 días hábiles (50).

En el caso de los ensayos clínicos todas las RAM serias inesperadas deben ser reportadas por el titular de registro a todas las personas involucradas en el ensayo (59).

**Procedimiento acción regulatoria:** el centro federal debe entregar la información y las propuestas a la autoridad de medicamentos. El número de reportes, calidad y seriedad y la información de los ensayos clínicos son tomados en cuenta para tomar una decisión.

De acuerdo a la ley se establece que los titulares de registro y los distribuidores deben informar a la autoridad controladora todas las RAM e interacciones que no correspondan al uso del producto (50).

## **SUIZA**

<b><u>Nombre oficial</u></b>	<b><u>Año de establecimiento</u></b>	<b><u>Organización</u></b>
IKS MELDEZENTRUM FÜR UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (Intercantonal Office for the Control of Medicines (IOCM)	1990	el reporte a los centros regionales de cualquier parte de la red nacional o independiente, en casos excepcionales se reporta al centro nacional

**Legislación:** en el momento no existe obligatoriedad para los profesionales de la salud para reportar. Para los titulares de registros (Marketing Authorization Holders - MAH) existe un requerimiento legal:

*El distribuidor del producto debe reportar inmediatamente al IOCM, todos los sucesos y evaluaciones relacionados con efectos adversos e interacciones con otros medicamentos y/o alimentos, que puedan causar un daño directo o indirecto a la salud o que requiera el asesoramiento del IOCM.*

Que deben reportar:

- ◆ Reportes nacionales: RAM o inesperadas o que no se encuentran en el etiquetado del producto que aumenten en su frecuencia:
  - *RAM no etiquetadas que aumenten en su frecuencia deben ser reportadas en un plazo menor o igual a 14 días.*
  - *RAM serias etiquetadas en un tiempo no menor o igual a 1 mes.*
- ◆ Reportes internacionales: cualquier problema que requiera acción o investigación, el reporte debe ser inmediato si causa daño a la salud. otros riesgos son evaluados con el paso del tiempo.

**Monitorización:** radiofármacos y fitomedicamentos, además de aquellos que se han registrado en los últimos 5 años. Se incluyen también sustancias conocidas que han cambiado su indicación o se ha modificado su formulación.

**Procedimiento acción regulatoria:**

- acción urgente: decidida por IOCM y el presidente de la junta asesora para la evaluación de medicamentos.

- Segundo paso: las laboratorios farmacéuticos son requeridos para el envío de información.

La seriedad del problema es decisiva, dependiendo de esto el comité puede llamar a expertos en variadas disciplinas relacionadas (50).

**TABLA N° 5: Países que cuentan con apoyo legislativo para las actividades de Farmacovigilancia y guía de Farmacovigilancia:**

País	Legislación	Guía de Farmacovigilancia
Argentina	Circular N ° 8 de 20 de Noviembre de 2009.	Guía de Buenas prácticas de Farmacovigilancia de ANMAT
Costa Rica	Decreto Ejecutivo N° 35244-S “Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia”	Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica
Cuba	Ley de Salud Publica sección octava artículo 104 y capitulo XVIII	“Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia” Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

(M: Médicos, D:Dentistas, TR: Titular de Registro)

### **ARGENTINA**

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Sistema Nacional de Farmacovigilancia	1993	Centro nacional y centros regionales independientes	el reporte es voluntario para médicos, la industria y los pacientes cuenta con guía de farmacovigilancia

**Monitorización:** vacunas y productos biológicos. Además desde el año 1955 se crea un programa de farmacovigilancia intensiva para medicamentos específicos y con una gran cantidad de reportes de sospechas de RAM (50).

En el año 1992 la **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)** es un organismo creado por medio del decreto 1490/1992 del Poder Ejecutivo Nacional en el ámbito de la Secretaría de Salud del Ministerio de Salud y Acción Social de la República Argentina. Dicho organismo actúa como organismo descentralizado y con autarquía económica y financiera con jurisdicción en todo el territorio de la Nación. Al año siguiente se implementó el sistema de farmacovigilancia (60).

### **COSTA RICA**

<b>Nombre Oficial</b>	<b>Año de establecimiento</b>	<b>Organización</b>	<b>Legislación</b>
Centro nacional de Farmacovigilancia	Programa se estableció en 1985 y el Centro en 1991.	Centro nacional y regionales.	

**Legislación:** el monitoreo de RAM se encuentra soportado en la ley general de salud:

- Decreto Ejecutivo N 32187 de 25 de enero de 2005. Crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia en la Dirección de Vigilancia de la Salud del MINSA. G.O. 92 de 13 de mayo de 2005, Modificación del Decreto Ejecutivo 32187.

- Decreto ejecutivo N° 35244-S “reglamento del sistema nacional de Farmacovigilancia”, rige a partir del 22 de mayo de 2009
- “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica” (61).

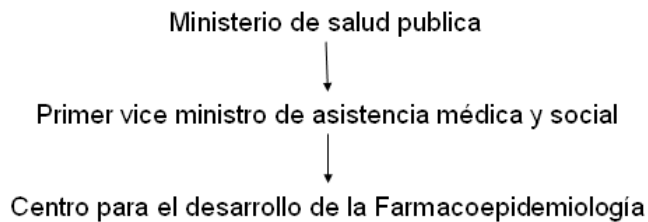
**Conexión con la autoridad regulatoria:** la autoridad es el departamento de medicamentos y narcóticos que es otra rama del ministerio de salud.

**Monitorización:** vacunas y productos biológicos (50).

### **CUBA**

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología CDF	1977	Centro nacional y regionales	Ley n ° 41 de salud pública, capítulo VII, Sección 8, es responsabilidad del centro nacional recopilar, clasificar y procesar los reportes de RAM recibidas por el mismo. Señala también que los profesionales de la salud deben reportar inmediatamente todas las RAM través del sistema de notificación.

### **Conexión con la autoridad regulatoria:**



**Monitorización:** medicamentos herbolarios (50).

En el año 1999 se crea la Unidad Coordinadora Nacional que organiza la actividad de las provincias y estandariza el método de trabajo y la codificación, tratamiento, emisión y evaluación de información sobre sospechas de RAM

El Sistema Cubano de Farmacovigilancia está integrado por 15 unidades provinciales. En el país se ha implementado un programa de farmacovigilancia para todos los profesionales y técnicos de la salud, con un único método de validación e identificación de los riesgos asociados con los medicamentos comercializados. Esta sección brinda información detallada sobre el trabajo de farmacovigilancia así como actualización de lo que se presenta en el mundo en materia de seguridad de medicamentos y productos sanitarios (62).

**TABLA N° 6: Países que cuentan con apoyo legislativo para las actividades de farmacovigilancia, Obligatoriedad de reporte y Guía de Farmacovigilancia:**

País	Legislación	Guía de Farmacovigilancia	Obligatoriedad de reportes		
			M	D	TR
Finlandia	Medicines Act. Section 30, Subsection 3.	guideline 1/2005 Reporting of adverse drug reactions			X
México	NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.	* Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica. * Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospechas de reacciones/ eventos adversos espontáneos. * Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de los informes periódicos de seguridad (PSUR).	X	X	X

## FINLANDIA

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
National Agency for Medicines - NAM	1996	Centro nacional. Hospitales de mayor complejidad funcionan como sistemas de monitoreo independiente

**Legislación:** estipula que la agencia nacional de medicamentos es la responsable de asegurar la calidad de los medicamentos y está autorizada a recolectar información de los profesionales de la salud para ese propósito.

En la sección 4 (137/1993) del decreto (774/1989), la agencia nacional de medicamentos mantiene el registro de las RAM, por otro lado en Instituto Nacional de Salud Pública mantiene el registro de las RAM a vacunas. De acuerdo a la sección 3, las autoridades nacionales de salud así como los profesionales de salud están obligados a entregar la información de las RAM registradas. Médicos, Dentistas, químicos farmacéuticos son invitados a reportar las RAM de las que sospechen.

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, dispositivos médicos, radio fármacos y medicamentos herbolarios. Los últimos dos raras veces son reportados.

**Plazos de reporte:** Los titulares de registro se encuentran obligados por ley a reportar en un tiempo máximo de 15 días desde que recibieron:

- RAM serias ocurridas en Finlandia a NAM por un profesional de la salud.
- Reacciones adversas serias inesperadas que le ocurren a sus productos fuera de la Unión Europea.

- Todas las reacciones adversas deben ser reportadas en los PSUR (50).

## MÉXICO

<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Centro Nacional de Farmacovigilancia	1989: Programa notificación voluntaria de sospecha de RAM de parte de los laboratorios.	Cuenta con centro nacional, centros estatales, centros institucionales y un comité técnico científico.

**Legislación:** en el año 2004 Norma oficial mexicana para la instalación y operación de la farmacovigilancia, ese mismo año se reportaron 5200 notificaciones y se plantea llegar en 5 años a estándares internacionales.

Notificación es obligatoria en todo el territorio nacional para instituciones de salud y profesionales, titulares de registro, comercialización de medicamentos y productos herbolarios. Centro Nacional informa a: la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios -COFEPRIS, profesionales de la salud y finalmente al UMC (63).

**TABLA N° 7: Países que cuentan con apoyo legislativo, obligatoriedad de reporte, plazos de entrega de notificaciones y guía de Farmacovigilancia:**

países	legislación	Guía de Farmacovigilancia	Plazos entrega	Obligatoriedad de reporte		
				M	D	TR
Australia	Therapeutic Goods Act, 1989.	Australian guideline for pharmacovigilance responsibilities of sponsors of registered medicines regulated by drug safety and evaluation branch	15 días hábiles			X
Bulgaria	Ley de Medicamentos de Uso Humano (LMPHM) 13/04/2007	PHV-5: plan de obligaciones en Farmacovigilancia destinada a los titulares de registro.	15 días hábiles.	X		X
Canada	Food And Drugs Act and Regulations C.01.016	Guidance document for Industry -Issuance of Health professional Communications and Public Communications by Market Authorization Holders	15 días Hábiles			X
España	Real Decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano	* Buenas prácticas de Farmacovigilancia del Sistema español de Farmacovigilancia  * Buenas prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica, medicamentos de uso humano.	15 días hábiles	X	X	X
Estados Unidos	Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. Sec. 105. Reauthorization; reporting requirements	Guía de Buenas practicas de Farmacovigilancia (Good pharmacovigilance practice guide).	15 días hábiles			X

(M: Médicos, D:Dentistas, TR: Titular de Registro)

## AUSTRALIA

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Adverse Drug reaction Section	1970		el reporte de RAM es voluntario, el registro de un nuevo producto incluye una cantidad de condiciones que el titular debe cumplir, uno de esos es que debe reunir los reportes de RAM en Australia de los productos por los que es responsable

**Conexión con la autoridad regulatoria:** La sección de reacciones adversas a medicamentos es parte de la Rama de Evaluación y Seguridad de Medicamentos (Drug Safety and Evaluation Branch), la que es parte de la Administración de Buenas Terapéuticas Therapeutic Goods Administration TGA).

**Monitorización:** vacunas, productos biológicos, radio fármacos y fitomedicamentos.

**Procedimiento acción regulatoria:**



La decisión clínica se realiza tomando en consideración el número de reportes, su calidad y seriedad, información de los ensayos clínicos entre otras.

La rama de Evaluación y seguridad de medicamentos en base a las señales llama a un comité de expertos para analizar los casos si fuese necesario (50).

Cuenta con una guía con los procedimientos administrativos que deben ser seguidas por los titulares de registro cuando envíen los informes de reportes de RAM a la TGA.

Todas las RAM deben ser enviadas a la Oficina de Monitoreo de Seguridad de Medicamentos (the Office of Medicines Safety Monitoring -OMSM), para así tomar las acciones correspondientes.

Para la presentación de los detalles clínicos en relación a las reacciones adversas, la OMSM prefiere el formato de la tarjeta azul (blue card).

**Plazos de notificación:**

***Notificación espontánea:*** Todos los titulares de registro deben reportar a la TGA todas las RAM recibidas, que es una condición de registro. La forma y los plazos de notificación a la TGA son los siguientes:

*a.- Reacciones adversas serias que se esperan o no que ocurran en Australia:* deben notificarse a la TGA inmediatamente o como máximo en 15 días hábiles por medio del formato de la tarjeta azul, aunque la información sea incompleta ya que posteriormente debe enviarse la información faltante.

*b.- Otras reacciones serias esperadas o no:* no deben ser notificada inmediatamente, pero deben ser reportadas cuando se les solicite o deben ser incluidas en el Informe Periódico de Seguridad (PSUR).

### ***Estudios de post-comercialización de los laboratorios***

*a.- Reacciones adversas serias esperadas o inesperadas:* deben notificarse a la TGA inmediatamente o en su defecto en un plazo mayor a 15 días hábiles, por medio de la tarjeta azul.

*b.- Otras reacciones:* se deben tabular una vez finalizado el estudio.

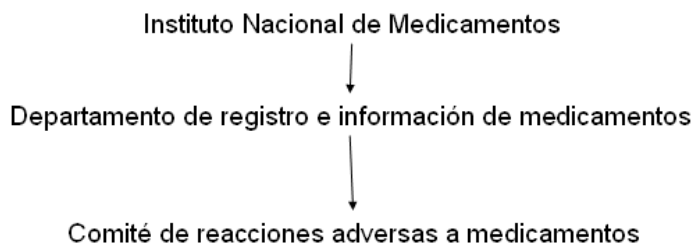
Una vez que el estudio se ha completado y luego de un análisis profundo de los resultados estos deben ser enviados a la TGA.

***Informes extranjeros:*** Los titulares de registro no están obligados a entregar de manera rutinaria de los reportes de sospecha extranjeros. La TGA requiere en cambio, que el titular de registro informe a la TGA en un plazo máximo de 72 horas, de cualquier problema de seguridad importante o acción que haya surgido de un análisis de los informes extranjeros, o que haya sido adoptada por un organismo extranjero (64).

### **BULGARIA**

<b>Nombre Oficial</b>	<b>Año de establecimiento</b>	<b>Organización</b>	<b>Legislación</b>
Committee on Adverse Reaction to Drugs Bulgarian Drugs Agency (BDA)	1974	Solo un centro nacional, hospitales de mayor complejidad y universidades operan como sistemas independientes de monitoreo de RAM.	de acuerdo a la regulación del ministerio de salud todos los profesionales de la salud están obligados a informar al comité sobre cualquier RAM que sean informados

### Conexión con la autoridad regulatoria:



(50).

Posee una guía para establecer procedimientos para reportar RAM por parte de los profesionales sanitarios a la Agencia de Drogas, tal y como exige la ley de medicamentos de uso humano (LMPHM) y el reglamento N ° 2 con los requisitos para la recolección, validación y proporción de la información de RAM contenido en los PSUR. Existe una obligatoriedad por parte del médico de notificar las sospechas de reacciones adversas graves que observe a la BDA y al titular del registro. Los pacientes deben notificar al médico tratante (65).

### CANADA

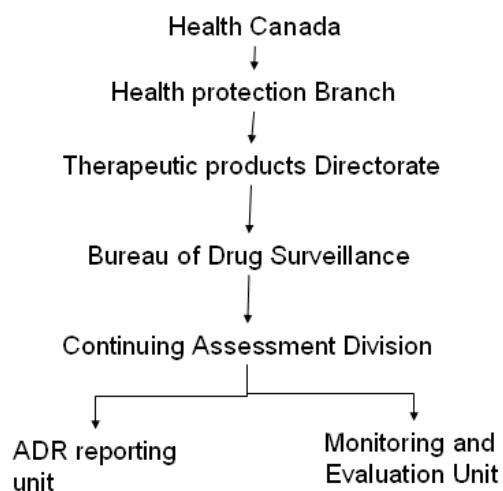
<u>Nombre oficial</u>	<u>Año de establecimiento</u>	<u>Organización</u>
Adverse Drug Reaction Monitoring Program	1968	Centro nacional y además, hospitales de mayor complejidad, asociaciones médicas y farmacéuticas actúan como centros de monitoreo independientes.

**Legislación:** regulación desde el año 1996 estipula que la industria debe reportar todas las RAM en Canadá y aquellas serias inesperadas detectadas en otros países en un plazo de 15 días al Ministerio de Salud de Canadá.

Los requerimientos legales para la industria pueden ser resumidos de la siguiente forma:

- Los reportes de las RAM ocurridas en Canadá deben ser enviadas al director del Centro Nacional, para las RAM serias y serias inesperadas, en un plazo de 15 días a partir de la recepción de la información.
- Los reportes de sospecha de RAM serias inesperadas ocurridas fuera de Canadá deben ser enviadas al director del Centro Nacional en un plazo no mayor a 15 días de recibida la información.
- El resumen anual de reportes debe ser preparado con respecto a los reportes recibidos en los últimos 12 meses, o en un período especificado por el director. Debe ser enviado en un plazo de 30 días una vez solicitado por el director.
- Cualquier falla de eficacia de un nuevo medicamento debe ser reportado al director en un plazo de 15 días desde que se recibió la información.

**Conexión con la autoridad regulatoria:**



**Monitorización:** productos biológicos, radiofármacos y medicamentos herbolarios.

**Plazos de reporte:** En 1996 la regulación estipuló que la industria debe reportar todas las RAM serias que se presenten en Canadá y las no serias de otros países en un plazo de 15 días al Centro de Salud de Canadá.

Los reportes de RAM serias y serias inesperadas se debe enviar al Centro Nacional en un plazo no mayor a 15 días. Los reportes de RAM serias y serias inesperadas fuera de Canadá deben ser enviadas al Centro Nacional en el mismo plazo y es responsabilidad del titular de registro (50).

Además se realiza farmacovigilancia a los productos veterinarios, a través del Directorio de Drogas Veterinarias, por medio del reporte post comercialización para monitorizar la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios (66).

## **ESPAÑA**

<b><u>Nombre oficial</u></b>	<b><u>Año de establecimiento</u></b>	<b><u>Organización</u></b>
Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia	1983 en Barcelona y en 1993 se cambio a Madrid	Centro nacional y centros regionales

**Legislación:** de acuerdo a la legislación de medicamentos (Ley del Medicamento del año 1990), es obligatorio la notificación de la sospechas de RAM al sistema español de farmacovigilancia. Esta ley entro en vigencia el mismo año, haciendo el reporte obligatorio de todas las sospechas de reacciones adversas a:

- ◆ Profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, dentistas y enfermeras).
- ◆ Desde el año 1996 Compañías farmacéuticas, a través del titular de registro deben reportar todas las sospechas de RAM serias al centro nacional, de forma inmediata o en su defecto en un plazo no mayor a 15 días hábiles desde que estos son notificados.

**Conexión con la autoridad regulatoria:** el Instituto Carlos III, es el departamento técnico de la autoridad regulatoria de medicamentos, perteneciente al ministerio de salud.

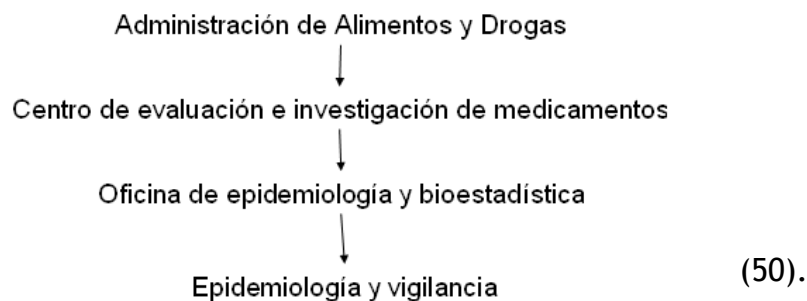
**Plazos de reporte:** los titulares de registro deben reportar las RAM serias y las inesperadas en un plazo no mayor a 15 días. Otras reacciones cada 6 meses.

**Procedimiento acción regulatoria:** la comisión nacional de farmacovigilancia es un comité asesor y las acciones regulatorias son tomadas por el ministerio de salud, basado en la evidencia, número de reportes, seriedad y calidad de los reportes. Dependiendo del problema puede llamar a expertos en las diferentes disciplinas para colaborar con el análisis (50).

## ESTADOS UNIDOS

Nombre Oficial	Año de establecimiento	Organización	Legislación
Centre for Drug Evaluation and research /Food and Drug Administration FDA	1969	Centro nacional. Hospitales, universidades, asociaciones médicas, el consejo de investigación medica, centros privados, actúan como sistemas separados de monitoreo	Titulares de registros están obligados a reportar todas las RAM serias no identificadas en la etiqueta en un plazo de 15 días, eventos que aumentan su frecuencia o serias no etiquetadas en un plazo de 15 días. Los otros eventos deben ser reportados anualmente. Reportes de los profesionales de la salud son voluntarios

### Conexión con la autoridad regulatoria:



Cabe señalar además que dos países cuentan con guía de farmacovigilancia y al momento de la revisión no contaban con el apoyo legal correspondiente para las actividades de farmacovigilancia, pero si en vías de aprobación. Además estos documentos se encontraban a la espera de la normativa para poder poner en práctica su utilización estos son: ***Guatemala y Brasil.***

Por lo anteriormente revisado los países que cuentan con una guía de Farmacovigilancia son:

- \* Argentina
- \* Brasil
- \* Canadá
- \* Guatemala
- \* Estados Unidos
- \* México
- \* Costa Rica
- \* Bulgaria
- \* Cuba
- \* España
- \* Finlandia

A la lista anterior hay que incluir la guía de la Red-PARF, ya que a pesar de no pertenecer a ningún país en particular, sí agrupa y representa el trabajo conjunto consensuado de organizaciones representantes de todos los sectores del continente americano, por lo que su inclusión es válida para la revisión de guías de farmacovigilancia.

En base a los criterios de inclusión y exclusión señalados anteriormente, los siguientes países y sus guías de Farmacovigilancia se descartan:

- \* **Bulgaria y Finlandia:** Por no encontrar traducción oficial del documento en idioma inglés La traducción electrónica, no es del todo fiel al documento original.
  
- \* **Canadá:** Su guía y sistema de farmacovigilancia de este país se encuentra en su mayoría referido a medicamentos de uso veterinario y al momento de la revisión el sistema para medicamentos de uso humano se encontraba en etapas iniciales.
  
- \* **Costa rica y Guatemala:** Ambos países pertenecen a la Comisión Técnica Subregional de Medicamentos, que elaboró una Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para toda la subregión. El documento se centra en establecer pautas para el establecimiento del programa de forma centralizada para todos los países que pertenecen a la subregión y no señala de manera específica el funcionamiento de un centro ya sea nacional o regional.
  
- \* **Cuba:** Cuenta con una guía de farmacovigilancia con características similares a las guías que poseen otros países de Latinoamérica, pero su estructura central es aplicable sólo al sistema cubano.

- \* **Estados Unidos:** las guías que utiliza para el reporte de sospechas de RAM están basadas en las de la ICH, por lo que en este caso particular se considerará el análisis de la guía de la ICH.

Por lo anterior los documentos analizados para el desarrollo de la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de acuerdo a los criterios de inclusión anteriormente planteados son:

- \* Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la Red-PARF (OPS) (16).
- \* Guía de Buenas Practicas de Farmacovigilancia de la ANMAT (67).
- \* Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español De Farmacovigilancia (68).
- \* Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica: Medicamentos de uso humano (69).
- \* Norma Oficial Mexicana. Nom-220-SSA1-2002 (63).
- \* Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de los PSUR de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia (70).
- \* Guía de Farmacovigilancia para el reporte de reacciones/eventos adversos espontáneos de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia (71).
- \* Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia (72).

- \* Guías de Farmacovigilancia para detentores de Registro de Medicamentos  
Brasília - DF 2010. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria- ANVISA (73).

## **VI.5. DESARROLLO GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA**

En el marco de las nuevas políticas de medicamentos del Ministerio de Salud del país se hace necesario el desarrollo de la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, lo que implica un proceso que requiere de varias etapas para el llevar a cabo esta tarea.

## **VI.6 ELABORACIÓN DE LA ESTRUCTURA PRIMARIA DE LA GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS**

Una vez recopilada la información referente a las guías de farmacovigilancia, se hizo necesario establecer los lineamientos o directrices que serían incluidas en la guía de buenas prácticas, para así generar pautas de análisis de las guías halladas:

- En primer lugar es importante tener claro cómo funciona un Centro de farmacovigilancia desde el punto de vista práctico: ubicación, equipamiento, recursos, personal administrativo y profesionales que se necesitan para el óptimo funcionamiento del centro.
- Se requiere el planteamiento de flujos de información: quién debe notificar, qué se debe notificar y a quién se debe enviar la información recopilada.

- Se deben establecer procedimientos para el manejo seguro de registro de datos: codificación y análisis de los mismos.
- Es necesario proponer funciones y responsabilidades de los agentes participantes del Sistema de Farmacovigilancia: Centro Nacional de Farmacovigilancia, Centro Regional de Farmacovigilancia, profesionales de la salud, titulares de registros, entre otros.

Analizada la información anteriormente expuesta, se considera que conforme a las **fortalezas y debilidades** detectadas en los diferentes antecedentes, la estructura primaria de la guía debe resolver los siguientes puntos críticos con el fin de establecer las directrices básicas para el desarrollo de la Farmacovigilancia nacional:

#### **1. ANTECEDENTES**

- 1.1 Antecedentes Internacionales
- 1.2 Normativa Nacional

#### **2. PRESENTACIÓN**

#### **3. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO**

#### **4. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA**

- 4.1. Principios generales
- 4.2. Organización del Centro de Farmacovigilancia
  - 4.2.1. Localización
  - 4.2.2. Equipamiento necesario
  - 4.2.3. Personal
    - 4.2.3.1. Administrativo
    - 4.2.3.2 Profesional
    - 4.2.3.3 Comités
  - 4.2.4 Accesibilidad y difusión del sistema

#### **5. DOCUMENTACION Y REGISTRO**

- 5.1 Principios Generales.
- 5.2 Notificación Espontánea
  - 5.2.1 Características de las notificaciones
  - 5.2.2 Cómo mejorar la notificación
  - 5.2.3 Métodos de envío de notificación
- 5.3 Gestión de calidad interna
  - 5.3.1 Registros Generales

- 5.3.2 Codificación y Registros
- 5.3.3 Manuales
- 5.3.4 Instructivos
- 5.3.5. Procedimientos
- 5.3.6 Documentación adicional

## **6. EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES**

- 6.1 Conceptos generales
- 6.2 Relación de causalidad
- 6.3 Gravedad
- 6.4 Secuencia cronológica
- 6.5 Mecanismo de las reacciones adversas
- 6.6 Comunicación de seguridad

## **7. RESPONSABILIDADES Y FUNCIONES DE LOS AGENTES IMPLICADOS**

- 7.1 Centros Regionales de Farmacovigilancia
- 7.2 Profesionales de la salud
- 7.3 Titular del registro (Industria y/o Laboratorios Farmacéuticos)

## **8. GLOSARIO**

## **9. SIGLARIO**

## **10. ANEXOS**

- 10.1 Formulario de notificación
- 10.2 Algoritmo de naranjo
- 10.3 Algoritmo de causalidad

Conforme al análisis señalado se consideró necesario elaborar un documento consolidado que reúna ordenadamente todos los puntos críticos señalados en la estructura primaria. Lo anterior de acuerdo a la metodología anteriormente expuesta. Ver documento que se encuentra anexado en disco adjunto bajo nombre: consolidado de guías de farmacovigilancia.

## **V.2 ELABORACIÓN DE BORRADORES PARA LA REVISIÓN DE LOS AGENTES IMPLICADOS**

Se consideró que para el desarrollo de este tipo de documentos regulatorios de orden público, se debe elaborar en una primera fase, un documento borrador con la información consolidada de las guías seleccionadas.

Por tener un carácter normativo, la revisión del primer borrador debe efectuarse de forma exhaustiva, considerando opiniones críticas y válidamente emitidas, previo a una propuesta final, la cual será evaluada por la alta Dirección del Instituto de Salud Pública y la autoridad sanitaria superior, como lo es el Ministerio de Salud. Es por esto, que se elaboran los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar a los profesionales de la salud idóneos para cada una de las revisiones de los distintos borradores, los que se considerarán como parte de un panel de expertos.

Una vez elaborado el primer borrador y revisado por el panel de expertos seleccionado específicamente para esta revisión, se elabora un nuevo documento con el consolidado de las sugerencias técnicas de los participantes, Consolidado N° 2 (Ver archivo del mismo nombre en CD adjunto). Lo anterior con el objetivo de ordenar los aportes conforme a cada punto crítico de la estructura primaria.

Posteriormente se evaluó el resultado de las revisiones de los expertos, analizando la factibilidad y aplicabilidad de los aportes, conforme al criterio

crítico de los profesionales que trabajan en el Centro de Farmacovigilancia Nacional, otorgando de esta manera el grado de aprobación o rechazo de las opiniones y/o sugerencias de los revisores expertos.

Como resultado de la evaluación de las sugerencias aportadas por los expertos, se obtienen modificaciones consensuadas al primer borrador de la guía, lo que conduce a la elaboración de un segundo borrador.

Elaborado el segundo borrador, se considera necesario, según la metodología señalada, someter el documento a un análisis por expertos nacionales e internacionales, que se desarrollen tanto en el área de la farmacovigilancia como en el área de la medicina, específicamente farmacólogos clínicos. Lo anterior, con la finalidad de lograr aunar opiniones de profesionales dedicados a estas áreas y enriquecer el documento desde el punto de vista de salud pública.

La revisión del segundo borrador realizado por el panel de expertos seleccionado específicamente para esta nueva revisión, da como resultado nuevas opiniones y sugerencias al documento. Por lo que se elabora un nuevo consolidado con la compilación de las sugerencias técnicas de los participantes, Consolidado N° 3 (Ver archivo mismo nombre en CD adjunto).

Finalmente se evaluó el resultado de las revisiones de los expertos, analizando nuevamente la factibilidad y aplicabilidad de los aportes, conforme al criterio crítico de los profesionales que trabajan en el Centro de Farmacovigilancia Nacional y al criterio de las líneas gubernamentales

representadas por la opinión de las jefaturas superiores de ésta sección; otorgando de esta manera el grado de aprobación o rechazo de las opiniones y/o sugerencias de los revisores expertos.

Como resultado de la aprobación de los aportes realizados, los puntos críticos establecidos en la estructura primaria de la guía, se ven afectados, por lo que la estructura primaria es modificada y se desarrolla en base a esta nueva estructura la propuesta final de guía para las buenas prácticas de farmacovigilancia.

Este documento debió seguir los conductos regulares para su aprobación por parte de los encargados del Centro Nacional de Farmacovigilancia, el cual a la fecha de entrega de este trabajo ha sido aprobado por la jefatura de ésta sección.

Posteriormente, conforme al conducto regular, la propuesta final deberá ser revisada por las jefaturas superiores nuevamente y finalmente entregarse a la Dirección del Instituto de Salud Pública y seguidamente desde estas instancias remitirse al MINSAL para su evaluación. **Esta última etapa del proceso no es concerniente del presente trabajo.**

## VII. DISCUSIÓN

### VII.1 NORMATIVA NACIONAL

En el país el marco legal que rige actualmente los medicamentos está principalmente definido por el *Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos (D.S. N° 1876)*. Este, entre otros aspectos, señala que la autoridad regulatoria encargada del control sanitario de estos productos en todo el territorio nacional es el Instituto de Salud Pública de Chile. Este documento establece los requerimientos de registro, producción y comercialización de los productos farmacéuticos y alimentos de uso médico.

Con el fin de conocer los efectos de los medicamentos en nuestra población y estar a la altura de los estándares de farmacovigilancia a nivel internacional, en el Instituto de Salud pública se creó en el año 1995 el Centro Nacional de Farmacovigilancia, adoptando el sistema de comunicación voluntaria o espontánea de sospecha de RAM en un formulario tipo. En diciembre del mismo año se enviaron las primeras notificaciones al UMC y en marzo de 1996, Chile fue aceptado como miembro integrante del Programa OMS, pasando a ser el quinto país sudamericano que ingresa a este programa del organismo internacional. En los años siguientes se realizaron talleres con el objetivo de motivar a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de RAM, sin embargo la notificación no ha alcanzado los niveles esperados, debido probablemente, a los limitados recursos destinados para la difusión del sistema, capacitación a los

profesionales involucrados y a que el sistema de notificación no es obligatorio para ninguno de los participantes del sistema que lo conforman, profesionales de la salud, titulares de registro y pacientes.

Por lo anterior, en el marco de la Reforma de la Salud del año 2004 se formuló la ***Política Nacional de Medicamentos***, para garantizar a la población el acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad, siendo el Sistema de Farmacovigilancia el pilar fundamental para conseguirlo. En lo que respecta a la garantía de calidad de los medicamentos, son tres las líneas de acción:

- ***“Establecer obligatoriedad de los fabricantes o importadores de productos farmacéuticos para que notifiquen al centro nacional”*** Esta aún se encuentra a la espera de su inclusión en el D.S. 1876, para establecer pautas de notificación y plazos, entre otros aspectos. A pesar de lo anterior existe la intención de algunos laboratorios farmacéuticos de notificar voluntariamente dado que la obligatoriedad de reporte a nivel internacional forma parte de sus políticas, por lo que, existe conciencia de notificación y una obligatoriedad internacional de notificación de sospecha de RAM. Además, conforme a lo establecido en algunos registros sanitarios los titulares de los productos farmacéuticos que contengan: Clozapina, Drospirenona-, antiinflamatorios inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) están obligados a notificar y a establecer un sistema de farmacovigilancia para sus productos.

- ***“Crear en los centros de salud públicos y privados una instancia responsable en farmacovigilancia”*** En el país se cuenta con la RED-RAM donde los hospitales bases de cada región se encuentra en permanente comunicación con el Centro Nacional de Farmacovigilancia. De esta manera se pretende mantener una base de datos de sospechas de RAM actualizada. A pesar de lo anterior el sistema de red se quedó solo en los hospitales de mayor complejidad, sin ampliarse a hospitales de menor complejidad, impidiendo un desarrollo más amplio de la farmacovigilancia en el país. Existe en la actualidad la intención por parte del Ministerio de Salud el ampliar esta red, con el fin de abarcar la totalidad del territorio nacional y obtener así información más representativa en relación al uso de los medicamentos por parte de la población a fin de garantizar calidad, seguridad y eficacia de los mismos que es el gran fin de la farmacovigilancia.

- ***“Promover entre los usuarios, la notificación de fallas de calidad detectadas en los medicamentos y posibles reacciones adversas manifestadas en su uso”***: Se han realizado charlas, cursos, talleres, clases para alumnos de Química y Farmacia de las universidades estatales que la imparten, así como también a centros de salud, estimulando tanto a los profesionales como los pacientes a notificar, enfocándose en los beneficios que el sistema acarrea para salud de la población.

En el año 2001 se aprueba la Norma Técnica para la Regulación de Ensayos Clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos, más conocida

como la Norma N° 57; donde se señalan los requerimientos para realizar ensayos clínicos en el país. Dentro de los requerimientos para los estudios clínicos de Fase III y IV, es necesario un reporte acumulativo de efectos adversos, relacionados o no relacionados con el estudio. Además se solicita informar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, al patrocinante del estudio y al Comité de Evaluación Ético-Científico designado por el Instituto de Salud Pública, los eventos adversos surgidos en el transcurso de la investigación, siendo el responsable de dicha notificación el investigador principal. Además, el Comité informará los eventos adversos severos que pudieran estar relacionados al estudio en un plazo no mayor a 15 días hábiles al MINSAL.

En definitiva, esta es la única norma que obliga a notificar y entrega un plazo de notificación, pero aún así es ambigua ya que no establece plazos de notificación al centro nacional ni al comité, además no diferencia sospechas de RAM esperadas de inesperadas, ni tampoco señala severidad, a no ser que el comité de ética así lo determine.

Por lo anterior en el 2009 el Instituto de Salud Pública emitió la Circular N°4/09 aclarando los requerimientos para ensayos clínicos especialmente en lo referido a las notificaciones de RAM, estableciendo que todos los eventos deben reportarse al Centro Nacional en forma periódica y en concordancia a la duración del protocolo y los eventos serios en un plazo no mayor a 15 días corridos. Al año siguiente publicó la Circular N ° 5/10, que especifica la diferencia entre eventos

esperados e inesperados, así como también los nacionales e internacionales, a quién deben notificarse y en qué plazos.

Todo lo anterior, evidencia las intenciones de parte de las autoridades regulatorias sanitarias chilenas pues se proyecta lograr una alta notificación y un mayor número de centros de farmacovigilancia regionales. Estas intenciones deben ir aparejadas de recursos humanos y económicos que permitan manejar la cantidad de notificaciones a recibir. Además es de requerimiento urgente continuar con una mayor divulgación del Centro Nacional dirigida a los profesionales de salud, la industria farmacéutica y/o titulares de registro, incluidos los pacientes, que son los usuarios finales del medicamento.

En lo que se refiere a divulgación de la existencia y actividades del Centro Nacional, en sus inicios se realizaron talleres y cursos a profesionales de la salud, hospitales y universidades que imparten la carrera de Química y Farmacia, pero éstos no siguieron realizándose por la falta de recursos económicos y humanos que pudieran realizar la labor. Este punto es importante, ya que la Farmacovigilancia es una ciencia en constante cambio y que requiere de una estimulación constante de los usuarios, ya que los beneficios no son inmediatos si no más bien a largo plazo.

Cabe señalar que la burocracia y la lentitud en la promulgación de leyes y/o decretos que faciliten la regulación de la notificación, afecta directamente la actualización y el desarrollo de las actividades de Farmacovigilancia en Chile, lo cual se evidencia en lo analizado anteriormente, en el caso de la Norma

Técnica N ° 57 que fue publicada en el año 2001 y recién en el año 2009 fue modificada en los puntos referidos a la notificación de eventos adversos.

Por ello se hace necesario algo más que intenciones para que las acciones se lleven a cabo, la farmacovigilancia ha ido en constante evolución internacional por lo que para alcanzar los objetivos planteados en la Política Nacional de Medicamentos, debe existir un trabajo en equipo en todas las instancias tanto públicas como privadas, referidas al medicamento, facilitar recursos necesarios y agilizar las tareas pendientes, todo con el fin de lograr el objetivo común que es la garantía de medicamentos seguros, eficaces y de la calidad para la población nacional.

En la actualidad existe una prioridad gubernamental de desarrollar la Farmacovigilancia en Chile y la voluntad política de mejorar el sistema, agilizando los procesos y supervisando las instancias que conducen a mejoras sustanciales del sistema, con este fin el Instituto de Salud Pública de Chile se a reestructurado estableciendo al Centro Nacional como Sub-departamento, que es una jerarquía mucho más alta que la sección.

Adicionalmente se suma a que en el área internacional se están requiriendo que las Agencias Reguladoras de Medicamentos estén acreditadas y tanto la calidad como la seguridad del medicamento sean criterios estandarizados.

Por tal motivo la OPS ha desarrollado un programa de auditorías a las Agencias Reguladoras en común acuerdo con los países participantes de la región

panamericana, con el fin de detectar brechas y posteriormente uniformar éstos parámetros de calidad, seguridad y eficacia.

Dentro de los requisitos obligatorios acordados por la mesa de trabajo de las Agencias y la OPS, la Farmacovigilancia figura como un requerimiento esencial, y que se cuente con un sistema de farmacovigilancia desarrollado y con gestión de calidad implementada.

Con el fin de enmarcarse en los estándares internacionales, el Instituto de Salud Pública través del Centro de Farmacovigilancia comienza a elaborar un documento con características de recomendación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

Para llevar a cabo esta tarea es necesario revisar y analizar los sistemas de Farmacovigilancia existentes a nivel mundial y que cuenten con una guía para garantizar los procedimientos de Buenas Prácticas.

## VII.2 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

A nivel internacional existen variados sistemas de farmacovigilancia con diferentes estados de desarrollo y dependiendo del país, cuentan o no con el respaldo legislativo, obligatoriedad de reporte, plazos para los mismos y guías de farmacovigilancia, que es el punto más importante a analizar. El referente que reúne toda la información referente a farmacovigilancia internacional es el mencionado UMC dependiente de la OMS, por lo que, es el organismo pertinente para analizar los sistemas de farmacovigilancia a nivel mundial y los países

asociados en calidad de miembro a este Centro fueron revisados de manera más exhaustiva.

El sitio Web del Centro, publica dentro de sus estadísticas el nivel de reportes a nivel mundial. De los 20 países que cuentan con el mayor número de reportes, 13 pertenecen al continente europeo, evidenciando el importante desarrollo en la materia de parte del viejo continente. Otro punto de revisión clave son las publicaciones emanadas de esta entidad, tanto electrónica como escrita; en el año 1999 publicaron una revisión completa sobre los países que a la fecha se encontraban asociados al programa, estipulando los requisitos con los que debe contar cada centro para funcionar, así como también para ser parte del centro. A esa fecha la mayoría de los países asociados eran europeos.

La misma tendencia se observa en las diferentes tablas presentadas en los resultados; un mayor desarrollo de su legislación, ya que la gran mayoría de los países seleccionados cuentan con un respaldo legislativo de las actividades de farmacovigilancia. Para analizar de manera más profunda la situación a nivel internacional en relación a la vigilancia de los medicamentos se revisará por continente para facilitar la discusión de las ideas.

## EUROPA

En el caso de los países europeos la gran mayoría se encuentran bajo el alero de las normativas de la Unión Europea, lo que genera una armonización de los sistemas de farmacovigilancia de cada país, facilitando la cooperación entre

ellos en pos de generar mejoras en el uso de medicamentos por parte de la población. Lo anterior, no limita a que cada país haya establecido normas o decretos propios basados en las normativas de la Unión Europea, que en su mayoría corresponden a las guías de la ICH. Esto se refleja en el caso de los plazos de notificación que van desde los 7 a los 15 días hábiles.

El apoyo legislativo también apunta al hecho de establecer obligatoriedad de reporte por parte de los profesionales de la salud: médicos y dentistas, así como también de parte de los titulares de registro lo que conlleva a generar un mayor número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

Otro punto relevante son las innovaciones que han tenido que llevar a cabo los países europeos es el lenguaje o vocabulario utilizado para los formularios de notificación, tal es el caso de *Armenia* que desarrollo un formulario bilingüe (armenio y ruso), cabe mencionar además que el primer modelo de dicho formulario fue la tarjeta amarilla creada en Inglaterra, la que ha sido utilizada y modificada de acuerdo a las necesidades de cada país.

A pesar de que los países europeos son muy desarrollados en relación a otros países en materias de salud pública y que los centros de farmacovigilancia de cada país cuentan con el apoyo legislativo y con los recursos necesarios para establecer buenos sistemas de notificación, son pocos los países europeos que cuentan con guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia que los ayude a facilitar las tareas de farmacovigilancia, pero si en el último tiempo a raíz del desarrollo de esta ciencia si han desarrollado documentos de recomendación y en

el caso de contar con la norma que lo respalda documentos obligatorios, con el fin de mejorar las actividades de farmacovigilancia, como es la publicación de instructivos para el llenado del formulario de notificación detallado, pautas para el desarrollo de los informes periódicos de seguridad (PSUR) y guías para el reporte de reacciones adversas detectadas en ensayos clínicos.

## AFRICA

Asimismo en África dada la mayor prevalencia de enfermedades mortales como el SIDA, la malaria y la tuberculosis, se han creado centros que a pesar de contar con pocos recursos económicos y de infraestructura, han desarrollado planes de vigilancia activa de los tratamientos de dichas enfermedades. Otro punto relevante con respecto a los países africanos es que durante el presente año se han incorporado 4 países al UMC en calidad de país miembro.

Por la cantidad de enfermedades prevalentes así como también la gran cantidad de la población cuenta con acceso a medicamentos gratuitos los cuales en su mayoría son recibidos por donaciones de otros países desarrollados, donde las características de la población no son necesariamente las mismas que las del continente africano, se hace necesaria la farmacovigilancia, para disminuir la presencia de RAM, por lo mismo el UMC, ha generado cursos de entrenamientos a los centros africanos, facilitándole el ingreso al UMC y los beneficios que esto conlleva como es el acceso a herramientas para un mayor desarrollo de estas actividades.

Cabe destacar que del total de países asociados al UMC 22 corresponden a países africanos, de los cuales 12 fueron excluidos de la revisión por lo incipiente de su desarrollo, además de la imposibilidad de conseguir información válida con respecto a los puntos tratados en el presente trabajo. Es importante señalar que los países que cuentan con mayor desarrollo legislativo, organizacional y que cuenta con normas para el reporte son; *Marruecos, Sudáfrica, Tanzania, y Zimbabwe*, que coincide con el año de ingreso siendo los primero países africanos en pertenecer al UMC.

#### ASIA

Del total de países asociados al UMC, 21 corresponden al continente asiático de los cuales 13 fueron excluidos de acuerdo a los criterios planteados. Debido a lo complejo de sus vocabularios (chino, Mandarín, japonés, entre otros), se hizo muy difícil obtener la información necesaria para poder establecer la presencia de este continente en materia de farmacovigilancia.

Cabe destacar que dentro de los países más desarrollado en esta materia es *Japón* siendo uno de los primero en asociarse al UMC y ser parte integrante de la ICH y por la cantidad de industrias farmacéuticas que ahí operan lo que hace necesario la implementación de la monitorización de post comercialización tanto a nivel nacional como internacional debido a las exportaciones de medicamentos que este país realiza.

Otro país con importantes avances en materia de farmacovigilancia es *Israel*, que también fue uno de los primeros en unirse al UMC, cuenta con apoyo legislativo y el reporte es voluntario, aún así no se han desarrollado documentos para establecer pautas de reporte ni tampoco guía de farmacovigilancia, por lo que este país no fue incluido en el análisis más exhaustivo.

*China* es uno de los países que muestra un rápido desarrollo de la farmacovigilancia, y cuenta con un gran número de reportes pero aún así muy pocos de ellos llegan a la base de datos del UMC, ya que deben traducir a mano los reportes para poder ingresarlos a la base de datos.

## OCEANIA

Del total de países que pertenecen al UMC solo 3 representan a Oceanía, siendo estos: *Australia*, *Fiji* y *Nueva Zelanda*, de los cuales dos fueron descartados por no cumplir con los criterios de inclusión, como es *Fiji*, por el difícil acceso a la información o no contar con un sitio Web oficial de farmacovigilancia y *Nueva Zelanda* a pesar de ser uno de los países que conformaron el UMC no cuenta con apoyo legislativo, a pesar de lo anterior si existen países asociados al UMC con intenciones de desarrollar actividades de farmacovigilancia.

Por lo tanto, el único país analizado es, *Australia*, que cuenta con un sistema de farmacovigilancia bien establecido, con obligatoriedad y plazos de reporte para los titulares de registro, una amplia monitorización de productos

farmacéuticos, además de la implementación de la Blue Card para el reporte de eventos adversos.

## AMERICA

El desarrollo de la farmacovigilancia en esta región ha sido más bien tardía en comparación con el resto del mundo, a pesar que dentro de los primeros países que formaron el centro de Uppsala se encontraban dos países americanos **Canadá y Estados Unidos**, no fue hasta treinta años después en los años noventa que comenzó un mayor desarrollo de las actividades de farmacovigilancia en América lo que se aprecia al aumentar la incorporación de nuevos países americanos al programa internacional de monitoreo de la OMS.

Tanto Canadá como Estados Unidos cuentan con un sistema de farmacovigilancia bien desarrollado y que cubre además de los productos farmacéuticos, a productos veterinarios y alimentos de uso médico, cuentan con documentos como guía de Farmacovigilancia o instructivos, que se encuentran basados en los documentos de la Unión Europea, demostrando la influencia de este continente en las actividades desarrolladas en otras regiones del mundo.

Otro punto clave es que se han generado instancias para avanzar en las actividades de farmacovigilancia promovidas por la OPS, como es la creación en el año 1999 de la Red- PARF, con el fin de armonizar normativas y pautas para el desarrollo de la farmacovigilancia en estos países, lo que se ve facilitado por el

apoyo legislativo que se han generado en cada país, como es el caso de **Argentina** que el año 2009 promulgo la guía de Farmacovigilancia de la ANMAT en calidad de norma, generando una mayor regulación de la vigilancia de medicamentos, y generando grandes cambios a fin de mejorar su sistema, que durante el año 2010 se transformó en la primera Autoridad Nacional de Referencia de la OPS, siendo un modelo a seguir por parte de las entidades regulatorias de Latinoamérica.

A pesar de las buenas intenciones de desarrollar actividades de farmacovigilancia a nivel internacional, aún no existe obligatoriedad de reporte en ningún país del continente americano, pero si se encuentran en vías de aprobación como es el caso de **Chile** que desde el año 2008 se encuentra analizando el D. S. 1876 con el fin de incorporar este punto como uno de los más importante para el desarrollo de una mejora en el sistema.

Dentro de las estadísticas emitidas por el centro de monitoreo de Uppsala solo tres países del continente americano cuentan con número de reportes significativo: Canadá, Estados Unidos y Cuba. Siendo este último uno de los países americanos que cuenta con un elevado desarrollo de sus actividades de farmacovigilancia. Cuenta con centros regionales intercomunicados con el centro nacional, guías de Farmacovigilancia y con una legislación en vías de aprobación. Todo lo anterior evidencia el desarrollo de la farmacovigilancia a nivel mundial, en todos los continentes, siendo unos más desarrollados que otros, pero todos con las energías e intenciones de desarrollar la farmacovigilancia para así

proteger a la población de los potenciales daños que pueden generar las reacciones adversas.

### VII.3 DESARROLLO DE LA GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA

Para el desarrollo de un primer borrador de la guía se analizaron ocho documentos que fueron seleccionados a partir de los criterios de inclusión y exclusión anteriormente nombrados:

- \* Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la OPS. de la Red-PARF.
- \* Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia De la ANMAT.
- \* Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del sistema español De Farmacovigilancia.
- \* Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica: Medicamentos de uso humano.
- \* Norma Oficial Mexicana. Nom-220-SSA1-2002
- \* Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de los PSUR de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.
- \* Guía de Farmacovigilancia para el reporte de reacciones/eventos adversos espontáneos de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.
- \* Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.

En un comienzo, lo más complejo consistió en la elaboración de un índice que concentrara los apartados que requeriría el documento para ser aplicable a la realidad nacional, así como también el análisis de los glosarios y siglarios de cada guía, para identificar las coincidencias y diferencias, las que finalmente son las que corresponde utilizar según la realidad de cada país.

#### VII.3.1 ANÁLISIS GENERAL GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA:

- \* De los ocho documentos todos cuentan con introducción y objetivos
- \* siete de ellas presentan glosario de términos o de definiciones que son las más utilizadas en cada guía.
- \* Tres de ellas contienen los principios de buenas prácticas de Farmacovigilancia (dos latinoamericanas y una española).
- \* Todas incluyen el apartado de cómo elaborar notificaciones o reportes de reacciones adversas.
- \* Tres de ellas incluyen el apartado de evaluación de las notificaciones (las dos guías latinoamericanas y la guía del sistema español de farmacovigilancia).
- \* Cabe destacar que las mismas tres anteriores cuentan con un apartado de generación de señales.
- \* Seis de las guías cuentan con anexos (destacan modelos de ficha de notificación, directorios y normas).

- \* Las guías mexicanas contienen un apartado donde señalan el marco regulatorio de la Farmacovigilancia y la concordancia con normas internacionales.
- \* Cinco de las guías analizadas contienen un apartado donde se señalan las responsabilidades de cada uno de los agentes implicados.

### VII.3.2 ANÁLISIS ESPECÍFICO:

\* **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la Red-PARF (OPS)**: Este documento fue elaborado y consensuado en conjunto por los representantes de las Agencias Reguladoras de numerosos países panamericanos y desarrollado con el apoyo de la OPS para su elaboración, por lo que, se considera el documento referente en la región de las Américas. Es una de las guías analizadas más complejas, ya que cuenta con dos grandes apartados: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y Análisis y Gestión de Riesgos en Farmacovigilancia. En estos apartados se señalan todas las etapas de la creación y establecimiento de un centro de farmacovigilancia y cómo manejar la información obtenida a partir de las notificaciones de sospechas de RAM, la estructura de este documento será la ***base para el desarrollo del documento de Guía de Farmacovigilancia para el Sistema Nacional.***

\* Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la ANMAT: Este documento corresponde a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), estamento regulador de las actividades de farmacovigilancia de la República Argentina. En 2009 este documento empezó a regir como normativa para las actividades de farmacovigilancia con la publicación de la Circular N° 8, su estructura central es idéntica a la guía de la Red-PARF, a la que se agregaron las buenas prácticas implementadas por la ANMAT, dirigida a los titulares de registro y en donde se señalan plazos de notificación, publicación de los informes periódicos de seguridad, entre otros puntos. Este último apartado es la gran diferencia con respecto a la guía de la Red-PARF, por lo que este apartado es uno de los analizados en profundidad para su aplicabilidad al documento borrador de Guía de Farmacovigilancia Nacional.

\* Buenas prácticas de Farmacovigilancia del sistema español de Farmacovigilancia: Este documento fue desarrollado con el fin de establecer pautas del funcionamiento del sistema español, funciones y responsabilidades de los agentes implicados, además de las buenas prácticas de farmacovigilancia y Buenas Prácticas de Publicación en farmacovigilancia. Además una parte diferente a los otros documentos es que cuenta con un directorio de los centros regionales, para facilitar la notificación a los mismos. A pesar de que es un documento netamente aplicado al sistema español, el apartado de funciones y agentes relacionados en el sistema si cuenta con una descripción detallada que

puede ser aplicable al sistema nacional, así como también lo referido a las Buenas Prácticas de Publicación.

\* *Buenas prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica medicamentos de uso humano:* Este documento está completamente enfocado en establecer pautas y procedimientos de Farmacovigilancia exclusivamente en la industria, diferenciándolo de los otros documentos anteriormente analizados. Cuenta con las responsabilidades del titular de registro y del responsable de Farmacovigilancia por parte del laboratorio farmacéutico y, procedimientos a llevar cabo en la industria con el fin de facilitar la divulgación de la información recabada tanto de los reportes nacionales como internacionales. El punto más importante es la elaboración de los informes periódicos de seguridad, ya que genera pautas para la elaboración de ellos así como también de su información a la autoridad correspondiente. Este documento puede ser aplicable en una instancia donde se desarrolle un documento enfocado a la industria, pero si sus apartados de responsabilidades de los agentes implicados pueden ser aplicados al documento propuesta para el sistema nacional.

\* *Norma Oficial Mexicana. Nom-220-SSA1-2002:* Este documento, a diferencia de los anteriores, viene adjunto a la Norma que establece la instalación y operación de la farmacovigilancia, más bien señala de manera generalizada los puntos fundamentales de un desarrollo adecuado del sistema de

farmacovigilancia. Por lo mismo, es muy similar a los documentos de la Red-PARF y del sistema español de farmacovigilancia, por lo que su revisión se justifica para detectar algún punto que la diferencie de las anteriores. Lo relevante del sistema mexicano es que cuenta con guías separadas para la elaboración de los PSUR, para la notificación de sospechas de RAM espontáneas y evidenciadas en investigación clínica.

\* Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de los PSUR.: Esta guía fue desarrollada por la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia una vez promulgada la ley anteriormente expuesta. Lo más relevante de este documento es que señala de manera concisa cómo se realiza el informe, cómo se envía a las autoridades nacionales y la concordancia con las normas internacionales para la elaboración de dichos informes.

\* Guía de Farmacovigilancia para el reporte de reacciones/eventos adversos espontáneos: esta guía también fue desarrollada por la Asociación Mexicana, establece la clasificación de sospechas de RAM, la notificación y el formato de notificación y además incluye una revisión del marco regulatorio de la farmacovigilancia. En el caso del instructivo de llenado del formato de notificación de RAM esta desarrollado de manera didáctica, lo que ha sido un elemento a considerar en la mejora del instructivo desarrollado por el Centro

Nacional de Farmacovigilancia que irá anexado al documento propuesta de Guía de Buenas Prácticas.

\* Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica: al igual que los documentos anteriores también fue elaborado por la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, se encuentra enfocado en la notificación de sospechas de RAM que surjan durante un ensayo clínico. Asimismo, cuenta con el apartado del marco legal correspondiente y su concordancia con el marco normativo a nivel internacional. De manera similar a la guía de notificación de sospechas de RAM espontáneas, también cuenta con ejemplos de llenado del formulario de notificación de acuerdo a los requerimientos normativos y este se encuentra desarrollado de manera práctica y didáctica. En lo que respecta a clasificación de reacciones adversas, es bastante similar a lo que se señala en los otros documentos por lo que solo se revisaron para comparar estos datos con los otros anteriormente señalados.

El fin último del análisis de los índices de cada guía tanto de manera global como específico fue obtener una propuesta de puntos críticos a desarrollar en el primer borrador de la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, esta propuesta se encuentra en los resultados.

### VII.3.3 JUSTIFICACION DE LAS SECCIONES DE LA GUÍA

- \* *Antecedentes y Presentación:* El primer apartado señala las características del marco regulatorio a nivel nacional como internacional, así como también de cómo se ha ido generando la farmacovigilancia a lo largo de la historia nacional e internacional, con el fin de clarificar la necesidad de contar con una Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. La presentación señala simplemente qué tipo de documento es el que se va a realizar, bajo qué visión y su importancia de manera resumida.
  
- \* *Objetivo del documento:* Es una de las secciones más importantes en un documento oficial de esta naturaleza, ya que presenta el principal fin de la elaboración e implementación de la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para el sistema nacional.
  
- \* *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:* sección que sienta las bases de cómo debería funcionar de manera óptima un sistema de farmacovigilancia y bajo qué criterios debe tratarse y mantenerse la información.
  
- \* *Documentación y Registro:* En los sistemas de farmacovigilancia se maneja una cantidad significativa de información y documentos que deben ser rigurosamente manejados, registrados y analizados, por lo que, es necesario

contar con una sección donde se clarifiquen estas etapas y los términos más utilizados como que es la notificación, cómo se realiza, cómo mejorarla, documentos que se requieren para respaldarla, codificación de los datos y métodos de envío.

\* Evaluación de Notificaciones: Es un apartado que especifica cómo se evalúan las notificaciones por parte de los que las reciben (centro nacional, centros regionales). En las diferentes normativas aparece esta sección señalada de diferentes maneras, pero el término que agrupa las características más adecuadas de lo que se quiere lograr con el apartado es el de evaluación.

\* Funciones y responsabilidades de los agentes implicados: en todas las guías analizadas se explican las funciones y responsabilidades de cada uno de los agentes implicados en el sistema, por lo que, es necesaria su inclusión, aún mayor es su importancia en caso que en el futuro se fiscalicen los sistemas de farmacovigilancia y se deban establecer sanciones al no cumplimiento de la reglamentación.

\* Glosario y Siglario: facilitan el uso y comprensión de la terminología utilizada tanto en la guía como para desarrollar un sistema de farmacovigilancia.

\* Anexos: dentro de los anexos que contienen las guías pareció necesario incluir aquellos de la guía de la Red-PARF: los algoritmos de Naranjo y de Causalidad de la FDA, además de un modelo del formulario de notificación. Los algoritmos, por lo general, incluyen una estimación de la certidumbre de la relación entre el acontecimiento adverso clínico y el fármaco sospechoso, y examina las causas subyacentes de las reacciones identificadas. El uso de estos sistemas es un primer paso hacia la reducción de la ambigüedad en la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos.

#### VII.3.4 GLOSARIO

En la elaboración de un glosario y siglario con las expresiones utilizadas en el documento se analizaron las mismas guías que fueron utilizadas para la elaboración del proyecto de índice y además se considerarán definiciones contenidas en el REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, ALIMENTOS DE USO MEDICO Y COSMETICOS D.S.1876 / 1995.

En una primera etapa se elaboraron los criterios de inclusión y exclusión de términos, para así obtener los términos acordes a la realidad nacional, aplicables a nuestro vocabulario y definirlos de manera sencilla para facilitar el uso de la guía, los cuales se encuentran señalados en la metodología.

#### VII.3.4.a ANÁLISIS GENERAL:

- \* De acuerdo a lo observado las guías que presentan un glosario de términos bastante complejo son: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas (OPS) y Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la ANMAT. Cabe destacar que el glosario de la guía de la ANMAT se basa en su totalidad en la guía de la Red-PARF.
- \* La Guía de Farmacovigilancia del Sistema Español, cuenta con un glosario de términos bastante acotados, incluye, términos propios de la reglamentación europea, como la definición de la EMA (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos), AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y otras propias de cómo funciona el sistema español de Farmacovigilancia. Es importante señalar que las definiciones de uso internacional como RAM y notificación, entre otras, se hayan basadas en la definición de la OMS.
- \* La guía de farmacovigilancia para la elaboración de los PSUR (Reportes periódicos de seguridad) no cuenta con glosario de términos.
- \* El Sistema Mexicano de farmacovigilancia cuenta con guías separadas para el reporte de eventos adversos en investigación clínica y para el reporte espontáneo de RAM, cada una cuenta con un glosario bastante acotado. En el caso de la primera guía los términos que incluye son: *evento adverso*, *evento adverso grave*, *reacción adversa* y *la clasificación de los términos anteriores*. En el caso de la segunda guía se incluyen: *farmacovigilancia*,

*evento adverso, reacción adversa, reacción adversa inesperada, reporte de sospecha de reacción adversa, sospecha de reacción adversa y la clasificación de los términos anteriores, remedio herbolario y medicamento herbolario.*

- \* Cabe señalar además, un término bastante importante que es la definición de medicamento, ya que cada guía cuenta con una definición similar, respaldada por una reglamentación del sistema de salud propio de cada país.
- \* Es necesario señalar además que los glosarios de las guías anteriormente expuestas, contienen términos que en nuestro país cuentan con definición según el ***Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de uso Médico y Cosméticos D.S.1876 / 1995***, por lo que, la definición de aquellos términos se basan en el reglamentos oficial.

De acuerdo a lo analizado de las Guías de farmacovigilancia hay muchos términos que corresponden a la reglamentación propia de cada país, como es el caso de la guía del sistema español, que contiene las definiciones de la EMA, que no corresponderían a una reglamentación latinoamericana, a pesar que se consideran sus reportes, no existe obligatoriedad de seguir sus normativas. Por lo que, dichas definiciones no se incluirán.

Por lo anterior, en el glosario de términos se incluyen los que se mencionan en la siguiente tabla:

Tabla N° 8: términos del glosario de la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

Término	Guía	A	B	C	D	E
Alerta		X				
Alerta sanitaria						X
Bases de datos de Farmacovigilancia		X				
Beneficio		X				
Beneficioso		X				
Buenas prácticas de Farmocovigilancia		X				
Causalidad		X				
Categorías de causalidad		X				
Confidencialidad		X				
Documento fuente						X
Efectividad						X
Efecto adverso		X				
Efecto colateral		X				
Efecto tipo A		X				
Efecto tipo B		X				
Efecto tipo C		X				
Efecto tipo D		X				
Efecto indeseado		X				
Efecto secundario		X				
Eficacia		X				
Eficiencia		X				
Especialidad farmacéutica					X	
Evento adverso						
Factor de riesgo		X				
Falta de eficacia		X				
Farmacovigilancia		X				
Folleto información al paciente					X	
Folleto información al profesional					X	
Formulario de notificación			X			
Garantía de calidad		X				
Gravedad de una RAM		X				
Imputabilidad				X		
Indicación		X				
Infranotificación		X				
Intensidad o severidad de una RAM						
Interacción medicamentosa		X				
Medicamento						X
Monografía						X
Nombre genérico de un producto farmacéutico						X
Notificación				X		
Notificador		X				
Registro						X
RAM			X			
Reacción adversa inesperada				X		
Reacción adversa grave				X		
Señal		X				
Sistema de notificación espontánea		X				
Verificación		X				

*A: Guía de Buenas Prácticas de la Red-PARF, B: Guía de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia, C: Guía de la Industria española en Farmacovigilancia, D: D.S. 1876/1995, E: Redacción de la definición.*

El análisis específico término a término se encuentra en el anexo 2.

#### VII.4 DESARROLLO DE BORRADORES Y SU CORRESPONDIENTE REVISIÓN

El documento elaborado como primer borrador se envió para revisión a la Jefa Subdepartamento de Seguridad del Instituto de Salud Pública, y por todos los profesionales pertenecientes al Centro Nacional de Farmacovigilancia del mismo Instituto, Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bioquímicos de Chile A.G. y al Colegio de Kinesiólogos de Chile, los que contaron con un plazo de tres semanas para enviar sugerencias y opiniones con el fin de mejorar el documento.

Las sugerencias enviadas por los revisores permitieron realizar cambios sustanciales al documento, las cuales fueron ordenadas y clasificadas en el documento “**CONSOLIDADO DE SUGERENCIAS TÉCNICAS PARA GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**” (anexado en disco adjunto como consolidado N° 2), las que se enfocaron principalmente en dos puntos del índice: **6.2 Relación de causalidad**, cambios referidos a agregar nuevos algoritmos para facilitar la labor de los profesionales que utilicen a futuro la guía. También cambios en las categorías de causalidad al agregar una nueva como la inclasificable que no había sido incluida.

Otro punto que concentró las sugerencias fue el apartado **7. Responsabilidades y funciones de los agentes implicados**, ya que en la

primera versión solo habían sido incluidos centros regionales, profesionales de la salud y titulares de registro, la sugerencia apunta a la necesidad de nombrar el Centro Nacional, así como también a otras entidades de salud pública o privadas y a las universidades. Para la elaboración del segundo borrador solo la sugerencia de incorporar al Centro Nacional fue considerada.

Vale la pena mencionar que hubo secciones que no fueron modificadas al no recibir ninguna sugerencia: **sección 2. Objetivos y sección 3. Presentación del documento**, así como también sugerencias de redacción que no fueron incluidas en la elaboración del consolidado técnico, pero sí estos cambios y/o sugerencias fueron realizadas en el documento borrador de la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

Sin desmerecer la experiencia e importancia del grupo revisor, una gran cantidad de sugerencias de tipo técnico no se relacionaban con el tema en cuestión, o que demuestra una vez más el incipiente desarrollo de la farmacovigilancia a nivel nacional.

Seleccionadas y analizadas las sugerencias se procedió a la elaboración de un segundo borrador, el que fue enviado al Comité Farmacólogos Asesor de Centro Nacional, QF Mónica Kyonen, Hospital Regional de Valdivia, QF María Eliana Ocampo, Sección Ensayos Clínicos/ Instituto de Salud Pública de Chile, QF Marcela Pezzani. Jefa Subdepartamento de Registro/ Instituto de Salud Pública de Chile y al Dr. José Luis Castro representante de la OPS para la

región de las Américas en materia de farmacovigilancia. El plazo dado a este grupo de revisión fue el mismo que el anterior para el primer borrador.

Recibidas las sugerencias se desarrolló una segunda versión del documento consolidado (anexado en disco adjunto como anexo 3) y el segundo borrador. Cabe destacar la experiencia de los miembros del grupo revisor ya que en sus ámbitos laborales se encuentran íntimamente relacionadas con la farmacovigilancia, por lo mismo sus opiniones y sugerencias contaron con un respaldo técnico mayor.

Por lo anterior, a diferencia de la primera revisión hubo mayor cantidad de sugerencias técnicas que de redacción. Las secciones 2 y 3 tampoco fueron modificadas ya que no se sugirió ninguna reforma permaneciendo sin cambios hasta el borrador final.

En el caso de la sección **5.1 principios generales**, se sugirió agregar nuevos principios para mejorar las pautas del registro de datos, señalar la persona que lo realizó así como también la razón de dicho cambio, este punto no se encontraba señalado en los principios de la guía, por lo que se aceptó la incorporación de este dato.

En la sección **4.2 Organización del Centro de Farmacovigilancia**, se sugirió la incorporación de las capacidades o competencias con las que deben contar el personal que trabaje en un Centro de Farmacovigilancia Tal sugerencia se consideró relevante pero no precisamente para esta sección sino para la sección

**4.2.3.1 Personal administrativo y 4.2.3.2 profesional**, donde se incorporaron las capacidades, habilidades y experiencia de cada uno de los profesionales que se incorporen a un centro, lo que facilita la selección del personal idóneo para los cargos que se requieren.

Nuevamente el punto **7. Responsabilidades y funciones de los agentes implicados**, fue el que generó mayor cantidad de sugerencias, considerando modificar el esquema global de interrelación de los agentes implicados, a fin de incorporar los centros de salud pública y privados, así como también a las Universidades que imparten carreras de salud. Esto último, con el objetivo de incorporar la farmacovigilancia en las carreras de pregrado del área de la salud, aumentando así los conocimientos en la materia y del mismo modo incorporar a estas instituciones a las actividades de farmacovigilancia a fin de divulgar aún más dichas actividades.

En la sección **8. Glosario**, se sugirió incorporar nuevas definiciones para facilitar el uso de documento y mejorar los conceptos ya establecidos y eliminar otras que podían generar confusión a los usuarios de la guía.

Otro punto relevante es que los revisores de este segundo borrador fueron más allá de las secciones correspondientes a la guía y sugirieron revisar el documento **Guías de Farmacovigilancia para Detentores de Registro de Medicamentos de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA** (Brasil), pues cuenta con el respaldo de la OPS y es de reciente publicación. Lo importante de esta guía es que señala las pautas para el titular de registro, el

cómo debe notificar y a quién debe notificar. El objetivo de revisar este documento es complementar las funciones y responsabilidades del titular de registro, y así mismo establecer la pauta para la elaboración en el futuro de una guía exclusiva para la industria.

Otra sugerencia apuntó al ***desarrollo de un sistema de Farmacovigilancia Activa y el establecimiento de un sistema de coordinación con programas nacionales como vacunas, VIH-SIDA, entre otros.*** Ambas actividades se desarrollan en Chile, en el caso de la Farmacovigilancia activa es monitoreada por el Centro Nacional y se enfoca ciertos principios activos comercializados en nuestro país, para la cual existen pautas y normativas para realizar la notificación de sospechas de RAM, en un documento emanado por el MINSAL. Los programas nacionales de igual forma son coordinados por el Ministerio con la supervisión del Centro Nacional. Por lo anterior se determina que incorporarlas en el documento de Buenas prácticas de Farmacovigilancia es poco práctico por lo extenso que se haría el documento, el hecho que ya existen pautas normativas al respecto en el ministerio de salud y el indudable incremento de la carga laboral del personal del Centro Nacional.

En el caso de la ***Definición de los plazos de reportes***, estos se encuentran establecidos para la notificación en ensayos clínicos, pero no para la notificación espontánea. Las modificaciones que se plantean al D.S. 1876 buscan establecer la obligatoriedad y los plazos.

Cabe destacar dos grandes sugerencias que fueron señaladas en esta revisión y que generaron cambios en la estructura general del documento. La primera se refiere a las ***Buenas Prácticas de Publicación en Farmacovigilancia***, que buscan mejorar la calidad de la publicación de las sospechas de RAM en revistas científicas o en los mismos reportes que deben ser enviados a la autoridad regulatoria, con el fin de estimular su publicación, pero bajo ciertas normas y condiciones.

La otra sugerencia apuntaba a incorporar el ***Análisis y Gestión de Riesgos***, considerado la última etapa de las actividades de Farmacovigilancia a nivel internacional, con el objetivo de obtener información implícita de los datos recopilados a través del análisis y el manejo de los mismos a fin de reducir los riesgos a la población, realizando las etapas de manera ordenada.

Concluida la revisión y análisis de todas las sugerencias recibidas, se procedió a la elaboración de la propuesta final de la Guía de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia para el Instituto de Salud Pública de Chile (Anexo 2). El documento será enviado a la Dirección del Instituto de Salud Pública para su aprobación y una futura consulta pública que será realizada a través del sitio Web del Instituto y posteriormente al MINSAL para la toma de conocimiento del proceso implicado en el desarrollo del documento: ***Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” para el Instituto de Salud Pública de Chile.***

Este documento busca mejorar el sistema de Farmacovigilancia nacional con el fin de enmarcar la regulación de Chile, en esta materia, con los estándares internacionales, con un apoyo legislativo sustancial que permita establecer las bases de la implementación de los sistemas de farmacovigilancia, la obligatoriedad del reporte, una mayor participación por parte de los agentes implicados en el sistema de farmacovigilancia lo que a la larga conlleva un mayor número de reporte que busca establecer el uso de los medicamentos por parte de la población y a la larga prevenir la aparición de RAM, lo que en definitiva constituye un problema de salud pública, por lo tanto es importante contar con este documento para el beneficio de la población que es uno de los principales objetivos de los organismos de salud.

## VIII. CONCLUSIONES

- Primeramente se concluye que la metodología utilizada permite lograr los objetivos planteados al inicio del trabajo.
- La recopilación y análisis de los antecedentes internacionales han revelado el creciente interés en los diferentes países por regular las actividades relativas a la farmacovigilancia. Esto se ve reflejado en la publicación de normas, Guías de Farmacovigilancia en los distintos países y en organismos no gubernamentales.
- Del análisis comparativo los antecedentes nacionales e internacionales es factible concluir que el sistema regulatorio nacional es dinámico y actualmente se encuentra en pleno desarrollo para lograr enmarcarse a los estándares internacionales.
- Luego de investigar y analizar detalladamente la normativa nacional respecto a medicamentos es posible concluir que existen diversas debilidades, falta de normativas y procedimientos en relación a la farmacovigilancia así como también burocracia y lentitud en los procesos de promulgación de nuevas normativas.

- Se concluye a raíz de lo anterior, se hace necesario mejorar los mecanismos administrativos para agilizar la actualización de las normas referentes a las actividades de farmacovigilancia.

- Se concluye que el desarrollo internacional de la farmacovigilancia y la publicación de los antecedentes y de la información, permitió alcanzar una magna consolidación de datos regulatorios internacionales en lo que conllevó a lograr establecer directrices y lineamientos a incorporar en un documento final de “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para el Instituto de Salud Pública de Chile”, el que se encuentra en etapa de revisión por parte de las jefaturas superiores de este organismo, para su posterior envío al MINSAL.

## IX. REFERENCIAS

1. Meyboom R., Linquist M. & Egberts A. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety* 22(6):415-423. 2000.
2. Montastruc J., Lapeyre-Mestre M., Bagheri H., Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a regional Pharmacovigilance centre in France. *Fundam Clin Pharm* (16): 343-346. 2002.
3. Kahn S., Rao P., Rodrigues G., Rajan S., Heda A. From Talidomide to Rofecoxib: Can we Afford to wait and watch? *Int J Risk & Safety in Med* (18): 219-230.2006.
4. Wu T., Jen M., Bottle A., Molokhia M., Aylin P., Bell D., Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J Roy Soc Med* (103): 239-250.2010.
5. Glossary of terms used in pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center. 2004.
6. Lazarou J., Pomeranz B. & Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* (279): 1200-1205.1998.
7. Uppsala Monitoring center - UMC. Definición de Farmacovigilancia. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22673> (página visitada el 07 de mayo del 2010).
8. Lindquist M. The Need for Definitions in Pharmacovigilance. *Drug Safety* (10):825-830.2007.

9. Routledge P., 150 years of pharmacovigilance, *LANCET* (351).1200-1201.1998.
10. Vasen W.; Florentino R.; R Farmacovigilancia una herramienta poco utilizada. *MEDICINA* (66): 257-262.2006.
11. Aronson J., Ferner R., Clarification of terminology in drug safety. *Drug Safety* (10): 851-870.2005
12. Ser miembro del programa internacional de Farmacovigilancia de la OMS. UMC, enero 2010.
13. Talbot J., Nilsson B. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Brit J Clin Pharmacol* (45):427-431.1998.
14. Tsintis P., La Mache E. CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management overview and implications. *Drug Safety* (8): 509-517.2004.
15. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. WHO 2006.
16. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Grupo de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Borrador versión 5 nov-2008.
17. Uppsala Monitoring center - UMC. WHO programme. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514> (página visitada el 10 de mayo del 2010).

18. ISP Instituto de Salud Pública de Chile. En <http://www.ispch.cl/centro-nacional-de-informacion-de-medicamentos-y-Farmacovigilancia-cenimef>. (página visitada el 30 de abril del 2010).
19. Morgado C., González X., Chávez P. Programa de Farmacovigilancia en Chile. Ciad Méd. Soc. (4):258-263. Chile (2007).
20. Norma Técnica N° 57 regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos. 2001. Instituto de Salud Pública de Chile.
21. Ministerio de Salud. Departamento Control Nacional. Centro de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia. Centro Nacional. Circular N° 9 Notificación Voluntaria de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 05 Julio 2001.
22. Instituto de Salud Pública de Chile. Sección Ensayos Clínicos. Circular N° 04/2009. Aclara y actualiza los requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones. 20 abril 2009.
23. Instituto de Salud Pública de Chile. Sección Ensayos Clínicos. Circular N° 5/10. Aclara y Completa Circular N°4/09 sobre Notificación de Eventos Adversos en Ensayos Clínicos. 4 de mayo de 2010.
24. Ministerio de Salud de Chile. Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de Salud. Resolución exenta N° 515 (2004).
25. Ministerio de Salud. Código Sanitario DFL de ley N° 725 (1968).

26. Ministerio de Salud de Chile. Decreto Ley N° 2.763 (1979).
27. Ministerio de Salud de Chile. Ley de Autoridad sanitaria (2004).
28. Reglamento Ministerio de Salud Dto. N ° 136/04 (2004).
29. DFL Ley N° 1: Fija texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto Ley N ° 2.763, de 1979 y de las leyes N ° 18.933 y N ° 18.469. (2009).
30. D.S.1.222 Reglamento Orgánico del Instituto de Salud Pública de Chile (1997).
31. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimentos de uso médico DS N° 1876 (1995).
32. Decreto N° 194: Formulario Nacional de Medicamentos (2006)
33. Decreto N° 43 Que Modifica Decreto N° 264: Reglamento del Formulario Nacional de Medicamentos (2010).
34. Decreto N° 660: Crea Consejo Consultivo Nacional de Medicamentos (2000).
35. Decreto N° 466 Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos, Botiquines y depósitos autorizados (1985).
36. CIOMS, the Council for International Organizations of Medical Sciences. [http://www.cioms.ch/Jan2009cioms\\_web\\_what\\_is\\_cioms.pdf](http://www.cioms.ch/Jan2009cioms_web_what_is_cioms.pdf). (página visitada el 12 de mayo del 2010).
37. Tsintis P., Bahri P. Pharmacovigilance-related topics at the level of the International Conference on Harmonisation (ICH). *PHARMACOEPIDEM DR S*(14):377-387.2005.

38. D' Alessio R. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica: Resumen 2007.
39. Di Fabio J. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. En el marco de la V Conferencia Red-PARF, Buenos aires 2008.
40. <http://www.fas.usda.gov/itp/policy/nafta/nafta.asp> (página visitada el 14 de noviembre del 2010).
41. <http://www.mercosur.org.uy/> (página visitada el 12 de noviembre del 2010)
42. <http://www.sica.int/> (página visitada el 12 de noviembre del 2010)
43. <http://www.comunidadandina.org/> (página visitada el 12 de noviembre 2010).
44. <http://www.caricom.org/> (página visitada el 14 de noviembre del 2010)
45. Levis M., Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas.
46. González R., Cousiño J., Latin American Federation of the pharmaceutical Industry (FIFARMA).
47. Urioste V., Red PARF Avances y grupos de trabajo abril 2010. En el marco de la Reunión de la Comisión Técnica Subregional para la Política de Acceso a Medicamentos, 2010.
48. Uppsala monitoring center - UMC.  
<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13174&mn=1520> (página visitada el 07 de mayo del 2010).

49. Olsson S., The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts *Drug Safety* (1): 1-10. 1998.
50. Olsson S., National Pharmacovigilance Systems Country profiles (Second edition) and Overview. Publicado por el UMC en Septiembre de 1999.
51. Azatyan S, Grygoryan N,.The development of pharmacovigilance in Armenia UMC, *Uppsala Reports* (16): 4.2001.
52. Olsson S,.Making Chinese ADR data available to the world. UMC, *Uppsala Reports* (43): 10.2008.
53. Venegoni M,. The italian system of pharmacovigilance.UMC, *Uppsala Reports* (41): 12-13. 2008
54. Lislevand H., Establising regional centres in Norway.UMC, *Uppsala Reports* (22): 9. 2003.
55. Skibicka I., Maciejczyk A., Arcab A,. Trojan M., The polish experience. UMC, *Uppsala Reports* (29):4. 2005.
56. Hugman B., Two decades of development in Thailand.UMC, *Uppsala Reports* (22): 10-11. 2003.
57. Centro nacional de Farmacovigilancia del Gobierno Bolivariano de Venezuela. <http://www.inhrr.gob.ve/ce/cenavif.html> (página visitada el 13 de octubre del 2010).
58. Schade B., Requirements for expedited reporting in Austria. Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen. (2007).

59. Tabastajewa J., Rudevich S., Chapter 12: Russian Federation, Global Pharmacovigilance Law: The essential reference ( 203-217).
60. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica - ANMAT. <http://www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp> (página visitada el 7 de mayo del 2010).
61. Comisión técnica sub regional de medicamentos. *Programa Subregional de Farmacovigilancia*. 28 Octubre 2008.
62. CDF Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ministerio de Salud Cuba. <http://cdfc.sld.cu/farmacovigilancia>. (página visitada el 07 de mayo del 2010).
63. Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. 15 Noviembre 2004.
64. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>
65. Departamento of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Australian Government - TGA <http://www.tga.gov.au/> (página visita el 16 de octubre del 2010).
66. Departamentos de usuario, el orden y la forma de notificación de sospechas de reacciones adversas por los profesionales de la salud. publicado en el diario oficial de Bulgaria el 04 de marzo de 2003.
67. Veterinary Drugs Health Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/index-eng.php> (pagina visitada el 16 de noviembre del 2010).

68. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. 20 Noviembre 2009. Sitio Web de la Administración Nacional de Medicamento, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT.
69. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. 23 de Marzo 2000. Sitio Web Agencia Española del Medicamento.
70. Comité Técnico de Inspección .Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica Medicamentos de uso Humano. 19 Junio 2002. Sitio Web Agencia Española del Medicamento.
71. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica, 2006. Sitio Web Asociación mexicana de Farmacovigilancia A.C.
72. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones/eventos de sospecha de reacciones/eventos adversos espontáneos, 2006. Sitio Web Asociación mexicana de Farmacovigilancia A.C.
73. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad, 2006. Sitio Web Asociación mexicana de Farmacovigilancia A.C.

74..Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA. Guías de Farmacovigilancia para Detentores de Registro de Medicamentos. Brasilia - DF.2010.

**ANEXO 1:**

**CUADRO COMPARATIVO DE LOS PAÍSES ASOCIADOS  
AL UPPSALA MONITORING CENTER UMC**

ANEXO 1: CUADRO COMPARATIVO DE LOS PAÍSES ASOCIADOS AL UPPSALA MONITORING CENTER

PAIS MIEMBRO	Año INGRESO	ORGANIZACIÓN				LEGISLACIÓN			REPORTES		GUÍAS DE FV	PLAZOS ENTREGA
		CN	CN+CR	CN+CIND	CN+CR+CIND	SI	NO	PARCIAL	VOLUNTARIO	OBLIGATORIO		
Alemania	1968			♦		♦			♦	♦		♦
Andorra	2008								♦			
Arabia Saudita	2009								♦			
Argentina	1994		♦			♦			♦		♦	
Armenia	2001	♦				♦			♦	♦		
Australia	1968			♦		♦		♦	♦	♦	♦	♦
Austria	1991	♦				♦				♦		♦
Barbados	2008											
Bélgica	1977	♦				♦			♦			♦
Bielorrusia	2006											
Botswana	2009											
Brasil	2001		♦			♦					♦	
Bulgaria	1975			♦		♦			♦	♦	♦	♦
Canada	1968		♦			♦			♦	♦	♦	♦
Colombia	2004											
Congo	2010											
Costa de marfil	2010											
Costa rica	1991	♦				♦			♦		♦	
Croacia	1992	♦				♦			♦			
Cuba	1994		♦			♦			♦		♦	
Chile	1996		♦			♦						
China	1998		♦			♦				♦		♦
Chipre	2000	♦					♦		♦			♦
Dinamarca	1971	♦				♦			♦	♦		♦
Egipto	2001											
Eslovaquia	1993	♦				♦				♦		♦
Eslovenia	2010											
España	1984		♦			♦				♦	♦	♦

Estado de Brunei	2005											
Estados unidos	<b>1968</b>			♦		♦			♦	♦	♦	♦
Estonia	1998	♦						♦	♦	♦		♦
Etiopia	2008											
Fiji	1999											
Filipinas	1995	♦				♦			♦			
Finlandia	1974	♦				♦			♦	♦	♦	
Francia	1986		♦			♦			♦	♦		♦
Gana	2001											
Grecia	1990				♦	♦			♦	♦		
Guatemala	2002										♦	
Hungría	1990	♦				♦			♦	♦		♦
India	1998		♦				♦		♦			♦
Indonesia	1990		♦			♦			♦			
Irán	1998		♦				♦		♦			
Irlanda	<b>1968</b>	♦				♦			♦	♦		
Islandia	1990	♦				♦			♦			
Israel	1973			♦		♦			♦			
Italia	1975			♦		♦			♦	♦		
Japón	1972	♦				♦			♦	♦		♦
Jordania	2002									♦	♦	
Kazakhstan	2008		♦								♦	
Kenia	2010										♦	
Kirquistán	2003									♦		
Letonia	2002									♦		
Lituania	2005									♦		♦
Macedonia	2000	♦					♦		♦			
Madagascar	2009											
Malasia	1990	♦				♦			♦	♦		
Moldava	2003									♦		

Malta	2004									♦		
Marruecos	1992	♦				♦				♦		
México	1999					♦				♦	♦	
Montenegro	2009											
Mozambique	2005		♦									
Namibia	2008					♦						
Nepal	2006											
Nigeria	2004											♦
Noruega	1971		♦			♦		♦		♦		
Nueva Zelanda	<b>1968</b>	♦				♦	♦		♦			
Oman	1995	♦				♦		♦				
Países bajos	<b>1968</b>			♦		♦	♦		♦	♦		♦
Perú	2002		♦			♦					♦	
Polonia	1972		♦			♦		♦		♦		
Portugal	1993	♦				♦		♦		♦		♦
Reino unido	<b>1968</b>		♦			♦		♦		♦		♦
Republica checa	1992	♦				♦		♦				♦
Republica de corea	1992		♦					♦				♦
Rumania	1976		♦			♦		♦		♦		♦
Rusia	1998		♦			♦		♦		♦		♦
Senegal	2009											
serbia	2000		♦			♦		♦		♦		
Sierra leona	2008											
Singapur	1993	♦					♦		♦			
Sri Lanka	2000											
Sudáfrica	1992	♦						♦		♦		
Sudan	2008											
Suecia	<b>1968</b>		♦			♦				♦		
Suiza	1991				♦	♦		♦		♦		♦

Surinam	2007											
Tailandia	1984		♦			♦			♦	♦		
Tanzania	1993	♦				♦			♦			
Togo	2007											
Tunisia	1993	♦				♦			♦			
Turquía	1987	♦					♦		♦			♦
Ucrania	2002					♦				♦		♦
Uganda	2007		♦			♦						
Uruguay	2001											
Uzbekistán	2006											
Venezuela	1995			♦		♦			♦	♦		
Vietnam	1999		♦			♦						
Zambia	2010											
Zimbabwe	1998			♦		♦			♦	♦		

CN: centro nacional; CR: centro regional; CIND: Centro independiente.

Año en negrita: Países que primeramente conformaron el programa.

Los datos para elaborar la tabla anterior fueron obtenidos a través de la revisión de los sitios Web de cada país y publicaciones del UMC.

**ANEXO 2**

**ANÁLISIS TÉRMINO POR TÉRMINO DE LAS DEFINICIONES INCLUIDAS  
EN EL GLOSARIO DE LA GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE  
FARMACOVIGILANCIA**

A continuación se detalla cada término, considerando al análisis de las guías técnicas, en cuales aparecen, las diferencias que puedan contener en su definición o similitudes y seleccionar que definición se utilizará en la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

**ALERTA:** esta definición se encuentra en tres guías señalando, esencialmente lo mismo. En la guía A y B se hacen la diferencia entre información comunicada e información notificada, aunque la definición de cada una es exactamente la misma. *Su definición más adecuada sería la correspondiente a la guía A.*

**ALERTA SANITARIA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS:** es un término comúnmente utilizado en nuestro sistema de salud: su definición es importante para el manejo de la guía por parte de los usuarios.

**BASES DE DATOS EN FARMACOVIGILANCIA:** Esta definición solo aparece en las guías A y B, y se encuentra definida de la misma forma. *La definición más adecuada sería la que corresponde a la guía A.*

**BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA:** este término aparece en tres de las guías analizadas y la definición es la misma en las tres, cabe mencionar que para la elaboración de la guía este término es esencial, porque sienta las bases

de un buen trabajo en la Farmacovigilancia. **La definición más adecuada sería la que corresponde a la guía A.**

**CAUSALIDAD:** término aparece en cuatro de las guías analizadas, siendo exactamente igual en todas ellas, con la salvedad que la guía H nombra las categorías de causalidad y las guías A, B y C definen cada categoría por separado. Las definiciones son idénticas; esta categorización es importante para clasificar la causa de una RAM determinada. De acuerdo a lo anterior las definiciones de cada una de las categorías deben estar indicadas. ***La definición más adecuada sería la que correspondiente a la guía A.***

**CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD:** estas categorías aparecen en solo dos guías y se basan en la clasificación realizada por el UMC; las que incluyen los términos: definitiva, probable, posible, improbable, condicional y no evaluable. Me parece importante que las definiciones correspondientes a estos términos debe ser clara y precisa, así como también debe estar incluida en el glosario de la guía para facilitar la clasificación de las causas de RAM por el notificador. ***Se utilizará la definición presente en la guía A.***

**CONFIDENCIALIDAD:** este término es muy importante, se encuentra presente en cinco de las guías analizadas, la definición es bastante diferente en cada una de las guías, excepto en las guías A y B que son completamente iguales. Las otras

tres guías en que aparece la definición (C, F y H), son síntesis de las anteriores, esencialmente todas dicen lo mismo, seguridad de los datos del paciente, instituciones, médicos y toda la información clínica y personal del paciente. ***Es posible decir que la más completa es la que se encuentra en las guías A y B.***

**DOCUMENTOS FUENTES:** aparece en cuatro de las guías y esencialmente se define de manera similar. No es de fácil aplicación en nuestro lenguaje nacional. Por lo mismo, se propone replantear la definición:

***Son todos aquellos datos y registros originales que se relacionan y respaldan un informe de Farmacovigilancia: ficha de recogida de sospecha de reacciones adversas, ficha del paciente, análisis de laboratorio, radiografías entre otros.***

**EFECTO ADVERSO:** el término que aparece en sólo dos guías estudiadas, A y B, con una definición completamente igual: ***Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado.***

**RAM tipo A:** ***Son aquellos efectos farmacológicos (aumentados), son bastante frecuentes, dosis-dependientes y, a menudo, pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual. Estos efectos se encuentran en su mayoría identificados antes de su comercialización.***

**RAM tipo B:** *Son aquellos efectos que suceden en solo una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis. Por lo general son impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de estudiar. Estos pueden ser inmunológicos manifestándose en algunos pacientes con factores predisponentes, estas pueden variar desde rash cutáneo, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, como ejemplo debido a un defecto congénito del metabolismo.*

**RAM tipo C:** *Se refiere a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”. Los efectos Tipo C pueden ser graves, frecuentes (incluyen tumores malignos) y puede ser difícil de probar la asociación con el medicamento.*

**RAM tipo D:** *Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis.*

**EFECTO INDESEADO:** término que aparece en sólo dos guías, principalmente para referenciar el término que es bastante utilizado. En ambas es exactamente igual:  
*Es sinónimo de reacción adversa y de efecto adverso.*

**EFECTO SECUNDARIO:** Término difícil de definir, ya que tiende a confundirse con efecto colateral y el efecto indeseado, se encuentra presente en dos de las guías analizadas, con una definición exactamente igual en ambas. Es importante señalar que la definición se recomienda no utilizarla como sinónimo de efecto colateral. De todas maneras se reescribe la definición para hacerla aún más clara: *Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental del medicamento, pero que no forma parte inherente de ella. Por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral.*

**EFICACIA:** se encuentra en solo dos guías analizadas, es un término complejo ya que puede confundirse con eficiencia. La definición dada por las guías es más bien simple, incluye un ejemplo también, lo que hace necesario reescribir la definición. La definición presente en las guías corresponde a: *Habilidad de un medicamento de producir un efecto intencionado, determinado por métodos científicos como en los ensayos clínicos”.*

**EFICIENCIA:** el término que aparece en sólo dos guías analizadas tiende a confundirse con eficaz, por lo que es importante esclarecer el término. *Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con*

*el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo.*

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** este término aparece en cuatro de las guías analizadas que dicen esencialmente lo mismo. En A y B la definición que se entrega es exactamente igual, en el caso de las guías C y H que son del sistema español de Farmacovigilancia nombran a un registro de especialidades farmacéuticas; a pesar de lo anterior se recomienda utilizar la definición del **REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS DE USO MÉDICO Y COSMÉTICOS D.S.1876 / 1995:** *Especialidad farmacéutica: Producto farmacéutico registrado que se presenta en envase uniforme y característico, condicionado para su uso y designado con nombre genérico o de marca comercial.*

**EVENTO ADVERSO:** el término que aparece en cinco de las guías estudiadas. Las guías A y B citan “*Ver definición de acontecimiento adverso*”, las guías que corresponden al sistema mexicano, no incluyen el término acontecimiento adverso si no que sólo enumeran evento adverso. En ambos casos la definición es la misma. *Se recomienda solo mantener evento adverso, ya que es un término más utilizado en nuestro sistema de salud que el acontecimiento adverso.*

**FALTA DE EFICACIA:** el término que solo aparece en las guías latinoamericanas, se encuentra definido de manera idéntica, *por lo que se recomienda utilizar el término de la guía de la OPS por ser una referencia más armonizada con la norma internacional.*

**FARMACOVIGILANCIA:** definitivamente es uno de los términos más importante que debe estar incluido en el glosario. Se encuentra en solo seis guías analizadas, todas las definiciones se encuentran basadas en la definición del OMS, esencialmente todas señalan lo mismo: *la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado a los medicamentos.* Algunas de las guías agregan a parte de la vigilancia de medicamentos, a productos biológicos, plantas medicinales y medicina tradicional, muy utilizada en Latinoamérica. *Pero las guías A y B son las más completas en cuanto a las funciones de la Farmacovigilancia, por lo que utilizar cualquiera de estas definiciones sería indicado.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL:** término que se incorporaría al glosario de Farmacovigilancia, ya que no aparece en ninguna de las guías analizadas pero si aparece en el D.S.1876/1995 pero es un término muy utilizado en nuestro sistema de salud. *Documento que contiene las características farmacéuticas, farmacológicas y toxicológicas; las propiedades clínicas*

*terapéuticas de un producto farmacéutico, alimentos de uso médico o cosmético especial, con la finalidad de informar a los profesionales legalmente habilitados para prescribir o dispensar productos farmacéuticos.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:** término que se incorporaría al glosario de Farmacovigilancia, ya que no aparece en ninguna de las guías analizadas pero si aparece en el D.S.1876/1995 pero es un término muy utilizado en nuestro sistema de salud. *Documento destinado a informar al paciente sobre un producto farmacéutico, alimento de uso médico o cosmético especial. Contiene información que permita asegurar su correcto uso, las advertencias, contraindicaciones, interacciones con otros productos, precauciones y toda otra información que la autoridad sanitaria determine en el registro. El folleto de los productos farmacéuticos de venta directa, deberá señalar además, los usos, dosis y modo de empleo aprobados en el registro.*

**GRAVEDAD DE UNA RAM:** es un término importante para facilitar la clasificación de una RAM para el notificador, por lo que este término debe estar bien definido, las guías A y B lo definen de manera idéntica. *Se recomienda adoptar la definición de la guía de la OPS.*

**INDICACION:** este término aparece en la guía A y B, las definiciones son completamente idénticas y es importante que sea incluido en el glosario de la guía, ya que deja claro el uso de los productos farmacéuticos. ***Se recomienda utilizar la definición de la guía de la OPS.***

**INFRANOTIFICACION:** es un término importante ya que es bastante utilizado por el sistema de notificación, por lo que es necesario incluir este término. Las guías que lo contienen son la A y la B, siendo estas definiciones similares. ***Se recomienda utilizar la definición de la guía A.***

**INTENSIDAD O SEVERIDAD DE UNA RAM:** término que aparece en tres de las guías, esencialmente apuntan a lo mismo Cabe señalar que en la guía del sistema español se señala la diferencia respecto de la gravedad de una RAM. ***Sería más adecuado adoptar la definición del sistema español.***

**INTERACCION MEDICAMENTOSA:** término que aparece en sólo dos de las guías estudiadas A y B; en ambas la definición es igual. ***Se recomienda adaptar la definición que aparece en la guía de la OPS.***

**MEDICAMENTO:** este término aparece en cinco de las guías analizadas, aunque con algunas diferencias de redacción que condicionan el grado de comprensión de la definición, las guías A, B, C y H son similares. La guía F de la norma

mexicana, presenta una definición completamente diferente sobre, ya que incluye aquellos medicamentos que contienen nutrientes en concentraciones superiores a los alimentos naturales. Se recomienda utilizar la definición de medicamento presente en el **REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, ALIMENTOS DE USO MEDICO Y COSMETICOS D.S.1876 / 1995: *Producto farmacéutico o medicamento: Toda sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destine a la administración al hombre o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.***

**MONOGRAFÍA:** este término como tal no aparece en ninguna de las guías analizadas pero se encuentra definido de otra forma, que si aparece en cuatro de las guías estudiadas el que es Ficha técnica. *En el lenguaje habitual utilizado por el sistema se ocupa más el término de monografía, este se encuentra definido en el D.S. 1876/1995, por lo que se utilizará la definición que en dicho reglamento aparece ya que proviene de un documento oficial.*

**NOMBRE GENÉRICO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO:** término que como tal no aparece en ninguna de las guías estudiadas, sino como medicamento genérico, que aparece en dos de las guías analizadas. *Este término aparece en el D.S.*

**1876/1995 y por tratarse de un documento oficial se recomienda obtener la definición de este reglamento.**

**NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS:** este es un término utilizado principalmente en el Instituto para referirse a : “Cualquier información nueva emanada desde el Instituto de Salud Pública de Chile, específicamente desde CENIMEF, respecto de las reacciones adversas de un medicamento, y que NO requiere una medida regulatoria para disminución de los riesgos a la población”, por lo que, es adecuado que se considere dentro de las palabras del glosario, se utilizará la definición mencionada anteriormente.

**NOTIFICACIÓN DE RAM:** es un término que aparece en cinco guías analizadas, la forma de definir este término es bastante similar, claro que en tres de las guías A, B y C, señalan la importancia de mantener la confidencialidad de los datos. En el caso de la guía F, la definición es incompleta porque no se señala a quien se debe notificar ni la confidencialidad del sistema. En el caso de la guía H, señala a quien se debe notificar y que se debe notificar sin mencionar términos de confidencialidad. Parece necesario incluir los términos de confidencialidad en la definición de notificación, ***por lo que utilizar la definición en la guía H es lo más adecuado.***

**NOTIFICADOR:** este término aparece en tres de las guías analizadas, A, B y C, en todas se define esencialmente de la misma manera. Es uno de los principales participantes del sistema por lo que su definición debe ser clara y precisa, *se puede adoptar la definición de la guía de la OPS.*

**REGISTRO (sanitario):** término que no aparece en ninguna de las guías estudiadas y es un término muy utilizado en nuestro sistema de salud. Su definición se encuentra en el D.S. 1876/1995 y es la que se debería utilizar en la guía de Farmacovigilancia por provenir de un documento oficial. *Es la inscripción en un rol especial, con numeración correlativa que mantiene el Instituto, de un producto farmacéutico, alimento de uso médico cuando corresponda o cosmético, una vez que ha sido sometido a un proceso de evaluación por la autoridad sanitaria, previo a su distribución en el país.*

**REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM):** término que aparece en seis de las guías analizadas; todas se basan en la definición de la OMS, pero con sutiles diferencias en el caso de la guía F, que no incluye la frase “es nociva no intencionada”. Las guías A y B incluyen aclaraciones de la definición de la OMS, planteando cambios en la redacción que dejen fuera del concepto el término de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción. En caso de la guía C y H, mantienen la misma definición de la OMS sin cambios. *Se recomienda utilizar la definición que aparece en la guía A.*

**REACCIÓN ADVERSA INESPERADA:** término que aparece en seis de las guías analizadas, en el caso de la guía A y B, la definición es bastante clara, y señala las características necesarias para clasificar una RAM de inesperada. En el caso de la guía C la definición es bastante simple y no señala ninguna característica importante de una RAM inesperada. En el caso de la guía E, nombra a la literatura científica como base también para clasificar una RAM inesperada, además nombra a la IPP autorizada que debe ser un término utilizado en México. En la guía F, la definición es similar a las anteriores, sin ninguna diferencia sustancial. *La definición de la guía H es concisa, por lo que, será la utilizada.*

**REACCIÓN ADVERSA GRAVE:** este término aparece en cuatro guías analizadas y en las guías A y B las definiciones son idénticas. En la Guía C, aparece la definición adoptada por la Unión Europea que es muy similar a las de las guías anteriores, pero que señala que para notificar una RAM grave debe considerarse el criterio del médico, indicando además situaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente. *La guía H, en su esencia es similar a las anteriores, pero considera de manera más concisa el criterio medico, es posible afirmar que es la más completa*

**SEÑAL:** este término aparece en dos guías analizadas A y B, es un término importante para aclarar diferencias en las observaciones. Cabe destacar que la

definición en ambas guías es completamente igual, *por lo que utilizar la definición de la guía A es la más adecuada.*

**SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA:** Este término aparece en tres de las guías analizadas y se encuentra definida de forma idéntica. En el caso de la guía del sistema español, considera dentro de su definición una nota de que este término se utiliza como sinónimo el sistema de notificación voluntaria. Además España cuenta con una ley del medicamento que establece la obligación de notificar las reacciones adversas por profesionales sanitarios y la industria farmacéutica. En el caso de Chile no existe tal ley de obligatoriedad, *por lo que la definición utilizada en la guía A y B son las que más se asemejan a la situación del sistema de salud en nuestro país.*

**VERIFICACIÓN:** Término que aparece en tres de las guías analizadas, esencialmente dicen exactamente lo mismo. *Por lo que, tomar la definición de la guía A es la más adecuada.*

**ANEXO 3**

**PROPUESTA FINAL DE GUÍA DE BUENAS PRACTICAS  
DE FARMACOVIGILANCIA**

# GUIA PARA LAS BUENAS PRACTICAS DE FARMACOVIGILANCIA

Centro Nacional de Información de  
Medicamentos y Farmacovigilancia

22 de Diciembre de 2010

Instituto de Salud Pública de Chile

## Elaborado por:

- Viviana Romero P., Alumna de Internado para optar a título profesional de químico Farmacéutico/ Facultad de Farmacia/ Universidad de Valparaíso.
- QF Lorena Abarca Salinas, Sección CENIMEF/ Instituto de Salud Pública de Chile.

## Grupo Revisor 2<sup>do</sup> Borrador:

- QF Adiel Saldaña Vidal y QF Loreto Venegas Mardones, profesionales Sección CENIMEF/ Instituto de Salud Pública de Chile.
- Dr. Mario Ortiz, Dra. Marta Morales y Dr. Juan Carlos Prieto. Comité Farmacólogos Asesor de CENIMEF.
- QF Mónica Kyonen, Hospital Regional de Valdivia.
- QF María Eliana Ocampo, Sección Ensayos Clínicos/ Instituto de Salud Pública de Chile.
- QF Marcela Pezzani. Jefa Subdepartamento de Registro/ Instituto de Salud Pública de Chile.
- Dr. José Luis Castro y representantes de Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS)

## INDICE

<b>1. ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
1.1 Antecedentes Internacionales	4
1.2 Normativa Nacional	7
<b>2. PRESENTACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO</b>	<b>10</b>
<b>4. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA</b>	<b>11</b>
4.1 Principios generales	11
4.2 Organización del Centro de Farmacovigilancia	13
4.2.1 Localización	15
4.2.2 Equipamiento necesario	15
4.2.3 Personal	16
4.2.3.1 Administrativo	17
4.2.3.2 Profesional	17
4.2.3.3 Comités	18
4.2.4 Accesibilidad y difusión del sistema	19
<b>5. DOCUMENTACION Y REGISTRO</b>	<b>20</b>
5.1 Principios Generales.	20
5.2 Notificación Espontánea	21
5.2.1 Características de las notificaciones	21
5.2.2 Cómo mejorar la notificación	26
5.2.3 Métodos de envío de notificación	26
5.3 Gestión de calidad interna	27
5.3.1 Registros Generales	27
5.3.2 Codificación y Registros	27
5.3.3 Manuales	28
5.3.4 Instructivos	28
5.3.5 Procedimientos	29
5.3.6 Documentación adicional	30
<b>6. EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES</b>	<b>31</b>
6.1 Conceptos generales	31
6.2 Relación de causalidad	33
6.3 Gravedad	36
6.4 Secuencia cronológica	37

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"	22 de Diciembre del 2010
6.5 Mecanismo de las reacciones adversas	38
6.6 Comunicación de seguridad	40
<b>7. RESPONSABILIDADES Y FUNCIONES DE LOS AGENTES IMPLICADOS</b>	<b>43</b>
7.1 Centro Nacional de Farmacovigilancia	44
7.2 Centros Regionales de Farmacovigilancia	45
7.3 Profesionales de la Salud	46
7.4 Titular del registro (Industria y/o Laboratorios Farmacéuticos)	48
7.5 Establecimientos de salud pública o privada	51
7.6 Universidades	52
<b>8. GLOSARIO</b>	<b>53</b>
<b>9. SIGLARIO</b>	<b>61</b>
<b>10. REFERENCIAS</b>	<b>62</b>
<b>11. ANEXOS</b>	<b>65</b>
11.1 Formulario de notificación	65
11.2 Instructivo formulario de notificación	66
11.3 Algoritmo de Naranjo	74
11.4 Algoritmo de causalidad	75
11.5 Algoritmo de Karch y Lasagna	76
11.6 Buenas Prácticas de análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia	78
11.7 Directrices para la publicación de notificaciones de reacciones adversas	100

## 1. ANTECEDENTES GENERALES

### 1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como: *“Una respuesta a medicamentos que es nociva, no intencionada y que ocurre a dosis normalmente usadas en los seres humanos con fines de profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica”*.

La OMS (2002) define actualmente la Farmacovigilancia como: *“La ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado a los medicamentos”*. Se extiende además, a otros problemas relacionados con el medicamento (PRM), producidos por diversas causas, como cuando se debe obtener un efecto terapéutico sin alcanzarlo. Estos pueden ser PRM de necesidad, de efectividad, de seguridad y de cumplimiento, así como también mal uso y abuso de fármacos.

El desastre de la Talidomida fue el punto de inicio de toda la legislación existente acerca de la seguridad de los medicamentos, así como de la metodología específicamente destinada a valorarla y evaluarla. Este evento ocurrido en la década del sesenta, donde la Talidomida llegó a utilizarse con gran frecuencia en las mujeres embarazadas por sus grandes beneficios para controlar la ansiedad, el insomnio, las náuseas y los vómitos matutinos, generó un incremento en la incidencia de una malformación congénita de las extremidades conocida como Focomelia, afectando alrededor de 10.000 niños en los países en los que fue utilizado.

Como consecuencia de este desastre, numerosos países comenzaron a “vigilar” los medicamentos, lo que motivó a que en 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el marco del Programa Internacional para la monitorización de medicamentos propusiera

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
la formación de un centro de Farmacovigilancia Internacional. Este centro actualmente está  
localizado en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, UCM).

El método mayormente utilizado para las actividades de Farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, y en conjunto a la observación clínica suelen ser los métodos más eficientes en la identificación de nuevos riesgos asociados al uso de medicamentos y en la generación precoz de “alertas” o “señales”. Para que sean eficaces, cualquiera sea el sistema de Farmacovigilancia aplicado se requiere de una adecuada capacitación en la materia para los profesionales de salud, y que ésta comience en la educación de pregrado, además de ser periódicamente reforzada.

Todo profesional sanitario que participe en Farmacovigilancia debe tener un entrenamiento adecuado, de tal manera de que el sistema pueda contar con reportes oportunos, fidedignos y completos. Además, es fundamental que toda esta información sea centralizada en un organismo responsable y avalado por la autoridad sanitaria, para su posterior difusión a la comunidad.

La base principal de un sistema de notificación es aprender de la experiencia. La notificación por sí misma no mejora la seguridad, es la respuesta a las notificaciones la que conduce a cambios, y es por ello que las actividades de Farmacovigilancia son de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento, el titular del registro, las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud, el paciente, así como también el evaluador de las notificaciones de sospechas de RAM. Todos deben compartir la máxima información sobre los medicamentos para alcanzar una utilización óptima y poder identificar lo más rápidamente posible reacciones adversas graves o no conocidas en el momento de su autorización, para así poder prevenirlas o reducir su frecuencia y gravedad.

En Latinoamérica se han realizado numerosos esfuerzos por lograr una armonización en la regulación de medicamentos. Una de las principales áreas en la cual se han interesado los países de la región, ha sido crear y/o mejorar los sistemas de

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
Farmacovigilancia, con el fin de monitorizar de manera eficiente la seguridad de los medicamentos durante todo su ciclo de vida.

En general, los sistemas de vigilancia de los medicamentos no son perfectos, en América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia es aún débil y se encuentra en un status de desarrollo incipiente. Tiene los mismos problemas que en los países desarrollados, como las subnotificaciones, conflictos de intereses de los prescriptores y dispensadores con la industria farmacéutica, falta de motivación de los profesionales de la salud para notificar, falta de estandarización de procesos y procedimientos, entre otros. Pero además de los problemas señalados, se suman otras dificultades, tales como que la población no tiene un total acceso a los tratamientos médicos por falta de regulación y una débil equidad en el acceso a medicamentos con respaldo de calidad, seguridad y eficacia.

En el contexto señalado se debe trabajar en la Farmacovigilancia del siglo XXI, para lo cual el país debe contar con una norma acorde a la normativa internacional vigente desarrollando una Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, para promover y establecer las bases de un sistema de garantía de calidad con procedimientos normalizados de trabajo, con el fin de establecer el uso racional, seguro y eficaz de los medicamentos. Es necesario implementar programas activos de Farmacovigilancia basados en la aplicación de la Farmacoepidemiología, ya que la planificación de estas actividades antes de la autorización de un nuevo medicamento, beneficiaría la salud pública colaborando efectivamente en la mejora de la salud del paciente, las poblaciones y el mejoramiento de la seguridad y eficacia de los medicamentos.

El desarrollo de las guías de buenas prácticas por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) tiene el valor de recomendación, con el fin de incentivar la implementación de Sistemas de Farmacovigilancia o para mejorar los ya existentes en la región de las Américas, y además, para optimizar y garantizar la seguridad de los medicamentos que posteriormente recibirá el paciente.

## **1.2 NORMATIVA NACIONAL**

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

En Chile, el marco legal que actualmente rige los medicamentos, está principalmente definido por el “Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos” (D.S. N° 1876). Éste, entre otros aspectos, señala que la autoridad regulatoria encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de estos productos es el Instituto de Salud Pública de Chile, y establece los requerimientos de registro, producción y comercialización de los productos farmacéuticos y alimentos de uso médico en nuestro país.

En Chile las actividades de Farmacovigilancia están a cargo del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile, el cual se inició como proyecto piloto en el año 1995 incluyendo cinco establecimientos hospitalarios, con actividades de promoción del sistema a los profesionales de la salud.

Este Centro tiene a su cargo el Programa Nacional de Farmacovigilancia. Dentro del marco de este Programa, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibe, evalúa y realiza seguimiento, cuando corresponda, a las notificaciones de sospechas de RAM, reportadas por los profesionales de la salud del país, contribuyendo de esta manera, a la evaluación permanente y sistemática del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población nacional. Para el envío de estos reportes, el Centro Nacional dispone en la página Web del Instituto de Salud Pública, de un formulario de notificación de sospechas de RAM. Desde 1996, Chile participa del programa de Farmacovigilancia de la OMS en calidad de país miembro, enviando periódicamente los reportes de sospechas de RAM recibidos por este Centro al UMC.

En la ley N° 19.937 de Autoridad Sanitaria, se señala en el Artículo 4 que: *“Es el Ministerio de Salud el encargado de efectuar la vigilancia en salud pública y evaluar la situación de salud de la población”*.

En el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile (Decreto Supremo N° 1.222, de fecha 26 de agosto de 1997, en el Artículo 28° Letra c), se menciona que una de las funciones del Instituto es *“Programar y coordinar la ejecución de las actividades de*

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
*Farmacovigilancia para evaluar los efectos de los diferentes medicamentos autorizados en el país”.*

En la Norma N° 57 del año 2001, “Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos”, son indicadas las responsabilidades del investigador principal en la notificación e información de eventos adversos surgidos en el transcurso de la investigación clínica, al Centro Nacional de Farmacovigilancia, al patrocinante y al Comité de Evaluación Ético-Científico.

Asimismo, se mencionan los requisitos que deben cumplir los patrocinantes de los estudios clínicos con agentes farmacológicos en seres humanos, asegurando la comunicación inmediata, tanto al investigador responsable como a los Comités, a las Autoridades Institucionales y al Ministerio de Salud, de todo evento adverso significativo relacionado al fármaco en estudio, ocurrido tanto en Chile como en el extranjero, previo o durante el desarrollo del estudio. Esta norma es complementada por la Circular N°4/2009 y Circular N°05/10, emanadas desde el Instituto de Salud Pública de Chile que aclaran, actualizan y completan requisitos y condiciones sobre la notificación de eventos adversos en ensayos clínicos.

En algunos registros sanitarios se establece que los productos farmacéuticos deben cumplir con un programa de Farmacovigilancia intensivo y sistemático con comunicación obligatoria al Centro Nacional de las reacciones adversas que se produzcan con estos fármacos. Además, se especifica que el profesional encargado del mencionado programa, deberá notificar a dicho centro cada sospecha de RAM en forma individual y periódica. Como por ejemplo, los productos farmacéuticos que contengan: Clozapina, Drospirona, Cox-2, AINES, entre otros.

En la Circular N° 09/ISP, se solicita a la industria farmacéutica el reporte voluntario de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el “Formulario RAM” establecido por el Instituto (Anexo 11.1).

En abril del año 2004, en el marco de la Reforma de la Salud, el Ministerio de Salud estimó indispensable revisar la política de medicamentos vigente en el país con el propósito

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
de adecuarla al compromiso del Gobierno de garantizar el acceso oportuno y equitativo de la población a los medicamentos. Con este objeto, un grupo de profesionales trabajó en estas materias recabando los antecedentes necesarios que permitieron elaborar las directrices y acciones específicas que fueron propuestas para la política de medicamentos de la época. Estas reflexiones y conclusiones se incluyeron en el documento “Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de la Salud”.

En el capítulo 5.2 de la mencionada “Política de Medicamentos”, se especifica la cuarta directriz, la que señala: *“Se deberá asegurar un sistema de vigilancia en la seguridad de los medicamentos disponibles en el país y se crearán los sistemas de alerta respectivos”*. Las tres principales líneas de acción detalladas en el mismo documento señalan que será necesario:

1. *“Establecer la obligatoriedad de los fabricantes o importadores de productos farmacéuticos para que realicen la notificación al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia, de los problemas de seguridad detectados en los medicamentos que ingresan al mercado nacional y que son de uso reciente en otros países.*
2. *Crear en los centros de salud públicos y privados, una instancia responsable de la capacitación en Farmacovigilancia, y del registro y notificación de efectos adversos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.*
3. *Promover entre los usuarios, la notificación de fallas de calidad detectadas en los medicamentos y posibles reacciones adversas manifestadas en su uso”*.

Conforme a lo mencionado anteriormente y en concordancia con el contexto nacional actual de vigilancia de los medicamentos, se considera vital disponer en Chile de una guía que establezca las bases técnicas y armonice las actividades de Farmacovigilancia a nivel nacional y que a su vez logre enmarcarse en la normativa internacional en esta materia.

## **2. PRESENTACION**

El Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile, tiene a su cargo el Programa Nacional de Farmacovigilancia. En consecuencia, y teniendo en consideración la visión OPS/OMS se ha desarrollado este documento de Buenas Prácticas, considerando que la Farmacovigilancia es un componente esencial del programa de salud pública y que se requiere una estandarización de los procesos para su óptimo desarrollo.

## **3. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO**

El principal objetivo es estandarizar los conceptos y procedimientos, es decir generar un documento que sirva de directriz en la ejecución de todas las etapas de la Farmacovigilancia. También, se pretende entregar líneas de acción respecto de esta área y lograr que este documento sea conocido por todas las partes involucradas y responsables en el flujo del medicamento, desde su fabricación hasta su administración y posterior uso del paciente. Lo anterior busca facilitar el desarrollo, mejorar y fortalecer los sistemas de Farmacovigilancia en los centros regionales y promover el ejercicio de las buenas prácticas para contribuir en la mejora de la seguridad de los medicamentos generando impacto en la seguridad del paciente y de la población, de acuerdo a las necesidades de salud del país.

## **4. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA**

### **4.1 PRINCIPIOS GENERALES**

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia son un conjunto de lineamientos, procedimientos operativos y prácticas establecidas que se deben cumplir para asegurar la

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
calidad e integridad de los datos y/o reportes generados, tanto en tratamientos farmacológicos y/o clínicos, como en determinados tipos de investigaciones o estudios. Todo lo anterior puede ser notificado por profesionales de la salud o por establecimientos públicos o privados. Entre los cuales están: los centros asistenciales, farmacias comunitarias, consultas médicas, laboratorios farmacéuticos, CRO (Clinical Research Organization), entre otros.

La Farmacovigilancia desde sus inicios, está basada en la práctica de la adquisición de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, también conocidos como “notificación de casos”.

Como la Farmacovigilancia efectiva se sustenta en la contribución de muchas personas con formación muy variada, para obtener un “Sistema de Farmacovigilancia” coherente, es importante desarrollar guías de procedimientos operativos estandarizados, en los cuales se describan los detalles prácticos del flujo de información, clarificando y unificando la información sobre:

- ¿Qué constituye un evento adverso reportable?
- ¿Quién se espera que notifique una observación de sospecha de problemas relacionados con los medicamentos?
- La disponibilidad y práctica de llenado del formulario de notificación
- Procedimientos para el envío o recolección de informes.
- Rutinas de evaluaciones, seguimientos y procesamientos de las notificaciones de casos en los centros de Farmacovigilancia.
- Procedimiento para el análisis de información agregada y opciones de acción.
- Buenas prácticas de comunicación.
- Descripción de indicadores, mediante los cuales se pueda medir el progreso del sistema de monitoreo.

Para cumplir con estas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas o problemas relacionados con medicamentos, deben registrarse de acuerdo al principio de veracidad de los datos suministrados.
- Las notificaciones que lo precisen, ya sea por su gravedad o novedad de la sospecha de reacción adversa deben documentarse al máximo.
- La información relacionada con cualquier sospecha de reacción adversa o problema relacionado con medicamentos, debiera ser contrastada, verificando su autenticidad y su coherencia con los documentos originales, siempre que sea posible.
- La confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos (pacientes y notificadores, de acuerdo a las normativas vigentes para cada caso), debe protegerse respetando la privacidad y las normas de confidencialidad.
- Debe tratarse la información manteniendo la fiabilidad de los datos, recogiendo los términos de la forma más similar a la empleada por el notificador.
- Los plazos establecidos para la comunicación de sospecha de reacciones adversas graves deben cumplirse puntualmente, tratándolas con la máxima prioridad, conforme a la reglamentación vigente.
- Cada individuo comprometido en la evaluación de una reacción adversa debe estar calificado para realizar esta labor, por educación, formación y experiencia.
- Toda información aún no validada debe tratarse con cautela.
- Toda la información relacionada a reacciones adversas debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exacta.
- La comunicación inicial de una sospecha de reacción adversa a medicamentos debe realizarse al Centro Nacional, independiente que dicha sospecha pueda ser comunicada en forma posterior a otros destinatarios (Titular de registro sanitario, comunidad científica, pacientes, entre otros).

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Será necesario establecer los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad en los procesos de generación, gestión y tratamiento de la información sobre reacciones adversas.
- La información recogida en las notificaciones de sospecha de reacción adversa, no será utilizada en ningún caso, para realizar juicio de valor respecto del desempeño profesional o de la prescripción.

#### **4.2 ORGANIZACIÓN DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA.**

Inicialmente, antes de establecer un sistema de notificaciones de reacciones adversas, se necesitan tanto capacidades simples como complejas. En una primera instancia, se hace indispensable plantear si existe la claridad y recursos en los siguientes ítems, para comenzar posteriormente a su implementación: objetivos de la Farmacovigilancia, quién debe notificar; cómo emitir las notificaciones; mecanismos para recibir las mismas y manejar los datos; análisis de expertos; capacidad de responder a las notificaciones; un método de clasificación de los eventos notificados; la capacidad de difundir los hallazgos; infraestructura técnica y seguridad de los datos.

Para iniciar un centro de Farmacovigilancia, ya sea en establecimientos hospitalarios (públicos o privados), en la industria farmacéutica o bien en centros regionales es necesario:

**Divulgación:** Cuando el centro inicia sus labores, se debe informar al Centro Nacional de Farmacovigilancia en Chile. Cabe señalar, que serán necesarios muchos esfuerzos, especialmente de divulgación, para lograr la participación comprometida de una proporción importante de profesionales.

**Continuidad administrativa:** Cuando un centro es parte de una organización más amplia, por ejemplo, una unidad de control toxicológico, un departamento de farmacología clínica, o una farmacia hospitalaria, se debe proporcionar continuidad administrativa, que puede

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
conseguirse destinando un profesional, por ejemplo, un farmacéutico o un médico, que tenga como responsabilidad principal la Farmacovigilancia.

**Respaldo gubernamental:** Cualquiera que sea la ubicación del centro, la Farmacovigilancia debe estar estrechamente vinculada a la regulación de los medicamentos. El respaldo gubernamental es necesario para tener presencia, participar y ser un real apoyo en la coordinación nacional.

**Colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas:** Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir duplicidades innecesarias, se requiere una buena colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas.

Se debe preparar un plan para el establecimiento del Sistema de Farmacovigilancia de acuerdo a los puntos siguientes:

- Establecer contactos con autoridades sanitarias y con instituciones y grupos locales, regionales o nacionales, que se dediquen a medicina clínica, farmacología y toxicología, resaltando la importancia del proyecto y sus propósitos.
- Implementar el centro, tanto con infraestructura física como con recursos humanos capacitados, (personal técnico), además de insumos (teléfonos, computadores, capacidad en gestión de bases de datos, bibliografía y otros).
- Elaborar material impreso para informar a los profesionales de la salud sobre definiciones, objetivos y métodos del Sistema de Farmacovigilancia.
- Encargarse de la formación del personal de Farmacovigilancia en relación a: recolección y verificación de datos, interpretación y codificación de las descripciones de reacciones adversas, codificación de los medicamentos, evaluación de la relación de causalidad, detección de señales, gestión de riesgos.
- Generar una base de datos, para el almacenamiento y manejo de la información.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Organizar reuniones en hospitales, universidades y asociaciones profesionales, para dar a conocer los principios y exigencias de la Farmacovigilancia, y destacar la importancia de la notificación de las sospechas de RAM para la salud pública.
- Promover la importancia de la notificación de reacciones adversas a medicamentos a través de revistas médicas y otras publicaciones profesionales.

Actualmente, el país cuenta con un Centro Nacional de Farmacovigilancia, a cargo del Instituto de Salud Pública de Chile. Además, continuamente se trabaja en la búsqueda de la creación y desarrollo de nuevos centros regionales a lo largo de todo el país. El mencionado Centro Nacional, es quién coordina esta red mediante el Programa Nacional de Farmacovigilancia (RED-RAM).

#### **4.2.1 Localización**

Es indispensable contar con un espacio físico específico y adecuado. La localización más idónea de un nuevo centro de Farmacovigilancia, debería depender de la organización y desarrollo del sistema nacional de salud en el país. Como entorno inicial para desarrollar la Farmacovigilancia, puede utilizarse cualquier departamento de un hospital, de una universidad o de una industria farmacéutica, que trabaje en el área de la farmacología clínica, farmacia clínica, toxicología clínica o epidemiología.

#### **4.2.2 Equipamiento necesario**

La infraestructura técnica requerida puede ser muy simple. Como medio de comunicación se necesita como mínimo teléfono, correo electrónico, correo postal o fax para recibir las notificaciones. Los sistemas basados en el uso de la Web, ofrecen facilidad a los que notifican y también disminuyen la necesidad de personal para la entrada de datos.

El equipamiento consiste en:

- Teléfono

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Computadores con capacidad de hardware y software, acorde con el desarrollo del centro (base de datos, procesador de texto, etc).
- Impresora.
- Fax.
- Correo electrónico.
- Fotocopiadora.
- Página Web.
- Acceso a literatura y/o bases de datos especializadas (médicas, farmacológicas, entre otras), adquiridas según un plan de selección y necesidades.

Además, se debe contar con una infraestructura técnica suficiente para la entrada de las notificaciones y una base de datos computarizada. Finalmente, todos los sistemas deben proveer soporte técnico a los usuarios, quienes pueden requerir asistencia con las planillas de papel o los formularios que funcionan en línea.

#### **4.2.3 Personal**

El Centro de Farmacovigilancia deberá contar con personal capacitado en varias áreas con los conocimientos necesarios para manejar las tareas del mismo que incluyan principalmente lo siguiente: Medicina, Farmacología, Toxicología, Epidemiología, entre otros. Las competencias para la evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas pueden alcanzarse mediante entrenamiento del personal del centro y mediante consultores especializados en forma permanente.

Los centros o unidades de Farmacovigilancia deberán elaborar un organigrama que indique claramente los puestos de trabajo y su dependencia jerárquica, para poder definir las obligaciones y trabajos del personal del equipo que allí trabaja.

Es por ello que se aconseja organizar el personal de acuerdo a:

- Organigrama del Centro, donde se definan los puestos de trabajo y las jerarquías.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Descripción de los puestos de trabajo, indicando las funciones básicas, obligaciones y responsabilidades y dependencia jerárquica.
- Entrenamiento inicial y continuo en Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, así como en los procedimientos de garantía de calidad.

Cuando se incremente el nivel de notificación de reacciones adversas, se podrá calcular los requerimientos de personal, estimar un promedio de tiempo por cada notificación individual, lo que también dependerá de la infraestructura del centro.

#### **4.2.3.1 Administrativo**

Se requiere una secretaria permanente para tareas administrativas, tales como llamadas telefónicas, recepción de correo postal, mantenimiento de bases de datos y documentación científica, además de la coordinación de actividades del centro. La continuidad del servicio puede conseguirse mediante la colaboración con otros departamentos relacionados, siempre que exista suficiente capacidad para ello.

Para cumplir con estas funciones y/o labores, el personal administrativo debe contar con las siguientes competencias:

- Manejo de inglés, nivel intermedio en lectura y escritura.
- Dominio y uso de un programa de navegación en Internet, y del correo electrónico para enviar y recibir mensajes.
- Manejo de programas computacionales, tales como Microsoft Office nivel intermedio.
- Experiencia no inferior a 2 años en cargos similares.

#### **4.2.3.2 Profesional**

El centro debe contar con profesionales capacitados en el área y con los conocimientos adecuados. El equipo debe ser multidisciplinario incluyendo médico, enfermera, químico-farmacéutico, y otros profesionales de la salud dependiendo de la

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
complejidad y especialidad del centro. Además, deben poseer la calificación requerida según los estándares que se establezcan en el Sistema de Farmacovigilancia.

Para cumplir con las funciones requeridas por el Centro de Farmacovigilancia, los profesionales deben contar con las mismas competencias básicas del personal administrativo, quienes además, deben tener conocimientos en las áreas de:

- Normativa legal de medicamentos vigentes.
- Farmacovigilancia y reacciones adversas a medicamentos.
- Conocimientos en Medicina Basada en la Evidencia.
- Dominio y uso de planilla para trabajar con datos, realizar cálculos, analizar información, y administrar listas de hojas de cálculo.

#### **4.2.3.3 Comités**

Es conveniente y deseable que el centro cuente con un comité consultivo multidisciplinario que lo respalde, además de asesoramiento en otras disciplinas y también en la calidad de los procedimientos de:

- Recolección y evaluación de datos.
- Interpretación de los datos.
- Publicación de la información.

El comité consultivo puede incorporar las siguientes disciplinas: Medicina general, Farmacología clínica, Toxicología, Epidemiología, Patología, Regulación de medicamentos y Garantía de calidad, Información de medicamentos, Fitoterapia, Vacunas y otros.

Además, es de gran utilidad tener una red de expertos en distintos ámbitos. En el caso de localizarse el centro en un hospital, es más fácil de lograr asesorías especializadas.

#### **4.2.4 Accesibilidad y difusión del sistema**

Una tarea básica de todo centro de Farmacovigilancia es proporcionar un servicio de información de alta calidad, lo que también supone un estímulo para la notificación. Para

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
este fin y para la evaluación de los casos individuales notificados, el centro debe tener acceso a bases de datos de información independiente y actualizada.

Cada reporte o notificación recibida, después de su ingreso y evaluación en el centro, idealmente debiera incluir la comunicación al notificador. En dicha comunicación, se recomienda agradecer el reporte y entregar un resumen de los aspectos relevantes de la notificación que incluya un análisis de la literatura biomédica en lo concerniente al caso reportado. Esta retroalimentación estimula y da solidez al proceso de notificación. La devolución de lo informado actúa sobre el dato generado e invita a volver a informar.

El servicio de información también debe proponer originar, diseñar y desarrollar programas de Farmacovigilancia activa, destinadas a poblaciones especiales (niños, personas de la tercera edad, embarazadas, pacientes con patologías prevalentes) y a medicamentos que lo justifiquen. Todo ello a nivel de la comunidad, hospitales, universidades y asociaciones profesionales.

## **5. DOCUMENTACION Y REGISTRO**

La documentación adecuada constituye parte fundamental de un sistema de garantía de calidad y de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. La importancia de esto radica en que lo notificado puede generar señales, por ello la calidad de las notificaciones es crítica para una apropiada evaluación de la relación entre el medicamento y los eventos adversos.

### **5.1 PRINCIPIOS GENERALES:**

1. Los documentos deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos de acuerdo a su funcionalidad.

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

2. Los documentos tienen que ser aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas e idóneas.

3. Los documentos deben estar redactados de forma que se evite toda ambigüedad; su título, naturaleza y objetivo deben figurar claramente. La disposición debe ser ordenada y de forma que permita una fácil comprobación.

4. Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles.

5. Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.

6. Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando requieran la introducción de registros, estos pueden escribirse a mano con letra clara, legible e indeleble, dejando espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas. Cualquier modificación realizada a un dato escrito en un documento, se debe indicar la causa, anotando la firma y fecha de su realización, sin impedir la lectura del dato inicial.

7. La confidencialidad de los datos relativos al paciente y al notificador debe preservarse mediante la utilización de códigos. Los archivos de notificaciones conservados electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad, de manera que pueda accederse fácilmente a los datos durante el período que se conserven.

## **5.2 NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA.**

El sistema de notificación espontánea es el método fundamental de las actividades de Farmacovigilancia. La notificación espontánea es una comunicación voluntaria reportada por un profesional de la salud a la industria farmacéutica y/o autoridades regulatorias que describe una o varias reacciones adversas en un paciente que ha recibido uno o más medicamentos y que no deriva de un estudio clínico o de datos recolectados. En Farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir como: *“Una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento”*.

### **5.2.1 Características de las notificaciones**

- Solo deben considerarse las notificaciones realizadas por profesionales del área de la salud (se detallan en el apartado 7.3). Cuando la notificación provenga de un profesional que no sea médico, es conveniente que exista la posibilidad de recabar información complementaria del prescriptor o médico responsable del paciente.
- La notificación debe contener información mínima para ser considerada válida: un *notificador identificable* (nombre, dirección y profesión); un *paciente identificable* (nombre, iniciales, historia clínica, sexo, edad y/o fecha de nacimiento), *uno o varios fármacos sospechosos identificados* y *una o varias reacciones adversas*. Además, es importante conocer la *fecha de inicio de la reacción adversa*.
- Debe realizarse el máximo esfuerzo para obtener la información completa y necesaria según las características de la reacción adversa. Esta información mínima permite la generación de señales o alertas, pero es insuficiente para su evaluación.
- En las notificaciones incompletas, principalmente cuando se refieren a reacciones adversas graves o inesperadas, se debe realizar puntualmente un seguimiento para obtener información adicional a partir del notificador inicial o de otros documentos fuentes disponibles.
- Deben establecerse procedimientos para estimular la notificación entre los profesionales sanitarios, haciendo especial énfasis en la notificación de reacciones adversas inesperadas o graves y en aquellas que involucran a fármacos de reciente comercialización.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Las notificaciones de eventos adversos al Centro Nacional se caracterizan por ser **voluntarias, espontáneas y confidenciales**. Estas son especialmente útiles en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.
- Las notificaciones deben realizarse a través del formulario de notificación disponible en la página Web del Instituto de Salud Pública de Chile.

La información mínima que idealmente debe contener dicho formulario es la detallada a continuación, requerimientos que también se detallan en el instructivo (Anexo 11.2) para completar el formulario de notificación:

- **Datos del paciente:** iniciales, número de ficha, edad, peso, talla y unidad/servicio donde se encontraba el paciente al momento de ser detectada la RAM.
- **Descripción de la reacción adversa:** Nombre de la reacción, naturaleza, localización e intensidad, incluyendo la fecha del comienzo de los signos y síntomas, evolución y desenlace.
- **Datos del medicamento sospechoso:** Nombre genérico o marca comercial, dosis, vía de administración, fecha de inicio y de término (en su defecto indicar si continúa con el tratamiento o si se desconocen ambas fechas), indicación de uso (motivo de la prescripción).
- **Medicamentos concomitantes:** Todos los demás medicamentos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación y alternativos): nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final del tratamiento, así como también posibles interacciones medicamentosas detectadas.
- **Tratamiento de la reacción adversa:** Se consulta si el paciente recibió algún tratamiento específico para la reacción.
- **Resultados y consecuencias de la reacción adversa:** En este apartado se debe señalar el estado del paciente al momento de notificar (recuperado, no

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

recuperado, en evolución o con resultado fatal). Además, en caso de presentarse, señalar las consecuencias o secuelas permanentes o transitorias derivadas de la reacción adversa.

- **Comentarios:** Antecedentes clínicos relevantes, como patologías de base, datos de análisis de laboratorio, alergias, exposición previa al fármaco y evolución. Además, es importante señalar condiciones de co-morbilidad, historia de enfermedades familiares relevantes, entre otras.
- **Datos del profesional que notifica:** Nombre, profesión, ciudad, establecimiento al que pertenece y datos de contacto del notificador (dirección, teléfono, correo electrónico). Estos datos se considerarán reservados y tienen como finalidad el seguimiento del caso, para verificar los datos, completarlos, hacer un seguimiento del caso, comunicarle al profesional la información referente a su notificación y/o para elaborar bases y datos estadísticos del centro.

Es deseable y conveniente, además poder obtener los siguientes datos:

- **Factores de riesgo:** Por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al medicamento sospechoso, alergias conocidas y uso de drogas de abuso.
- **Documentación del diagnóstico del evento:** Incluyendo los métodos utilizados en el diagnóstico.
- **Evolución clínica del paciente y los resultados (hospitalización o muerte):** Los resultados del paciente pueden no estar disponibles al tiempo de iniciar la notificación, en estos casos se hará el seguimiento de la notificación.
- **Determinaciones de laboratorio relevantes:** En el estado basal del paciente, durante la terapia y en las terapias subsecuentes, incluyendo niveles sanguíneos. Si la reacción adversa reportada, incluye alteración de algunas pruebas de laboratorio, estas deben ser monitorizadas durante la evolución de la reacción y

también una vez que se ha suspendido el medicamento sospechoso, o cuando ha ocurrido una re-administración.

▪ **Información o respuesta del paciente frente a la suspensión del medicamento sospechoso y la información que da cuenta de la evolución clínica frente a la re-administración del medicamento, si es que esta se encuentra disponible:**

Por la naturaleza de algunas de las reacciones adversas, es posible que no sea viable que el paciente sea re-expuesto al medicamento. La información de la suspensión y la re-administración son importantes cuando se analice el caso y se determine la relación causal entre el fármaco sospechoso y el evento adverso observado en el paciente.

▪ **Otras informaciones relevantes:** Se debe recabar información acerca de causas alternativas, las cuales por sí solas pudieran explicar el evento adverso observado en el paciente. Por ejemplo, si se está frente a una reacción hepatotóxica, es vital descartar la presencia de infecciones virales concomitantes, o la presencia de enfermedades autoinmunes que afectan el hígado, u otras causales clínicas o patológicas que pudieran afectar la función hepática como el alcoholismo o antecedentes de hipotensión aguda reciente. Si alguna de estas causas alternativas están presentes, deben estar consignadas en los registros y datos del caso, pues estos antecedentes permitirán un análisis completo cuando se requiera determinar la asociación causal entre el evento observado y el fármaco sospechoso. También, son útiles otros detalles relacionados al evento, como información adicional recibida por el paciente, en caso que fueran importantes para la evaluación del evento.

En el caso eventual de notificaciones por errores de medicación, una buena notificación también tiene que incluir la descripción completa de la siguiente información, cuando esté disponible:

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- **Productos involucrados:** Incluyen la marca y el fabricante, dosis, forma farmacéutica tipo, tamaño del envase, fecha de vencimiento, condición de almacenamiento, entre otros, en caso de disponer de aquella información.
- **Secuencia de eventos que condujeron al error.**
- **Entorno: Lugar en el cual sucedió el error.**
- **Tipo(s) de personal involucrado(s) con el error, tipo(s) de error(es) y factores que pueden contribuir en ellos.**

Todas las actividades de recepción, seguimiento, evaluación y transmisión de una notificación de sospecha de reacción adversa deben quedar registradas adecuadamente para que, pueda hacerse una verificación de datos y criterios relativos a dichos procesos, en cualquier momento. En dichos registros deberá mantenerse igualmente la confidencialidad de los datos de identificación del paciente y del notificador.

Es muy importante tener presente, que lo señalado sólo tiene como objetivo hacer el seguimiento al proceso de los errores de medicación, con el único fin de buscar la manera de prevenirlos, crear conciencia y resguardos para evitar repetirlos, siempre con una visión positiva y con altura de miras, buscando la rectificación del error, sin el objetivo de buscar sanciones o acciones punitivas para los involucrados, acciones no contempladas en las labores y áreas de la Farmacovigilancia.

### **5.2.2 Cómo mejorar la notificación**

En todos los centros de Farmacovigilancia de establecimientos públicos y privados, incluyendo los centros regionales, ya sea de establecimientos hospitalarios o de la industria farmacéutica, se deben establecer procedimientos para estimular la notificación de los profesionales de la salud, tales como:

- Fácil acceso a los formularios de notificación con franqueo en destino y otros medios de notificación, como el correo electrónico o a través de la página Web.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Acuso de recibo, agradeciendo cada notificación de sospecha de reacción adversa, mediante carta personal o llamada telefónica.
- Retroalimentación a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas u hojas informativas.
- Participación del personal de los centros en reuniones científicas o cursos educativos, tanto de pregrado, como de postgrado.
- Colaboración con otros centros locales de Farmacovigilancia y colegios de profesionales.
- Integración de la Farmacovigilancia en el desarrollo tanto académico como profesional, de la Farmacia clínica y Farmacología clínica del país.

### **5.2.3 Métodos de envío de notificación**

Los métodos para enviar las notificaciones (correo electrónico, fax, internet, correo, llamadas telefónicas), pueden variar de acuerdo a la infraestructura y tecnología locales:

- El correo electrónico o postal, fax, y llamadas telefónicas son medios ampliamente usados, debido a que son los medios de comunicación más masivos.
- Para las notificaciones recibidas por correo electrónico o Internet, se debe organizar un proceso racional del manejo de la información. Este proceso puede ser muy rápido y fácil, evaluando previamente los costos económicos para establecer la infraestructura técnica correspondiente.

## **5.3 GESTIÓN DE CALIDAD INTERNA**

### **5.3.1 Registros Generales**

Todas las acciones relativas al registro, evaluación, trazabilidad y transmisión de los datos referidos a una notificación de sospecha de reacción adversa, deben quedar registradas adecuadamente para que, pueda hacerse una verificación de los mismos en cualquier momento en que estos sean requeridos. Cabe recordar que deben mantenerse los criterios de confidencialidad anteriormente señalados.

### **5.3.2 Codificación y registro de datos y notificaciones**

Se debe definir la codificación y el registro de los datos para el Centro:

- El Sistema de Farmacovigilancia debe asumir las categorías de **codificación y las terminologías** adoptadas en foros internacionales de carácter regulador. Lo más adecuado es utilizar terminologías aceptadas internacionalmente para los medicamentos y las reacciones adversas:
  - Los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, por ejemplo utilizando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO Drug Dictionary) que se basa en la nomenclatura DCI/INN y en la clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) de la OMS.
  - Para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS, (WHO-ART Adverse Reaction Terminology), u otra terminología aceptada internacionalmente como MedDRA, (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y para la transmisión internacional de datos.
- El Centro Nacional o coordinador podrá realizar controles periódicos de la calidad de los datos con la finalidad de detectar errores sistemáticos de codificación y carga.
- La gestión de los datos debe permitir que se proteja la identidad de las personas, tanto del notificador, del paciente, como del evento; según fuera definido en el apartado 5.1.1.
- Se debe garantizar la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información.
- Se debe registrar la fecha de recepción y asignar un número de identificación a cada notificación.

### **5.3.3 Manuales**

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

**Manual de calidad:** Es un documento que describe los objetivos, medios y procedimientos de calidad, a través del cual, tanto personal interno como externo puede hacerse una idea del sistema de garantía de calidad existente.

**Manual de procedimientos:** Es un documento que debe recoger, de forma ordenada y lógica, los Procedimientos Operativos Estandarizados que se utilizan en el centro, describiendo la interrelación existente entre ellos, para dar una idea del sistema de garantía de calidad.

#### **5.3.4 Instructivos**

Con fines de orientación, se debe disponer de **instructivos** correspondientes a las actividades realizadas en las siguientes áreas:

*1.- Recepción y transmisión de la información.*

- Para completar el formulario de notificación.
- Recopilación de notificaciones.
- Validación de la información.
- Documentación de la reacción adversa.
- Obtención de información complementaria.
- Transmisión de notificaciones.

*2.- Actividades de carácter administrativo.*

- Carga de datos en la base de datos.
- Archivo de la documentación.
- Protección de los registros informáticos.
- Modificación de datos.

*3.- Evaluación de notificaciones y elaboración de informes.*

- Aceptación y rechazo de notificaciones.
- Elaboración de información de retorno.

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

- Evaluación y codificación de notificaciones.
- Elaboración de informes.
- Prevención de duplicaciones.
- Detección y manejo de señales de alerta.

### **5.3.5 Procedimientos**

Es necesario disponer de una descripción escrita de las actividades relacionadas con una notificación de sospecha de reacción adversa. Para decidir si un determinado proceso se ha realizado correctamente o no, es preciso poder cotejarlo con una normativa establecida previamente.

Los Procedimientos Operativos Estandarizados (POS), también conocidos como SOP, del inglés *Standard Operating Procedures*, constituyen una parte muy importante de la documentación de un Sistema de Garantía de Calidad. Se definen como las instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una actividad específica. Son la base fundamental para las auditorías internas o externas.

Todos los Procedimientos Operativos Estandarizados deben estar identificados como mínimo con los siguientes datos:

- Nombre del procedimiento y código que se le ha asignado.
- Fecha de su redacción definitiva.
- Nombre y firma de la persona que lo ha elaborado.
- Nombre y firma del responsable que lo ha aprobado.
- Nombre y firma del responsable de Garantía de Calidad.
- Nombre de los Procedimientos Operativos Estandarizados relacionados.
- Circulación de ejemplares: Se debe definir las personas, departamentos o secciones que tendrán copia del mismo.

### **5.3.6 Documentación adicional**

La documentación adicional es toda aquella que viene a completar la información contenida en el formulario de notificación de reacción adversa. Puede consistir en informes de conversaciones telefónicas con el notificador, documentos en soporte papel o informático, copias de informes médicos, copias de pruebas complementarias, correspondencia relacionada con la notificación, informe de evaluación, informe de codificación, informe de experto u otras.

Esta documentación debe mantenerse archivada junto a la notificación original en el mismo expediente durante todo el tiempo que éste se conserve.

## **6. EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES**

### **6.1 CONCEPTOS GENERALES.**

Para que las notificaciones puedan incidir en la seguridad del medicamento o del paciente, se requiere del análisis de expertos y la difusión de la lección aprendida. No contribuye al avance en la seguridad de los pacientes, si sólo se trabaja en la recolección de los datos. Se requiere del análisis de expertos y la supervisión de los datos para determinar el seguimiento y evolución clínica del paciente. **El sistema de respuesta es más relevante que el sistema de notificación** y lo más importante es la **trazabilidad** del sistema. Se recomienda que el Centro Nacional y los centros regionales utilicen un método común de evaluación de la relación de causalidad entre las sospechas de reacciones adversas y los tratamientos farmacológicos, comunicados por el notificador.

En la evaluación de las notificaciones de casos se pueden distinguir los siguientes aspectos:

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

**a. Calidad de la información:** Exhaustividad e integridad de los datos, en el diagnóstico y seguimiento. Los elementos básicos que idealmente debiera contener una notificación individual fueron enumerados en el punto 5.1.1 y los complementarios en el punto 5.1.2

**b. Codificación:** Como ya se señaló en el punto 5.3.2., los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, (*WHO Drug Dictionary*) o la Clasificación ATC de la OMS (clasificación anátomo-terapéutica-química de los medicamentos) y para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la WHO-ART o MedDRA.

**c. Relevancia:** Las siguientes preguntas y respuestas, pueden orientar al notificador para detectar la relevancia de una nueva RAM:

*¿Qué se considera medicamento nuevo?:* Los medicamentos comercializados que lleven menos de 5 años en el mercado se consideran normalmente "nuevos medicamentos".

*¿Qué se puede considerar como reacción desconocida?:* Por ejemplo, una reacción no incluida en el Registro Sanitario (Folleto de información al profesional y/o al paciente), o en Monografías de literaturas, o bases de datos internacionales. También, es importante saber si la reacción está descrita en la literatura, por ejemplo, en el Formulario Nacional o consultar al Centro Nacional de Farmacovigilancia por la existencia de antecedentes reportados o descritos a nivel nacional e internacional.

**d. Identificación de notificaciones duplicadas:** Ciertas características de un caso (sexo, edad o fecha de nacimiento, fechas de exposición al medicamento, entre otros) pueden utilizarse para identificar si una notificación está duplicada o no (Ver Anexo 11.2).

**e. Evaluación de la causalidad:** Se han desarrollado diferentes aproximaciones para alcanzar una determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y las reacciones adversas, como por ejemplo la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO (ver Glosario). Estos sistemas se

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
basan principalmente en los siguientes aspectos: *la relación temporal* entre la administración del medicamento y el acontecimiento, la *plausibilidad médica o farmacológica* (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo), *probabilidad o exclusión* de otras causas.

Para la evaluación completa de las notificaciones se pueden hacer las siguientes preguntas: *¿Existe una explicación alternativa de la reacción observada?, ¿Se administraron otros medicamentos no citados en la notificación?, ¿Existe seguridad de que el paciente utilizó el medicamento según las indicaciones médicas?, ¿El paciente utilizó anteriormente este medicamento u otro similar?, ¿Cuántos casos han sido notificados de esta nueva reacción, al Centro Regional, Nacional o al Centro Internacional de Uppsala?.*

No todos los formularios contienen esta información, pudiendo requerir que el notificador entregue información adicional, ya sea por teléfono o mediante correo electrónico. En general, los datos que se suelen solicitar son los referentes a posibles enfermedades subyacentes, otros medicamentos que utilice el paciente que pudieran no haber sido mencionados en la notificación original, reacciones al mismo medicamento o a otros similares en tomas anteriores u otra información relevante (como dosis, vía de administración, duración del tratamiento, edad). Casi siempre, se solicita información adicional cuando las notificaciones describen patologías graves o crónicas, reacciones adversas previamente desconocidas o que hacen referencia a medicamentos de reciente introducción en terapéutica.

## **6.2 RELACIÓN DE CAUSALIDAD**

Para la evaluación de la relación causa-efecto, el Centro Nacional aplica el método de Categorías de Causalidad de la Organización Mundial de la Salud (internacionalmente aceptado) que consiste en categorías pre-establecidas de probabilidad que contempla la secuencia temporal entre el o los medicamentos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
medicamento), el desenlace de la reacción después de la suspensión del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posible existencia de causas alternativas. También contempla la existencia de información adicional a partir de exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Este método tiene la ventaja de ser internacionalmente aceptado y fácil de usar.

De acuerdo al *Método de Categorías de Causalidad de la Organización Mundial de la Salud*, las sospechas de reacciones adversas quedan clasificadas en las siguientes categorías pre-establecidas:

1. Cierta
2. Probable
3. Posible
4. Improbable
5. Condicional
6. Inclasificable

**Cierta (certain):** Evento clínico, incluyendo anormalidades en los test de laboratorio, que ocurre con una relación temporal plausible a la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por una enfermedad de base u otros medicamentos o sustancias químicas. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente plausible. El evento debe ser definido farmacológica o fenomenológicamente, usando un procedimiento satisfactorio de readministración si es necesario. Se considerará “Cierto” en caso de reaparición de la RAM, luego de una eventual readministración del medicamento, en una relación temporal plausible.

**Probable (likely):** Evento clínico, incluyendo anormalidades en los test de laboratorio, que ocurre con una secuencia de tiempo razonable a la administración del medicamento, e improbable que se atribuya a una enfermedad de base u otros medicamentos o sustancias

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
químicas, y el cual tiene una respuesta clínica razonable luego de la suspensión del medicamento. La readministración no es necesaria para completar esta categoría.

**Posible (possible):** Evento clínico, incluyendo anomalías en los test de laboratorio, que ocurre con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, pero el cual podría ser explicado por la enfermedad de base u otros medicamentos o sustancias químicas. La información sobre la suspensión del medicamento puede estar ausente o no ser clara.

**Improbable (unlikely):** Evento clínico, incluyendo anomalías en los test de laboratorio, con una secuencia temporal a la administración del medicamento, la cual hace improbable una relación causal, y en la que otros medicamentos o sustancias químicas, o enfermedad de base proveen una explicación plausible.

**Condicional (conditional):** Evento clínico, incluyendo anomalías en los test de laboratorio, reportado como una reacción adversa, acerca de la cual es esencial obtener más datos para una evaluación apropiada o bien los datos adicionales se están examinando. Es un estado de la notificación. En este caso, la notificación permanecerá en estado “Condicional”, hasta que se dispongan de los antecedentes para una evaluación apropiada, o hasta cuando el o los evaluadores concluyan el proceso de evaluación de todos los datos aportados adicionalmente.

**Inclasificable (unassessible):** Un reporte que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser evaluado debido a que la información es insuficiente o contradictoria y ésta no puede ser complementada o verificada.

De todas estas categorías pre-establecidas, las denominadas condicional e inclasificables se utilizan para describir la situación o estado de un reporte en particular, en el que la falta de datos, no permite determinar una asociación causal.

Otros métodos reconocidos y aceptados nacional e internacionalmente, desde sus inicios como una base referencial, son el “Algoritmo de Naranjo” y el “Algoritmo de Karch y Lasagna”, entre otros. Sin embargo, estos métodos pueden tener limitaciones al momento de realizar la evaluación de causalidad, por lo que a criterio de evaluadores, se les ha realizado modificaciones atinentes que dan solución a estas limitaciones (Anexos 11.3 y 11.5).

Los algoritmos de causalidad tienen como objetivo, identificar los casos susceptibles de ser constitutivos de señales, realizar una evaluación sistemática y estructurada de los casos individuales (por evaluadores de Centros de Farmacovigilancia o departamentos de Farmacovigilancia de la industria) y armonizar el método y los criterios de análisis de la relación de causalidad entre todos los evaluadores de un mismo sistema de Farmacovigilancia. Por otra parte, la aplicación de los algoritmos si bien no eliminan, ni cuantifican la incertidumbre, pues sólo permiten categorizarla de forma semicuantitativa, sí suponen un sistema general aplicable a todas las RAM y a todos los fármacos.

Para su análisis todo algoritmo contempla de 5 criterios o elementos esenciales para la evaluación individual de una sospecha de reacción adversa a medicamento:

- a.- Secuencia temporal.
- b.- Conocimiento previo de la RAM.
- c.- Efecto de la retirada del medicamento sospechoso.
- d.- Efecto de la reexposición ( en caso de realizarse)
- e.- Causas alternativas.

### **6.3 GRAVEDAD**

Conforme a los conceptos recomendados por OMS, “gravedad” es un concepto diferente al de “severidad”, siendo este último utilizado para definir “intensidad” de la reacción. El término de “gravedad” es utilizado para definir la importancia clínica o médica del cuadro, el cual se maneja como sinónimo de “seriedad”. Como por ejemplo, un dolor de

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
cabeza intenso puede ser considerado “severo”, pero no grave desde el punto de vista de la importancia médica.

Bajo los conceptos anteriormente mencionados, la Organización Mundial de la Salud clasifica en las siguientes categorías las reacciones adversas a medicamentos:

**a) Graves:** Cualquier acontecimiento desfavorable y que ocurra a cualquier dosis, conforme a los siguientes parámetros objetivos: Resulte en muerte (contribuya directa o indirectamente a la muerte del paciente), requiera hospitalización o prolongue la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad permanente o importante incapacidad o ponga en riesgo la vida del paciente (ej. tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico).

**b) Moderadas:** Cuando la reacción interfiere con las actividades habituales del paciente. Se incluye además, como criterio objetivo, la intervención en la terapia farmacológica a raíz de la RAM, ya sea retirando el fármaco, modificando la dosis o incorporando un nuevo tratamiento farmacológico para tratar la RAM. Lo anterior sin amenazar directamente la vida del paciente.

**c) Leves:** Cuando los signos y síntomas son fácilmente tolerados, no necesitan antídoto y/o tratamiento farmacológico o intervención de la terapia. Generalmente son de corta duración y no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente.

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración y de la intensidad de la reacción.

#### 6.4 SECUENCIA CRONOLÓGICA

Se evalúa el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"  
Se recomienda seguir este tipo de análisis:

22 de Diciembre del 2010

- Administración previa del medicamento y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. Cabe señalar, que existen reacciones adversas que se pueden desarrollar de manera retardada, luego de haber suspendido el medicamento (Ej.: reacciones de hipersensibilidad Tipo 4), siendo esto compatible con el mecanismo de acción del fármaco, o con el desarrollo y mecanismo de la reacción adversa.
- Administración del medicamento previa a la aparición del episodio descrito, pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico; por ejemplo agranulocitosis que aparece después de tres meses de retirado el medicamento.
- No se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal.
- Según los datos de la notificación no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento.

## 6.5 MECANISMO DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Para definir el mecanismo por el cual se producen las RAM, se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de las propiedades del medicamento administrado, así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas.

La clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada. Según esta clasificación las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos, de acuerdo al mecanismo de producción: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A o *Augmented*) y las que son efectos

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
farmacológicos anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B o *Bizarre*).

**RAM Tipo A (‘acciones del medicamento’):** Son aquellas que se deben a los efectos farmacológicos (aumentados). Los efectos de Tipo A tienden a ser bastante frecuentes, baja mortalidad y/o alta morbilidad dosis-dependientes (por ejemplo, más frecuentes o intensos con dosis superiores) y, a menudo, pueden ser controlados ajustando las dosis en forma individualizada. Estos efectos normalmente pueden ser reproducidos y estudiados experimentalmente y, frecuentemente, están ya identificados antes de su comercialización. Las interacciones entre medicamentos, especialmente farmacocinéticas, pueden clasificarse como RAM de Tipo A, aunque se restrinjan a una sub-población de pacientes (por ejemplo, los usuarios del medicamento que interacciona).

**RAM Tipo B (‘reacciones del paciente’):** Característicamente suceden solo en una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis.

Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, alta mortalidad y/o baja morbilidad y pueden ser graves y difíciles de reproducir en experimentación. Las RAM de Tipo B pueden ser tanto inmunológicas, como no inmunológicas y manifestarse sólo en algunos pacientes con factores con predisposición, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones, anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También, se presentan RAM de Tipo B no inmunológicas en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida. Las RAM de tipo B tanto inmunológicas como no inmunológicas, pueden ser de causas desconocidas, idiosincráticas e inmunoalérgicas.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

**Idiosincráticas:** El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen.

**Inmunoalérgicas o de hipersensibilidad:** Son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un medicamento determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica, es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas.

A la clasificación anterior se incorporaron dos categorías: reacciones de tipo C y reacciones de tipo D:

**RAM de Tipo C (crónico):** Se ha propuesto que estas serían las asociadas a tratamientos prolongados con determinados medicamentos (por ejemplo, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos).

**RAM de Tipo D (delayed):** Estas corresponderían a efectos diferidos, ajenos al tratamiento y que aparecen un tiempo después de la administración del medicamento en los pacientes e incluso en algunas oportunidades en sus hijos. Son poco frecuentes, las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis.

## 6.6 COMUNICACIÓN DE SEGURIDAD

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

La publicación y divulgación, son aspectos importante que no debe aplazarse cuando se trata de reacciones adversas que muestran una importancia clínica apreciable, ya sea por involucrar un efecto no conocido previamente, o bien por situaciones en que se está frente a un efecto grave, que ha provocado riesgo de vida, incapacidad temporal o permanente u hospitalización. En tal caso, si se dispone de datos completos analizados y donde se han descartado causas alternativas, la información obtenida y evaluada deberá hacerse pública por los medios adecuados:

- Se deberá difundir rápida y oportunamente las informaciones que se dispongan sobre sospechas de reacciones adversas en forma de publicaciones, ya sea dirigidos a profesionales sanitarios, titulares del registro de comercialización, como a Sistemas de Vigilancia establecidos y específicamente a la autoridad sanitaria representada en Chile por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Los establecimientos responsables deberán notificar previamente al Centro Nacional y a las instituciones pertinentes las reacciones adversas graves o inesperadas, a través de los métodos establecidos, previo a que estas reacciones sean mencionadas en publicaciones de literatura científica. Así mismo, también se notificará al responsable de la comercialización del medicamento involucrado.
- Deberán indicar en el título de la publicación la reacción adversa y los medicamentos sospechosos.
- Deberán incluir en la publicación los elementos que permitan evaluar de forma óptima la observación, teniendo en cuenta las características y el número de observaciones que se relatan y la existencia de casos ya notificados anteriormente en la literatura científica, según se establece.
- El Centro Nacional de Farmacovigilancia puede difundir la información obtenida de la revisión de los casos de sospechas nacionales e internacionales, a través de diferentes mecanismos:
  - **Alertas Sanitarias de seguridad de medicamentos:** Cualquier información nueva respecto de las reacciones adversas, y que requiere una medida regulatoria

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
para disminución de los riesgos a la población. Vale decir, cuando existan casos de reacciones adversas no conocidas, que se hayan presentado a nivel nacional o internacional.

- **Nota Informativa de seguridad de medicamentos:** Cualquier información nueva respecto de las reacciones adversas de un medicamento, y que NO requiere una medida regulatoria para la disminución de los riesgos a la población.
- **Otros:** Publicaciones, boletines informativos, instancias de capacitación, entre otros, cuando corresponda.

Se deberá tener especial cuidado con la siguiente información:

- *Descripción de las características del sujeto involucrado:* Sexo, edad, antecedentes y enfermedades actuales.
- *Descripción de la supuesta reacción adversa:* Fecha de aparición, parámetros clínicos y biológicos de diagnóstico, la evolución y la duración, la gravedad evaluada según los criterios internacionales.
- *Descripción de los medicamentos sospechosos y de los tratamientos simultáneos:* Denominación común internacional, nombre de la especialidad farmacéutica, forma farmacéutica, indicaciones, posologías, fechas de inicio y final del tratamiento, si procede.
- *Datos que permitan evaluar la relación de causalidad:* Duración y temporalidad del tratamiento, efecto de la suspensión y de la reexposición eventual al medicamento sospechoso, datos clínicos o biológicos que expliquen el posible papel del medicamento implicado.
- Elementos que permitan excluir la etiología no farmacológica o concomitante.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Anexar, si existieran, casos similares publicados en la literatura, que permitan evaluar la originalidad de la observación.

Se aceptará la ausencia de uno o varios de los elementos antes mencionados en los casos de reacciones graves e inesperadas, siempre que sea adecuadamente justificado.

## **7. RESPONSABILIDADES Y FUNCIONES DE LOS AGENTES IMPLICADOS**

La Farmacovigilancia es un trabajo cooperativo y una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes o actores implicados con los medicamentos: autoridades de salud, laboratorios farmacéuticos o titulares del registro de comercialización, hospitales, asociaciones médicas y farmacéuticas, organizaciones no gubernamentales, centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos, profesionales de la salud, pacientes, consumidores y medios de comunicación.

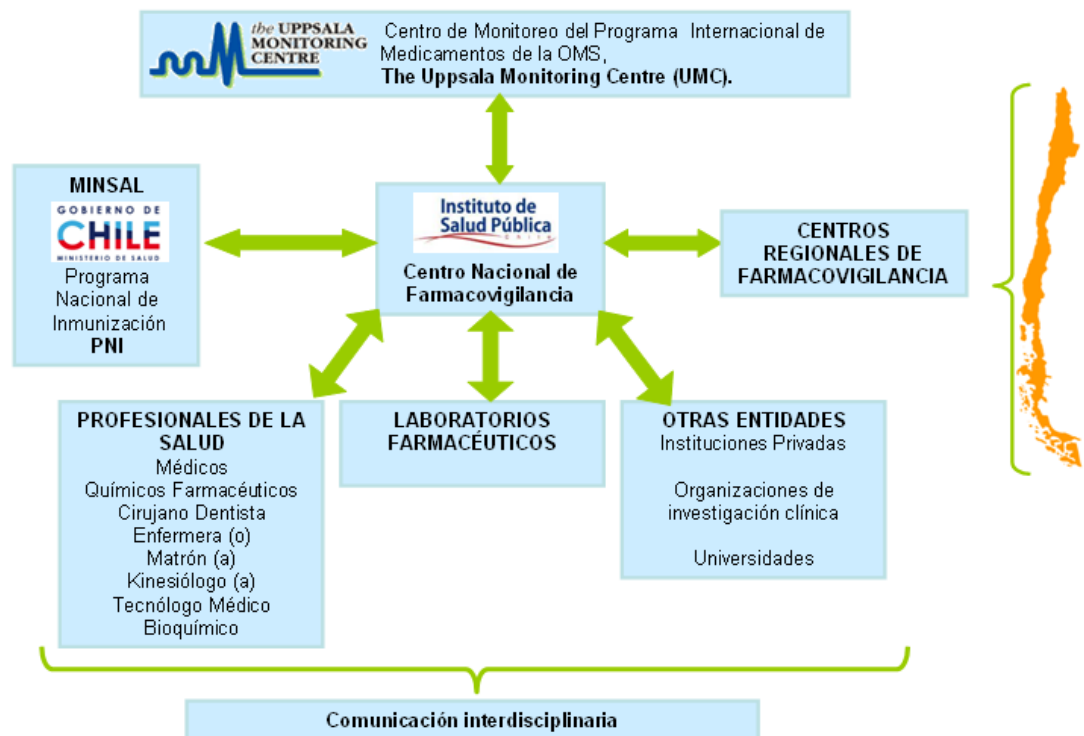
Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir actividades innecesarias o duplicidades, se requiere una buena colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas entre éstos. En esta guía definiremos los objetivos y obligaciones de los principales agentes o actores:

- Centro Nacional de Farmacovigilancia
- Centros Regionales de Farmacovigilancia.
- Profesionales de la salud.
- Laboratorios farmacéuticos o titular del registro.
- Establecimientos de la red asistencial de salud, pública o privada.
- Otras entidades

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

El siguiente es el esquema de las relaciones entre los agentes participantes en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia que actualmente opera en Chile. Sin embargo, existen otros modelos de interrelación que pudieran aplicarse según el centro y/o según el caso particular, por ejemplo, con las universidades u otros programas de salud gubernamental:



### 7.1 CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA:

El Centro Nacional, además de organizar y ser el responsable del Programa Nacional de Farmacovigilancia, coordina en forma directa o mediante alianzas estratégicas, la capacitación de los profesionales de la salud que participan como encargados de los centros de Farmacovigilancia del Programa Nacional o a los que notifican periódicamente

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
sospechas de reacciones adversas, facilitando información de relevancia para su autogestión en ésta área y colaborando en estandarizar procedimientos y procesos en gestión.

Además, el Centro Nacional coordinará la puesta en marcha y la comunicación efectiva con los centros regionales que hayan sido designados por la autoridad sanitaria competente. Lo que se busca con ésta coordinación, es que exista una armonización con el Programa Nacional y con las directrices de la autoridad sanitaria.

## **7.2 CENTROS REGIONALES DE FARMACOVIGILANCIA**

Los centros regionales de Farmacovigilancia o los centros de Farmacovigilancia independientes deben reportar al Centro Nacional. Además, entre sus funciones se contemplan las siguientes:

- Implementar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el Sistema de Notificación Espontánea, así como otros programas, de conformidad con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- Promover el sistema de Farmacovigilancia, a través de folletos informativos, a los profesionales de la salud de su ámbito territorial, centros de salud asociados, entre otros.
- Recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas producidas en su ámbito territorial, comunicadas por los profesionales de la salud o por la industria farmacéutica, así como las procedentes de la bibliografía científica y de los estudios post-autorización, cuando proceda.
- Documentar y validar información sobre notificaciones de sospechas de reacciones adversas hasta donde sea posible, verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales accesibles.
- Mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones de sospechas de reacciones adversas, manteniendo la terminología utilizada por el notificador.
- Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Dar respuesta o retroalimentación de información a los profesionales que realizan los reportes, estimulando su participación.
- Archivar y resguardar de manera segura todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas.
- Desarrollar métodos para obtener señales o alerta precoces.
- Contribuir al progreso científico mejorando los métodos de Farmacovigilancia, así como el conocimiento y la comprensión de la naturaleza y mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos.
- Dar respuesta a las solicitudes de información relacionadas con reacciones adversas, formuladas por profesionales sanitarios en su ámbito territorial. Mantener un registro tanto de las solicitudes como de las respuestas ofrecidas.
- Dar respuesta a las solicitudes de información a las Autoridades Sanitarias.
- Realizar estudios fármacoepidemiológicos para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos mediante análisis estadísticos, entre otros.
- Promover y participar en la formación de los profesionales de la salud en materia de Farmacovigilancia por medio de charlas, talleres o cursos, entre otros
- Establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

### **7.3 PROFESIONALES DE LA SALUD**

La efectividad de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud. Estos, se encuentran en una óptima posición para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Los profesionales de la salud considerados como notificadores frente al Centro Nacional de Farmacovigilancia en Chile, serán los médicos-cirujanos, químicos farmacéuticos, enfermeras, matronas, cirujanos-dentistas, bioquímicos, tecnólogos médicos y kinesiólogos. Los profesionales anteriormente mencionados, debieran

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aún si están en duda de la relación precisa con la medicación.

Originalmente, en los incios de la Farmacovigilancia en los años setenta, a nivel internacional, sólo los médicos estuvieron invitados a notificar los eventos adversos, por su capacidad de identificar por diagnóstico diferencial, si los síntomas son debido a medicamentos o a una enfermedad. Además, se argumentaba que los datos eran de muy alta calidad, contribuyendo a minimizar las notificaciones no relacionadas. Sin embargo, se demostró con distintos estudios, que para la detección de un espectro mayor de reacciones adversas es necesario que estén involucrados todos los agentes que participan en el cuidado de la salud del paciente: consultas particulares, hospitales públicos y privados, consultorios y farmacias e industria farmacéutica. El personal sanitario que trabaja en estos lugares, brinda un cuadro representativo de la realidad.

En este contexto, entre las funciones de los profesionales sanitarios se contemplan las siguientes:

- Notificar toda sospecha de reacción adversa oportunamente. Ésta debe ser rápida en casos de reacciones adversas graves o inesperadas y en todos aquellos casos que involucren medicamentos de reciente comercialización, así como problemas relacionados al uso de medicamentos. Asimismo, cuando se trate de un efecto conocido que se haya presentado con una frecuencia mayor a la habitualmente descrita, en la información del producto.
- Enviar dicha información lo más pronto posible al Centro Nacional o local correspondiente, mediante el formulario de notificación espontánea utilizada por el Centro Nacional.
- Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento en caso necesario.
- Cooperar con los responsables técnicos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, proporcionando los documentos fuentes que se soliciten, para ampliar o completar la información de la notificación del caso de sospecha de reacción adversa.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen, o administren.
- Capacitarse en forma periódica en materias relativas a Farmacovigilancia y seguridad de medicamentos
- Colaborar, aportando información, con los responsables de Farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro, cuando la soliciten, tras conocer la existencia de una reacción adversa en un paciente que ha utilizado un medicamento de su responsabilidad.

En el caso de que las reacciones adversas sean comunicadas por los pacientes a un centro nacional o local, el mecanismo será contemplar la posibilidad de comunicación con su médico o profesional de la salud tratante, para oficializar y concretar efectivamente el reporte de sospecha y así ampliar la información y verificar los datos entregados por el paciente.

#### **7.4 TITULAR DEL REGISTRO (INDUSTRIA Y/O LABORATORIOS FARMACÉUTICOS)**

El laboratorio farmacéutico fabricante o titular del registro de comercialización del medicamento es el responsable legal de su seguridad. En consecuencia, debe garantizar que las sospechas de reacciones adversas a sus medicamentos sean notificadas a la autoridad sanitaria competente del país.

Considerando lo señalado, el laboratorio farmacéutico fabricante o titular del registro de comercialización del medicamento, debe tener un sistema adecuado de Farmacovigilancia que le permita enfrentar sus responsabilidades y obligaciones en relación con los medicamentos que tiene autorizados en el mercado, tanto para su fabricación, como para su comercialización y/o distribución, asegurando la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario. Sus responsabilidades se encuentran especificadas en el **Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos**,

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

**Alimentos de uso Médico y Cosméticos D.S. N° 1876/ 1995** y sus obligaciones básicas en relación a la Farmacovigilancia son:

- Informar, a través del Sistema de Farmacovigilancia, toda sospecha de reacción adversa recibida de un profesional de la salud, priorizando los efectos no conocidos o descritos previamente, o todos aquellos que hayan implicado una reacción grave con riesgo de vida, incapacidad temporal o permanente, u hospitalización o prolongación de ella, en un paciente.
- Llevar registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas que haya recibido de los profesionales sanitarios e informarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Designar y tener a su disposición un profesional calificado responsable de las tareas de Farmacovigilancia de manera permanente y continua, facilitándole los medios adecuados para el cumplimiento de sus funciones, quien actuará como punto de contacto con la autoridad reguladora.
- Proponer las modificaciones oportunas en la ficha técnica, etiquetado y prospecto, cuando se produzcan reacciones adversas no conocidas previamente en la monografía del producto.
- Garantizar que todo el personal que trabaja en el laboratorio tenga formación adecuada a sus responsabilidades en materia de Farmacovigilancia.
- Conservar la responsabilidad final en materia de Farmacovigilancia de las especialidades farmacéuticas de que es titular, en caso de transferir alguna o todas las funciones a otra empresa.
- Establecer acuerdos en materia de Farmacovigilancia, en el contexto de acuerdos de comercialización conjunta entre varias compañías. Cualquier transferencia de funciones en materia de Farmacovigilancia debe estar documentada mediante un acuerdo escrito firmado entre representantes de las dos empresas. Las funciones no transferidas mediante este acuerdo siguen siendo asumidas por el titular del registro.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

Debe ser comunicada esta transferencia de funciones a las autoridades sanitarias correspondientes.

- Facilitar al profesional responsable el acceso a la ficha técnica y a la información básica de seguridad de cada especialidad farmacéutica autorizada, convenientemente actualizada periódicamente.
- Dar seguridad de que se establecen y se siguen los procedimientos operativos estandarizados apropiados, explicitando su origen.
- Garantizar un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación relacionada con las responsabilidades y actividades de Farmacovigilancia. Las responsabilidades en la gestión del archivo tienen que estar definidas por escrito.
- Establecer un programa de auditorías internas, con el fin de garantizar que el sistema de Farmacovigilancia se enmarque dentro de las Buenas Prácticas.
- Es conveniente que el profesional responsable designado sea el único interlocutor válido en términos de Farmacovigilancia ante las autoridades sanitarias competentes. El nombre de este profesional debe ser proporcionado oportunamente a las autoridades sanitarias, así como los cambios que se produzcan.

## **7.5 ESTABLECIMIENTOS DE LA RED ASISTENCIAL DE SALUD, PÚBLICA O PRIVADA**

Las RAM que causan ingreso o prolongación de hospitalización son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada sub-notificación de las mismas motivada en parte por la baja participación de la mayoría de profesionales de los hospitales.

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

Los hospitales constituyen centros de gran importancia para el trabajo en Farmacovigilancia por la alta incidencia de reacciones adversas mortales y de ingresos por las mismas, que se plantea en los diferentes estudios realizados a nivel internacional.

El trabajo de Farmacovigilancia en los hospitales debiera ser canalizado por profesionales de la salud con experiencia en farmacología clínica, conocimientos en epidemiología y en su defecto por el director técnico de la farmacia del hospital o el representante del área del comité de farmacia y terapéutica, quienes tendrán entre sus principales funciones:

- Distribuir los formularios de notificación a todos los profesionales sanitarios del hospital.
- Recibir, valorar y procesar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas provenientes de los profesionales de la salud del hospital.
- Complementar con el notificador, la información que no esté disponible y sea necesaria para profundizar en la búsqueda de una posible señal o alerta.
- Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.
- Revisar y analizar las notificaciones recibidas para evitar duplicidad.
- Proponer y desarrollar estudios farmacoepidemiológicos en su hospital, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos
- Dar respuesta, a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por los profesionales del hospital.
- Promover y participar en la formación de los profesionales y técnicos de la salud en materia de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología del hospital (Crear instancias de capacitación y replicar capacitaciones recibidas tanto de la autoridad sanitaria, como otras entidades nacionales e internacionales.
- Respetar las normas y procedimientos establecidos por la autoridad sanitaria del país.

## **7.6 UNIVERSIDADES**

Un aspecto importante de la Farmacovigilancia es la formación de los profesionales de la salud, tanto en el grado, como en el postgrado. Las actividades formativas adecuadas

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
pueden mejorar el conocimiento y comprensión de las reacciones adversas a medicamentos  
y motivar la notificación.

Los conocimientos en Farmacovigilancia deben estar en la malla curricular de la formación de pre-grado de las carreras de medicina, química y farmacia, enfermería, obstetricia, odontología, bioquímica, tecnología médica y kinesiología.

Los centros de Farmacovigilancia pueden contribuir y participar en los programas formativos de postgrados.

## 8. GLOSARIO

**ALERTA**: Información relevante comunicada a la población, tanto profesional como a los usuarios de los medicamentos, sobre una posible relación causal entre una RAM y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una alerta o señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

**ALERTA SANITARIA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS:** Cualquier información nueva emanada desde el Instituto de Salud Pública de Chile, específicamente desde Centro Nacional, respecto de las reacciones adversas relacionadas con fármacos específicos, y que requiere de una medida regulatoria para la disminución de los riesgos a la población.

**BASES DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA:** Sistema informático que contiene toda la información que permite el registro de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez recepcionadas, evaluadas y codificadas, el cual permite el análisis estadístico para la generación de alertas o señales.

**BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA:** Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar: La autenticidad de los datos recogidos, para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.

**CAUSALIDAD:** Probabilidad de una relación causal entre la exposición a un medicamento y la aparición de una reacción adversa.

**CATEGORIAS DE CAUSALIDAD:** Escala de probabilidad que contempla la secuencia temporal entre el/los medicamentos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
medicamento sospechoso y la posible existencia de causas alternativas. También contempla la existencia de información adicional a partir de exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

**CONFIDENCIALIDAD:** Respeto del secreto de la identidad de la persona para la cual se ha notificado una sospecha de reacción adversa a una unidad de Farmacovigilancia y que se extiende a toda la información de carácter personal o médico. De forma similar, se mantendrá la confidencialidad de la información personal relativa a los profesionales notificadores. En todo el proceso de recopilación de datos de Farmacovigilancia deben adoptarse las precauciones precisas para garantizar la seguridad de los datos y su confidencialidad, así como su inalterabilidad durante los procesos de tratamiento y transferencia de la información.

**DOCUMENTOS FUENTE:** Son todos aquellos datos y registros originales que se relacionan con y respaldan un informe de Farmacovigilancia: ficha de recolección de sospecha de reacciones adversas, ficha del paciente, análisis de laboratorio, radiografías entre otros.

**EFICACIA:** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un medicamento es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (por ej., aunque algunos fármacos pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial, de este efecto no se deriva necesariamente su eficacia para reducir el riesgo cardiovascular de un paciente hipertenso).

**EFICIENCIA.** Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo.

**ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:** Producto farmacéutico registrado que se presenta en envase uniforme y característico, condicionado para su uso y designado con nombre genérico u otra denominación.

**EVENTO ADVERSO:** Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin evidencia de una relación causal.

**FALTA DE EFICACIA:** Fallo inesperado de un medicamento en producir el efecto esperado, según se determinó previamente por una investigación científica.

**FARMACOVIGILANCIA:** Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados a ellos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL:** Documento que contiene las características farmacéuticas, farmacológicas y toxicológicas; las propiedades clínicas y terapéuticas de un producto farmacéutico, alimento de uso médico o cosmético especial, con la finalidad de informar a los profesionales legalmente habilitados para prescribir o dispensar dichos productos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:** Documento destinado a informar al paciente sobre un producto farmacéutico, alimento de uso médico o cosmético especial. Contiene información que permite asegurar su correcto uso, las advertencias, contraindicaciones, interacciones con otros productos, precauciones y toda otra información que la autoridad sanitaria determine en el registro. El folleto de los productos farmacéuticos

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
de venta directa, deberá señalar además, los usos, dosis y modo de empleo aprobados en el registro.

**GRAVEDAD DE UNA RAM:** Término utilizado para definir la importancia clínica o médica del cuadro del paciente, el cual se maneja como sinónimo de “seriedad”. Pueden distinguirse de la siguiente manera: Leve, Moderada y Grave. Se distingue del concepto de intensidad o severidad, que valora la magnitud del efecto que la reacción adversa provoca en el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente.

**INDICACIÓN APROBADA:** El o los usos al cual se destina(n) un producto farmacéutico una vez que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determinada es efectivo y seguro. Las indicaciones aprobadas por la autoridad sanitaria se incluyen en los folletos de información al paciente y al profesional.

**INFRANOTIFICACIÓN (Subnotificación).** Registro de reacciones adversas inferior al comportamiento real de las RAM en la población. Desventaja principal del método de notificación espontánea de RAM.

**INTENSIDAD O SEVERIDAD DE UNA RAM (ver también gravedad):** Es la magnitud del efecto provocado por una RAM en un individuo, pudiéndose calificar de leve, moderada o severa, según en qué medida interfiere con el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Se distingue del concepto de gravedad, que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente.

**INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA.** Cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un alimento y un medicamento; y entre una prueba de laboratorio y un medicamento. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que ellas producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia" 22 de Diciembre del 2010  
los efectos deseables o las RAM. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que un determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio, afectando su confiabilidad.

ISPE: La Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología es un foro de profesionales de la salud sin ánimo de lucro dedicado al intercambio de información global científica; un proveedor de formación y un abogado en los campos de la farmacoepidemiología y de la evaluación del riesgo terapéutico para el desarrollo de la política entre los miembros de la academia, gobierno y la industria, contando con miembros y captadores nacionales en 53 países. ISPE se encarga de patrocinar conferencias y seminarios, publica un boletín trimestral y la publicación oficial "Pharmacoepidemiology and Drug Safety". Página web [www.pharmacoepi.org](http://www.pharmacoepi.org).

**MEDICAMENTO O PRODUCTO FARMACÉUTICO**: Toda sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destine a la administración al hombre o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.

**MONOGRAFÍA**: Descripción técnica y científica de las características y propiedades de un producto.

**NOMBRE GENÉRICO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO**: Denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), bajo los distintivos y siglas "Denominaciones Comunes Internacionales" (DCI) o "International Nonproprietary Names" (INN) o en las Farmacopeas oficialmente reconocidas en el país.

**NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**: Cualquier información nueva emanada desde el Instituto de Salud Pública de Chile, específicamente

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
desde el Centro Nacional, respecto de las reacciones adversas de un medicamento, y que  
NO requiere una medida regulatoria para disminución de los riesgos a la población.

**NOTIFICACIÓN DE RAM:** El reporte a un centro de Farmacovigilancia de una sospecha de reacción adversa a un medicamento. Usualmente estas notificaciones se realizan mediante los formularios que recaban la información de una reacción adversa, procurando los medios necesarios para mantener la confidencialidad de los datos en cada caso.

**NOTIFICADOR.** Todo profesional sanitario que haya sospechado de una probable reacción adversa a un medicamento y que lo haya comunicado a un centro nacional de Farmacovigilancia, y/o a otros sistemas o centros de Farmacovigilancia.

**REGISTRO (sanitario):** Es la inscripción en un rol especial, con numeración correlativa y cronológica, que mantiene el Instituto de Salud Pública, de un producto farmacéutico, cosmético y alimento de uso médico cuando corresponda, una vez que ha sido sometido a un proceso de evaluación por la autoridad sanitaria, previo a su distribución en el país.

**REACCION ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM):** Una respuesta a un medicamento, que es nociva y no intencionada, la cual ocurre a las dosis utilizadas normalmente en el hombre con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica.

**REACCION ADVERSA INESPERADA:** Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la monografía del medicamento o con la autorización de comercialización, o bien que no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

**REACCION ADVERSA GRAVE:** Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

**SEÑAL:** La información reportada sobre una posible relación causal entre un medicamento y una RAM. Esta relación puede ser previamente desconocida o documentada de manera incompleta.

**SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA:** Método de la Farmacovigilancia, basado en la comunicación, recolección y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, dependencias de medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos. Esta notificación espontánea es realizada por un profesional de la salud.

**TITULAR DE REGISTRO:** Toda persona natural o representante legal del laboratorio farmacéutico que fabrica o importa un determinado producto farmacéutico y que haya presentado la información necesaria para su registro en el Instituto de Salud Pública.

**TRAZABILIDAD:** Es la posibilidad de encontrar y seguir el rastro, a través de todas las etapas de la notificación de una sospecha de reacción adversa, desde que es detectada hasta su comunicación al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

**VERIFICACIÓN.** Procedimientos necesarios en Farmacovigilancia para asegurar que los datos contenidos en la notificación final coinciden con las observaciones originales. Estos

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
procedimientos pueden aplicarse a la historia clínica, a los datos del formulario individual,  
listados, tablas y análisis estadísticos.

## 9. SIGLARIO

**ANMAT:** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

**CRO:** Clinical Research Organization (Organización de Investigación Clínica).

**EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

**ESAVI:** Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación o Inmunización

**FDA:** Food and Drug Administration. (Administración de Alimentos y Medicamentos)

**FV:** Farmacovigilancia

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud.

**RAM:** Reacción Adversa a Medicamento

**RED-PARF:** Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

**UMC:** Uppsala Monitoring Center (Centro de Monitorización de Uppsala)

**ICH:** International Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional de Armonización).



Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

**CIOMS:** Council for International Organizations of Medical Sciences (El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas).

**PSUR:** Periodic Safety Update Reports (Reportes Periódicos de Seguridad)

**PNI:** Programa Nacional de Inmunización.

**PRM:** Problemas Relacionados a Medicamentos.

PROPIUESTA FINAL

## 10. REFERENCIAS

1. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22673> (07/05/2010). *World Health Organization (WHO)*.
2. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica, 2006. *Asociación mexicana de Farmacovigilancia A.C.*
3. C.A. Naranjo et al., A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981, 20: 239-245.
4. Centro de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia. Centro Nacional. Circular N ° 9. Notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 05 de Julio de 2001. *Instituto de Salud Pública de Chile*.
5. Circular N° 04/2009. Aclara y actualiza los requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones. 20 de Abril de 2009. *Instituto de Salud Pública de Chile. Sección Ensayos Clínicos*.
6. Circular N ° 5/10 Aclara y completa Circular N°4/09 sobre notificación de eventos adversos en ensayos clínicos. 4 de Mayo de 2010. *Instituto de Salud Pública de Chile*.
7. Comité Técnico de Inspección. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica Medicamentos de uso Humano. 19 de Junio de 2002. *Agencia Española del Medicamento*.
8. Decreto Supremo N ° 1.222 de 26 de Agosto de 1997. Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile, *Ministerio de Salud de Chile*.
9. Grupo de trabajo de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Noviembre 2008. *Organización Panamericana de la Salud*.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

10. Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones/eventos de sospecha de reacciones/eventos adversos espontáneos, 2006. *Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.*
11. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad, 2006. *Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C.*
12. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. 20 de Noviembre de 2009. *Ministerio de Salud de Argentina. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT.*
13. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 21: 247-54.
14. Lindquist M.; The Need for Definitions in Pharmacovigilance. *Drug Safety.* 2007; 30 (10):825-830.
15. Meyboom R., Linquidist M. & Egberts A. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety.* 2000 Jun:22(6):415-423.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. 23 de Marzo de 2000. *Agencia Española del Medicamento.*
17. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. 15 de Noviembre de 2004. *Secretaría de Salud, Estados Unidos Mexicanos.*
18. Norma Técnica N ° 57. Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos. 4 de Junio de 2001. *Ministerio de Salud de Chile.*
19. Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de Salud. Resolución Exenta N ° 515 de 2 de Abril de 2004. Ministerio de Salud de Chile.
20. Ramirez E., Carcas AJ., Borobia AM., Lei SH, Piñana E., Fudio S., Frias J., A pharmacovigilance program from laboratory signals for the detection and reporting

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia" 22 de Diciembre del 2010  
of serious adverse drug reactions in hospitalized patients. *Nature*, Vol. 87 Number  
1- January 2010: 74-86.

21. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos D.S. N° 1876. 17 de febrero de 2005. *Ministerio de Salud de Chile*.
22. Routledge P., 150 years of pharmacovigilance, *LANCET*, Vol. 351, April 18, 1998:1200-1201.
23. The importance of pharmacovigilance safety monitoring of medicinal products, 2002. *World Health Organization (WHO)*.
24. Vasen W.; Florentino R.; R. Farmacovigilancia una herramienta poco utilizada. *MEDICINA, Buenos Aires*. 2006; 66:257-262.
25. Directrices para el complementar las notificaciones de reacciones adversas con vistas a su publicación. Sistema Español de Farmacovigilancia. Notificación de reacciones adversas a Medicamentos. 2007

## 11. ANEXOS

### 11.1 FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN



Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia CENIMEF

NOTIFICACIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)  
(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE, DEL PACIENTE E INSTITUCIÓN SON CONFIDENCIALES)



Datos del Paciente		
Nombre: <input type="text"/>	Ap. Paterno: <input type="text"/>	Ap. Materno: <input type="text"/>
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Edad: <input type="text"/>	Nº Ficha: <input type="text"/>
Peso: <input type="text"/> Kg.	Talla: <input type="text"/> cm.	Unidad/Servicio: <input type="text"/> Ej: Pediatría
Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)		
FECHA INICIO RAM: <input type="text"/>	Duración de la RAM (Días): <input type="text"/>	
DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA: <input type="text"/>		

Fármaco(s)								S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante	
Recibió Fármaco Concomitante SI: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>									
Fármaco(s)	Marca® si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción	S	C
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ej: Nombre Fpio. Activo	Marca®	30	mg	Oral	10/12/08	12/10/08	Antiinflamatorio post quirúrgico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tratamiento de RAM
Paciente recibió tratamiento de RAM: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Describe: <input type="text"/>

¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Resultado de RAM	Consecuencia de RAM
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Recuperado	<input type="checkbox"/> Requirió Hospitalización
¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> No Recuperado	<input type="checkbox"/> Prolongó Hospitalización
	<input type="checkbox"/> En Evolución	<input type="checkbox"/> Secuelas
	<input type="checkbox"/> Muerte Fecha <input type="text"/>	Describir <input type="text"/>
	Causa <input type="text"/>	

Informado por
<input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Químico Farmacéutico <input type="checkbox"/> Enfermera <input type="checkbox"/> Otro (Señalar) <input type="text"/>
Nombre: <input type="text"/>
Establecimiento (Donde detecta la RAM) <input type="text"/>
Fecha de Reporte: <input type="text"/>
Av. Marathon 1.000 – Ñuñoa – Santiago – Teléfono: 5755330-5755469 - Fax: 5755667
Correo electrónico: <a href="mailto:cenimef@ispch.cl">cenimef@ispch.cl</a> - Sitio Web ISP: <a href="http://www.ispch.cl/reaccion-adversa-medicamentos-ram">http://www.ispch.cl/reaccion-adversa-medicamentos-ram</a>
Reporte Inicial: <input type="checkbox"/> Seguimiento: <input type="checkbox"/>

\* Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido".

## **11.2 INSTRUCTIVO PARA COMPLETAR FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)**

### **A. DATOS DEL PACIENTE**

**Nombre y apellidos:** Puede indicar nombre con sus respectivos apellidos ó iniciales. Se recuerda que la información es absolutamente confidencial.

**Número de Ficha:** Este número de la ficha médica del paciente es necesario para la trazabilidad de los antecedentes, confirmar datos o hacer un seguimiento a la evolución del paciente, en caso de haber detectado una sospecha RAM en un establecimiento asistencial o consulta particular.

**Edad:** Expresar este dato en años. Si el paciente es menor de 1 año, utilizar meses (M) (Ej. 04 M) y si es menor de un mes utilizar días (D), (Ej. 15 D).

**Peso:** Expresar este dato en Kg. Esta información es particularmente importante en ancianos, niños, pacientes obesos, paciente en tratamiento con quimioterápicos. Si desconoce el peso exacto, indique el peso estimado seguido del término "aprox."

**Talla:** Expresar el dato en cm. De gran importancia en niños, y en el reporte de sospecha de RAM en pacientes bajo tratamiento con antineoplásicos, entre otros.

**Unidad/Servicio:** Señalar la unidad o servicio en la que el paciente se encontraba al momento de presentar la RAM (Ej: Unidad de cardiología, pediatría, etc.).

Datos del Paciente		
Nombres: █	Ap. Paterno: █	Ap. Materno: █
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Edad: █	Nº Ficha: █
Peso: █.█ Kg.	Talla: █.█ cm.	Unidad/Servicio: █ Ej: Pediatría

## **B. DESCRIPCIÓN DE LA SOSPECHA DE RAM**

Describa la sospecha de reacción adversa desde su inicio, detallando su evolución cronológica, o problema que considere pueda estar relacionado con la administración del medicamento. Describa el evento resumiendo toda la información clínica relevante (Signos, síntomas, entre otros).

### **FECHA INICIO RAM**

Corresponde a la fecha en que aparecen los primeros signos y síntomas que hacen sospechar de una RAM.

Indicar la fecha de inicio (día, mes y año; dd/mm/aaaa), en caso de no disponer o conocer de la fecha exacta, señale mes y año.

Este dato permitirá determinar si existe de una relación temporal plausible con la administración del fármaco sospechoso, además es un antecedente determinante para establecer la relación causal entre la sospecha de RAM y el fármaco.

Además, seleccione y complete la casilla continua, relacionada con la duración en días de la reacción adversa.

Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)		
FECHA INICIO RAM: █	Duración de la RAM (Días): █	
DESCRIPCION DE LA REACCION ADVERSA: █		

### **C. DATOS DE LOS FÁRMACOS**

#### **FÁRMACO(S) SOSPECHOSO(S) Y/O CONCOMITANTE(S)**

- **Recibió fármacos concomitantes:** Seleccionar la casilla correspondiente dependiendo si el paciente recibió fármacos concomitantes o no
- **Fármaco sospechoso:** Indicar el nombre genérico y en casillero correspondiente agregar una letra S que indicará que es un "Fármaco Sospechoso"
- **Fármaco concomitante:** Indique todos los fármacos que no sean considerados sospechosos (incluyendo analgésicos, vitaminas, "productos naturales" y hierbas) recetados o automedicados, que el paciente esté consumiendo, además indicar en el casillero correspondiente la letra C que indicará que es un "Fármaco Concomitante".
- **Marca comercial:** Señale la marca comercial® de él o los medicamentos en cuestión. En caso de disponer de toda la información señale en las casillas continuas sus respectivas dosis, vía de administración, fecha de inicio y término del tratamiento, motivo de la prescripción o razón de uso (indicación, automedicación, dolor, entre otros). En caso de desconocer la marca comercial®, señalar el nombre genérico (fármaco o componente o principio activo) y el laboratorio. Señalar el número de serie o lote si es posible.
- Si el fármaco sospechoso es un producto biológico (ej. Vacunas), deberá señalar el número de serie o lote.

#### **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Ejemplos:

Dosis: 500, 0.25, 5, 2.000.000

Unidad: mg, ug, mL, U.I (entre otras).

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

Indicar la posología completa, en caso de disponer de toda la información (ej: dosis 3 veces al día, cada 8 horas, cada 12 horas, entre otras).

Vía: Ejemplos Oral infusión IV, bolus IV, parche transdérmico, gotas orales, colirio, entre otras.

### FECHAS DE INICIO Y TÉRMINO DE LA TERAPIA

Señalar las fechas de inicio y término de tratamiento farmacológico, de él o los fármacos en sospecha y medicamentos concomitantes

En caso que alguno de los fármacos continúe siendo administrado (tratamiento en curso al momento de la notificación), se debe especificar en el apartado correspondiente a “Fecha de Término” la sigla “CONT”.

Este dato al igual que la fecha de inicio de sospecha de RAM, permitirá determinar si existe de una relación temporal plausible con la administración del fármaco sospechoso, además es un antecedente determinante para establecer la relación causal entre la sospecha de RAM y el fármaco.

### RAZON DE USO

Señalar la enfermedad o patología del paciente para la cual este medicamento fue prescrito o en el caso que corresponda el motivo de uso (ej. Profilaxis antibiótica).

En caso de desconocer alguno de los parámetros mencionados anteriormente señalar con las siglas: “DESCON” (desconocido).

Fármaco(s)								S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante	
Recibió Fármaco Concomitante SI: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>									
Fármaco(s)	Marca® si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción	S	C
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ej. Nombre Pijo. Activo	Marca ®	30	mg	Oral	10/12/08	12/10/08	Antiinflamatorio post quirúrgico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **D. TRATAMIENTO DE LA RAM**

Señalar marcando la casilla correspondiente si el paciente recibió tratamiento para su reacción adversa.

En el apartado describir y señalar las medidas adoptadas frente al evento adverso (por ej. suspensión del tratamiento, administración de antídoto específico, tratamiento farmacológico respectivo, etc.).

En caso de desconocer este dato, en la descripción señalar con la sigla "DESCON".

### **SUSPENSIÓN/READMINISTRACIÓN.**

Indicar en el apartado si el fármaco fue suspendido a causa de la RAM. Si no es suspendido por esta causa marcar NO.

En el caso que el fármaco se suspenda, indicar si éste fue readministrado o no.

Señalar en el apartado correspondiente si existe reaparición de la RAM posterior a la readministración. Detallar en el apartado "COMENTARIOS" el resultado de la readministración.

Este dato es un antecedente determinante para establecer la relación causal entre la sospecha de RAM y el fármaco.

### **RESULTADO DE LA RAM**

Indicar el resultado obtenido en el casillero correspondiente. Es relevante saber si al momento del reporte el paciente está recuperado, no recuperado, en evolución o si se sospecha que la RAM ha causado la muerte al paciente.

En caso de sospechar que la sospecha de RAM hubiera causado la muerte, señalar la causa (Ej: infarto al miocardio, sepsis generalizada, etc.) y especificar la fecha de muerte del paciente.

### CONSECUENCIA DE LA RAM

Indicar la consecuencia de la reacción adversa en el casillero correspondiente. Es relevante saber si ameritó hospitalización o prolongó los días de hospitalización. En caso de presentarse secuelas, describir de que tipo o especificarla (Ej: sordera, visión borrosa, discapacidad funcional, etc.). Este dato permitirá evaluar la gravedad de la sospecha de RAM.

¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/> ¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>	<b>Resultado de RAM</b>	<b>Consecuencia de RAM</b>
	<input type="checkbox"/> Recuperado	<input type="checkbox"/> Requirió Hospitalización
	<input type="checkbox"/> No Recuperado	<input type="checkbox"/> Prolongó Hospitalización
	<input type="checkbox"/> En Evolución	<input type="checkbox"/> Secuelas
	<input type="checkbox"/> Muerte Fecha <input type="text"/>	Describir <input type="text"/>
Causa <input type="text"/>		

☐

### E. COMENTARIOS

Incluir cualquier antecedente clínico relevante, tales como: patología de base, alergias previas, enfermedades concomitantes, exposición previa a los medicamentos, datos de análisis de laboratorio, antecedentes genéticos o hereditarios, intervenciones quirúrgicas previas, entre otras).

En este apartado puede complementar el caso-reporte y detallar el resultado de la suspensión y/o readministración del fármaco.

Si necesita mas espacio agregar hoja anexa.

<b>Comentarios</b> (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)
Describe: <input type="text"/>

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

**F. DATOS DEL NOTIFICADOR (INFORMANTE)**

Indique su nombre, profesión, ciudad, establecimiento a que pertenece, teléfono, FAX y correo electrónico.

Registrar la fecha de reporte. Es importante señalar en el casillero correspondiente si este reporte es inicial o es un seguimiento a un reporte anterior.

Esta información será de gran utilidad para lograr una trazabilidad del caso; efectuar seguimiento del caso, obtener información adicional, informar si hay descritos casos similares a los reportados por Ud. en el país o en el extranjero, entre otros.

Informado por		
<input type="checkbox"/> Médico	<input type="checkbox"/> Químico Farmacéutico	<input type="checkbox"/> Enfermera
<input type="checkbox"/> Otro (Señalar) <input type="text"/>		
Nombre: <input type="text"/>		
Establecimiento (Donde detecta la RAM) <input type="text"/>		Fecha de Reporte: <input type="text"/>
Dirección <input type="text"/>		Teléfono <input type="text"/>
E-Mail <input type="text"/>	Fax <input type="text"/>	Comuna <input type="text"/>
Reporte Inicial: <input type="checkbox"/>		Seguimiento: <input type="checkbox"/>

\* Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido".

### **11.3 ALGORITMO DE NARANJO**

La evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos en la práctica clínica es un tanto arbitraria y se caracteriza por importantes diferencias de opinión. A continuación se presentan los métodos más utilizados para evaluar e identificar las reacciones adversas a los medicamentos. Los algoritmos por lo general incluyen una estimación de la certidumbre de la relación entre el acontecimiento adverso clínico y el fármaco sospechoso, y examina las causas subyacentes de las reacciones identificadas. El uso de estos sistemas es un primer paso hacia la reducción de la ambigüedad en la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos.

#### **INSTRUCCIONES GENERALES PARA EL USO DEL ALGORITMO DE NARANJO**

Antes de usar el cuestionario, recolectar toda la información relevante concerniente a la reacción adversa a estudiar. Por favor lea cuidadosamente cada pregunta. Sólo use la respuesta no sabe cuando la calidad de los datos no le permite entregar una respuesta afirmativa (si) o negativa (no). De manera similar, usted debería responder no sabe si no dispone de la información o si la pregunta es inaplicable al caso. En algunos casos es necesario hacer algunas modificaciones menores. Para analizar las interacciones entre los medicamentos, en vez de evaluar un medicamento en particular, es necesario evaluar los fármacos concomitantes. La escala para evaluar la probabilidad de las RAM debe aplicarse a cada uno de los agentes etiológicos en sospecha, cuando el paciente está recibiendo varios medicamentos. Se supondrá como etiología aquella que resulte con el puntaje más alto. En el caso de reacciones que aparezcan con la suspensión de un medicamento (Pregunta 3) se referirá a la readministración del medicamento sospechoso, mientras que la readministración (Pregunta 4) se referirá a la discontinuación del fármaco. De manera

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia" 22 de Diciembre del 2010  
 similar, la Pregunta 2 debe cambiarse a ¿El efecto adverso apareció después que se suspendió el medicamento?

**Algoritmo de C.A. Naranjo y cols.(\*)**

Para evaluar la causalidad de una reacción adversa a medicamento, empleando este método, es necesario contestar las preguntas que se señalan a continuación y asignar los puntajes que se indican:

Preguntas	Si	No	No se sabe	Puntaje
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+ 1	0	0	
2. ¿La RAM apareció cuando se administró el medicamento?	+2	- 1	0	
3. ¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	- 1	0	
5. ¿Hay causas alternativas (además del fármaco) que pudieran por si solas haber causado la reacción?	- 1	+ 2	0	
6. ¿Reapareció la reacción al administrar un placebo?	- 1	+ 1	0	
7. ¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+ 1	0	0	
8. ¿La reacción adversa fue más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0	
10. ¿La RAM fue confirmada por medio de una evidencia objetiva?	+ 1	0	0	
<b>Puntaje total =</b>				

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

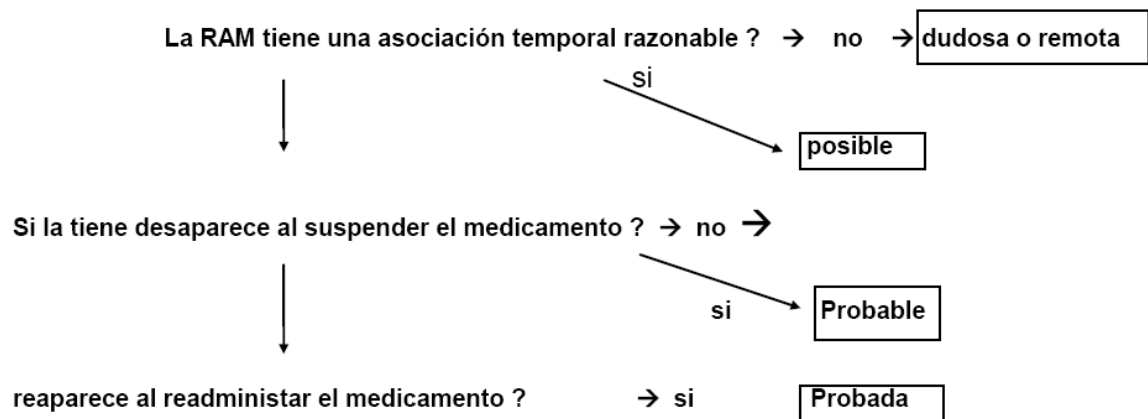
22 de Diciembre del 2010

CATEGORÍA	PUNTAJE
-----------	---------

Probada	$\geq 9$
Probable	5-8
Posible	1-4
Dudosa	$\leq 0$

(\*) C.A. Naranjo et al, A method for estimating the probability of adverse drug reactions, Clin. Pharmacol. Ther. 1981, 20: 239-245.

### 11.4 ALGORITMO DE CAUSALIDAD



### 11.5 ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"  
(ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA, MODIFICADO)

22 de Diciembre del 2010

	PUNTUACIÓN
<b>A. SECUENCIA TEMPORAL</b>	
1. Compatible	+2
2. Compatible no coherente	+1
3. No hay información	0
4. Incompatible	-1
<b>B. PLAUSIBILIDAD (conocimiento previo)</b>	
1. RAM bien conocida	+2
2. RAM conocida en referencias ocasionales	+1
3. RAM desconocida	0
4. Existe información en contra de la relación	-1
<b>C. EFECTO DE LA RETIRADA DEL FÁRMACO</b>	
1. La RAM mejora	+2
2. La RAM no mejora	-2
3. No se retira el fármaco y la RAM no mejora	+1
4. No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2
5. No hay información	0
6. RAM mortal o irreversible	0
7. Sin retirar, RAM mejora por tolerancia	+1
8. Sin retirar, RAM mejora con el tratamiento	+1
<b>D. EFECTO DE LA REEXPOSICIÓN</b>	
1. Positiva: reaparece la RAM	+3
2. Negativa: no aparece la RAM	-1
3. Sin datos	0
4. RAM mortal o irreversible	0
5. Reacción similar con otra especialidad farmacéutica	+1
6. Reacción similar con otro fármaco	+1
<b>E. CAUSAS ALTERNATIVAS</b>	
1. Explicación alternativa más verosímil	-3
2. Explicación alternativa menor o igual verosímil	-1
3. No hay información para establecerla	0
4. Hay información suficiente para descartarla	+1

Además se tiene en cuenta:

*Factores contribuyentes que favorecen la relación de  
Causalidad*

+1

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

*Exploraciones complementarias* +1  
(Niveles séricos de fármacos, biopsias, exploración Radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)

Teniendo en cuenta la puntuación total se asignan las siguientes categorías de PROBABILIDAD:

CATEGORÍA DE PROBABILIDAD	PUNTUACIÓN TOTAL
improbable	$\leq 0$
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	$\geq 8$

**GRAVEDAD:** Si el caso se considera grave entonces debe seleccionarse en base a qué criterios de gravedad.

GRAVEDAD

CRITERIOS DE GRAVEDAD

Grave

- Mortal
- Pone en peligro la vida
- Prolonga la hospitalización
- Discapacidad/ incapacidad persistente
- Anomalías o defectos congénitos
- Medicamento significativo

No grave

## 11.6 BUENAS PRÁCTICAS DE ANÁLISIS Y GESTIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

La Farmacovigilancia involucra principalmente la identificación de señales de alertas de seguridad de medicamentos. También se debe analizar y gerenciar los riesgos de los medicamentos una vez que están en el mercado. De acuerdo a esto se pueden definir dos fases: Análisis de Riesgos y Gestión de Riesgos.

El *Análisis de Riesgos* se ocupa de la identificación, la cuantificación y la evaluación de los riesgos. Mientras que la *Gestión de Riesgos* se ocupa de la implementación y del seguimiento de las medidas reguladoras adoptadas para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud y/o la población en general, y determinar las medidas preventivas. El análisis de riesgo está conducido por el dato, mientras que la gestión de riesgos está conducida por la acción y la toma de decisiones, que constituyen el nexo entre las dos áreas (Figura 1).



Luego de la entrada de datos de acuerdo a las buenas prácticas, se realiza el Análisis de Riesgos y luego se aplica la Gestión de Riesgos en los siguientes pasos:

- A. Identificación de riesgos
- B. Cuantificación de riesgos
- C. Evaluación de riesgos.
- D. Gestión de riesgos

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

E. Comunicación de riesgos (Contempla además otras etapas complementarias).

F. Prevención de riesgos

G. Evaluación del sistema de Farmacovigilancia

### **A. Identificación de riesgos.**

En esta etapa se generan las señales y se realiza la evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales. Una señal de seguridad o alerta se refiere a una información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente, se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información. Esta inquietud puede referirse a un exceso de reacciones adversas o RAM, comparados con los que podrían ser esperados por estar asociados con el uso de un producto. Las señales generalmente indican la necesidad de futuras investigaciones, las cuales pueden conducir o no a la conclusión de que el medicamento causó el evento.

Después que una señal es identificada, adicionalmente debe ser evaluado si esta señal representa un riesgo potencial en la seguridad, o se debe considerar si es necesario tomar otras acciones.

Se evaluarán las señales generadas, a través de la notificación voluntaria, de estudios de post-comercialización u otras fuentes como datos preclínicos y eventos asociados. Se realizará una revisión cuidadosa de los casos y una búsqueda de casos adicionales relacionados con otros productos de la misma clase farmacológica, estos se detectan principalmente por:

- Descripciones de pacientes aislados.
- Publicación de casos en la literatura biomédica.
- Notificación espontánea al Sistema de Farmacovigilancia.
- Estudios observacionales en poblaciones: estudios de casos y controles o de cohortes, y

• Estudios experimentales: ensayos clínicos.

Es posible que un sólo caso notificado, bien documentado, pueda ser visto como una señal, particularmente si describe una reexposición positiva o el evento es extremadamente raro en la ausencia del medicamento usado.

### **A.1 Análisis descriptivo de una serie de casos**

Se evaluará la causalidad de los casos individuales, y si uno o más casos, puedan indicar una señal de seguridad que requiera de una investigación adicional. Para llevar a cabo la evaluación de la relación causal entre el uso de un medicamento y la ocurrencia del evento adverso se tendrá en cuenta:

- La ocurrencia del evento adverso en el tiempo esperado, por ejemplo, reacción alérgica que ocurre dentro de los días de terapia.
- La ausencia de síntomas que relacionan el evento a la exposición.
- La evidencia de discontinuación positiva del tratamiento o la reexposición positiva.
- La consistencia del evento con los efectos farmacológicos/toxicológicos establecidos del medicamento, o para las vacunas, la consistencia con los mecanismos inmunológicos establecidos de la lesión.
- La consistencia del evento con los efectos conocidos de otros medicamentos de la misma clase.
- La existencia de otras evidencias de apoyo (Estudios Preclínicos, Ensayos Clínicos, y/o Estudios Fármaco epidemiológicos de Seguridad).
- Ausencia de explicaciones alternativas al evento, por ejemplo, no hay medicaciones concomitantes que pudieran contribuir con el evento; o no hay condiciones médicas de base que pudieran generar el evento.

Como parte de la revisión y trazabilidad de los casos, se sugiere evaluar cada uno de estos, sobre la información clínica completa. En caso de requerir más datos contactar a los notificadores y solicitar los antecedentes faltantes. En la evaluación es importante observar

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
las características que pudieran sugerir una relación causal ente el uso del medicamento y los eventos adversos, incluyendo las categorías recomendadas y utilizadas por la OMS.

En el caso que se detecte una serie de casos, es recomendable un resumen descriptivo de la información clínica para caracterizar el riesgo de seguridad potencial y para identificar, en lo posible, potenciales factores de riesgo. Una serie de casos normalmente incluye el siguiente análisis:

- Las manifestaciones clínicas, resultados del laboratorio y el curso del evento.
- Las características demográficas de los pacientes con los eventos (por ejemplo, edad, sexo, raza).
- La duración de la exposición.
- El tiempo de iniciación de la exposición del producto al evento adverso.
- Las dosis usadas en los casos, incluyendo las dosis etiquetadas, las mayores dosis de uso y la dosis tóxica.
- El uso de medicamentos concomitantes.
- La presencia de condiciones mórbidas, particularmente cuando no se conoce la causa de la reacción adversa.
- La vía de administración (por ejemplo, oral vs. parenteral) y los lotes usados en los pacientes que presentaron la reacción adversa.
- Los cambios en la proporción de notificación del evento durante un tiempo o ciclo de vida del producto.

#### **A.1.2 El manejo de datos para la identificación de asociaciones entre medicamentos y eventos adversos**

El manejo de datos (*data mining*), consiste en la extracción no trivial (dirigida) de la información que reside de manera implícita en los datos. Bajo este nombre se engloba todo un conjunto de técnicas encaminadas a la extracción de conocimientos procesables. Dicha información era previamente desconocida y podrá resultar útil para algún proceso. En otras palabras, el manejo de datos prepara, sondea y los explora para obtener la información

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
oculta en ellos. Para un experto, o para el responsable de un sistema, normalmente no son los datos en sí lo más relevante, sino la información que se encierra en sus relaciones, fluctuaciones y dependencias.

En los pasos de la identificación y la evaluación de los riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de eventos adversos usando el manejo de datos, puede proveer información adicional acerca de la existencia de eventos adversos reportados para un medicamento. Esta metodología, puede ser usada para aumentar las estrategias de detección de señales existentes, siendo especialmente útil para evaluar patrones, tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones farmacológicas. Además, puede proporcionar información adicional sobre la existencia o características de una señal como por ejemplo, el algoritmo Gamma Poison, el teorema de Bayes. No es una herramienta útil para establecer atribuciones de causalidad entre el producto y los eventos adversos, es de utilidad para identificar eventos raros o inesperados brindando información oportuna a las investigaciones que se realicen, tales como:

- Nuevos eventos adversos no declarados en el etiquetado, sobre todo si son graves.
- Un aparente incremento en la gravedad de un evento declarado en el etiquetado.
- Un aumento de la frecuencia de eventos adversos graves de baja prevalencia.
- Nuevas interacciones entre medicamentos, alimentos u otras.
- Las poblaciones de riesgo previamente no reconocidas (por ejemplo, poblaciones con predisposiciones raciales o genéticas específicas o co-morbilidades).
- La confusión real o potencial del nombre de un medicamento, etiquetado, empaquetamiento o uso.
- Las preocupaciones que se generen de la manera en que un medicamento es utilizado (por ejemplo, eventos adversos, defectos de calidad o efectividad terapéutica, etiquetados con altas dosis, o en poblaciones no recomendadas para el tratamiento).
- Preocupaciones que se generen del inadecuado potencial de implementación de planes de acción para la minimización de riesgos.
- Otras preocupaciones identificadas por los Sistemas de Vigilancia establecidos.

Los resultados obtenidos con estos métodos deben ser analizados por un grupo multidisciplinario de expertos.

Los métodos de manejo de datos actuales generan puntajes de comparación. Estos cuantifican la desproporción entre los valores observados y esperados para una combinación dada de medicamento-evento. Un exceso potencial de eventos adversos está definido como cualquier combinación de medicamento-evento con un puntaje que excede el umbral específico.

También se debe analizar en el contexto epidemiológico, esto incluye:

- Una descripción de la base de datos usada,
- Una descripción de las herramientas utilizadas para el manejo de datos (algoritmo, eventos de los medicamentos y estratificaciones del análisis), una referencia apropiada y
- Una cuidadosa evaluación individual de las notificaciones de casos y otra información relevante de seguridad relacionada a una combinación del medicamento con el evento de interés, por ejemplo resultados preclínicos, fármaco epidemiología y otros estudios disponibles.

### **Estimación de frecuencias cuando existen observaciones incompletas**

En la estimación de frecuencias de reacciones adversas se presenta a menudo el problema de que hay observaciones incompletas: pacientes que abandonan, pérdidas de seguimiento, etc. Aunque existen métodos estadísticos para tratar este tipo de observaciones, nos encontramos que no se suelen utilizar cuando se estiman frecuencias de reacciones adversas y que los datos perdidos simplemente se ignoran, con lo que probablemente la frecuencia estimada resulta optimista.

Otro problema que se presenta en la estimación de frecuencias de reacciones adversas es que, salvo cuando se trata de reacciones graves o incluso fatales, éstas pueden

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
ocurrir en repetidas ocasiones para el mismo paciente, en cuyo caso además de considerar el número de pacientes con reacción adversa, es necesario también indicar el número de veces que éstas ocurren.

## **A.2 Generación de señales**

Es responsabilidad de los profesionales en Farmacovigilancia, evaluar periódicamente la información contenida en la base de datos con el fin de identificar señales:

- Las señales generadas se deben discutir en reuniones del Centro Nacional de Farmacovigilancia, donde también se deben valorar la pertinencia de proponerlas como asunto para discusión con la autoridad nacional reguladora.
- Cuando se considere que la señal que se ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerse en conocimiento inmediato a todos los Centros de Farmacovigilancia.

## **B. Cuantificación de Riesgos**

### **Cuantificación de la fuerza de asociación**

Una vez que un presumible nuevo riesgo de un medicamento ha sido identificado, el siguiente paso será cuantificar la fuerza de la asociación entre la reacción adversa y el medicamento y su impacto en términos de salud pública. Si bien, la notificación espontánea ofrece a menudo una aproximación razonable al problema de la relación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa, no permite cuantificar la fuerza de la asociación ni estimar la incidencia con la que aparece.

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

La utilización de datos de consumo de medicamentos permitirá una aproximación del denominador expresándolo en meses o años de tratamiento a partir de la dosis diaria media, o bien en prescripciones para poder calcular el riesgo.

### **B.1 Estudios para cuantificar riesgos**

En la mayoría de las ocasiones este segundo paso del análisis de riesgos solo podrá hacerse con rigor, a través de estudios epidemiológicos analíticos. Se pueden utilizar diferentes diseños de los Estudios de Vigilancia post-comercialización que permitan cuantificar riesgos. Estos tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAM y el uso de un medicamento, pueden ser:

#### **Estudios analíticos observacionales:**

Se clasifican atendiendo al criterio de selección de los pacientes: los estudios de cohorte y los de casos y controles. A continuación se describen a grandes rasgos las características principales de cada uno de ellos.

**a) Estudios de cohorte:** Son de carácter observacional y analítico, permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento. Se pueden distinguir dos tipos de estudios de cohorte:

- **Cerrados:** En estos estudios no se permite que los pacientes modifiquen su exposición y son seguidos durante un tiempo fijo, por lo que se utilizan poblaciones estáticas. Su medida de frecuencia es la incidencia acumulada (número de casos nuevos dividido por la población de partida que genera los casos).

- **Abiertos:** Utilizan poblaciones dinámicas (las que naturalmente existen), en las que los sujetos pueden modificar su exposición (un mismo sujeto puede contribuir a los periodos de exposición y a los de no-exposición), y el tiempo de seguimiento es variable. Su medida de

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
frecuencia es la tasa de incidencia (número de casos nuevos dividido por la sumatoria de los periodos de observación de cada uno de los sujetos).

Los estudios de cohortes permiten estimar de forma directa tanto medidas de asociación (riesgo relativo, RR), como de frecuencia (riesgo absoluto). También es posible estimar el riesgo atribuible (diferencia de incidencias de expuestos y no expuestos), medida que tiene un gran interés desde el punto de vista de la salud pública.

***Cohortes de monitoreo de eventos:*** Las cohortes de monitoreo de eventos tienen su modelo en los estudios de Monitoreo de la Prescripción (*prescription event monitoring*, PEM), que han sido aplicados en Nueva Zelanda y en Inglaterra. Recientemente se ha implementado con este método el programa desarrollado por la OMS para el seguimiento de los antirretrovirales en los países en desarrollo.

Son estudios de Farmacovigilancia intensiva, para obtener información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad, especialmente cuando se hace necesario determinar: la frecuencia de las reacciones adversas, identificar factores con predisposición, patrones de uso de medicamentos, entre otros.

El término Cohortes de monitoreo de eventos, son los estudios de cohorte prospectivos observacionales del uso de medicamentos en los pacientes de la población blanco para ese fármaco. En este caso todos los eventos adversos son registrados y no solamente los que sean sospechas de reacciones adversas, lo que lo hace particularmente efectivo para identificar la reacciones adversas inesperadas previamente no reconocidas.

Existen dos requerimientos básicos para la recolección de datos:

- Establecer una cohorte de pacientes para cada medicamento y/o combinación de medicamentos;
- Registrar los eventos adversos de los pacientes en las cohortes por un periodo definido de uso del medicamento.

Las cohortes deben ser completas y lo más representativas posibles. El registro de todos los eventos adversos es esencial si no se quieren perder nuevas señales. En estos casos se deben diseñar y establecer los procedimientos apropiados de seguimiento para obtener la información sobre cualquier evento adverso y entrenar al personal en la metodología.

Estos estudios tienen muchas ventajas ya que producen índices, descripción completa del perfil de RAM del medicamento de interés, y su caracterización en términos de edad, sexo, duración, factores de riesgo. Además, se pueden establecer los registros de embarazo, todas las defunciones y produce rápidos resultados para la población definida.

Estas ventajas ayudan a superar las deficiencias del sistema de notificación espontánea, el que igual permanece esencial porque cubre a la población total y su tiempo no es limitado, los dos sistemas son complementarios.

**b) Estudios de casos y control:** Se identifican pacientes con una reacción adversa y se comparan con los controles, que tienen las mismas características, pero que no padecen la reacción adversa.

En este tipo de estudios, los pacientes son seleccionados según presenten o no una enfermedad determinada. Los casos serán pacientes con la enfermedad y los controles pacientes seleccionados aleatoriamente de la misma población fuente de la que surgen los casos y que no presentan la enfermedad en el momento de su selección.

Este diseño es especialmente útil cuando se quieren estudiar reacciones adversas poco frecuentes o que requieren periodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número suficiente de casos sin necesidad de seguir a todos los sujetos de la población fuente de la que derivan, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte. Otra ventaja de los estudios de casos y controles, es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

Es frecuente utilizar en los estudios de casos y controles una medida de asociación conocida como razón de ventaja, o más comúnmente por su término inglés *odds ratio* (OR). Si los controles se han muestreado de forma aleatoria de la población fuente, se demuestra fácilmente que OR y RR coinciden.

Es importante resaltar que aunque la vigilancia pasiva (notificación espontánea), es realmente valiosa, se hace necesario realizar actividades de vigilancia activa, ya que proveen de una mayor sensibilidad para identificar, confirmar, caracterizar y cuantificar posibles riesgos. Las actividades de Farmacovigilancia activa incluyen el diseño y desarrollo de estudios de utilización y/o seguridad post-comercialización que permitan una aproximación más formal a la prevención de riesgos.

### ***Ensayo clínico controlado***

Es el paradigma de la investigación clínica y la herramienta básica para evaluar la eficacia de los medicamentos. Su aplicación en la evaluación de la seguridad después de la comercialización, se suele considerar poco eficiente, salvo en aquellos casos en los que el problema de seguridad constituya un objetivo muy definido, suficientemente frecuente y, sobre todo, cuando concurren factores de confusión de difícil ajuste (especialmente la confusión por indicación).

## **C. Evaluación de Riesgos**

### **12.4.1 Evaluación de la Relación Riesgo/Beneficio**

El tercer paso del análisis es juzgar si el riesgo identificado y cuantificado, es aceptable para la sociedad y en qué condiciones. Además, de los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial así como también los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas cuando existan. En definitiva, procurar establecer si la relación beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable.

Resulta difícil cuantificar esta relación, entre otras razones, porque el beneficio y riesgo no suelen expresarse en las mismas unidades, por ejemplo, muertes prevenidas por el

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
tratamiento versus muertes inducidas por reacciones adversas. Pero incluso en esta situación particular, es muy probable que el resultado no refleje el beneficio del medicamento, la calidad de vida, ni tampoco todos sus riesgos. También, dificulta que no haya una definición clara respecto al límite que separaría lo aceptable de lo inaceptable, fuera del ámbito de cada individuo.

La evaluación de la relación riesgo/beneficio es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor, y se requiere el asesoramiento de comités de expertos, que evalúen y cuantifiquen el riesgo en relación a:

- Supervisión, aprobación y asesoría en estudios fármaco epidemiológicos.
- Revisión sistemática de la literatura científica y de cualquier otra información sobre reacciones adversas a medicamentos y sobre los principios activos motivo de las notificaciones.

#### **D. Gestión de Riesgos**

Consiste, en el desarrollo e implementación de herramientas que implican la reevaluación continua del balance riesgo/beneficio, para la minimización del riesgo, preservando los beneficios. Este proceso deberá ser continuo a través del ciclo de vida del producto, y con estos resultados el responsable de un producto tomará decisiones para disminuir el riesgo.

El concepto de Sistema de Gestión de Riesgos en las autoridades reguladoras de medicamentos fue introducido al considerar las guías de eficacia y calidad de ICH, de gestión de los riesgos de calidad y planes de riesgo en Farmacovigilancia, y constituyen una etapa de desarrollo superior en la garantía de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

Concluida la fase de análisis del riesgo, todo queda dispuesto para llevar a cabo las acciones oportunas, que denominamos como gestión de riesgos. Desde el punto de vista específico de la Farmacovigilancia, sus objetivos son:

- Adoptar medidas administrativas de reducción del riesgo.
- Comunicar a los profesionales de la salud y a los pacientes la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto.
- Establecer estrategias específicas de prevención.

Para cumplir con dichos objetivos, las actividades relacionadas con la gestión del riesgo incluyen:

- Elaboración, aprobación y envío de las alertas y notas informativas.
- Gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general.
- Comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización relativas a Farmacovigilancia.
- Evaluación y comunicación inmediata de cambios en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos a la industria farmacéutica y a los profesionales de la salud.
- Coordinación de procesos de capacitación, entrenamiento y asesoría a los miembros de la red de notificación y a los profesionales de la salud.
- Difusión de información y educación a la población general sobre los problemas relacionados con medicamentos y el uso racional de los mismos.

#### **D..1 Plan de Minimización de los Riesgos**

Para asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos los laboratorios farmacéuticos deben buscar maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. Para la mayoría de los medicamentos, las medidas de minimizar los riesgos son suficientes. Estas medidas pueden involucrar una buena descripción en el prospecto de los usos, seguridad y

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
eficacia, del medicamento. Además, de actualizaciones constantes provenientes de las evaluaciones post comercialización, donde pueden indicarse nuevos beneficios, formulaciones e indicaciones. Sin embargo, es importante y aconsejable diseñar un Plan de Minimización de los Riesgos.

Este término significa un programa estratégico de seguridad para alcanzar metas y objetivos específicos, para minimizar los riesgos conocidos de los medicamentos, mientras se preservan sus beneficios. Puede ser considerado también como un Plan selectivo de acción de seguridad, tal como fue definido por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E2E: *Pharmacovigilance Planning*). El desarrollo de un plan de minimización se aplica tanto en las fases preclínica, clínica y post comercialización de los medicamentos. Sólo con la información apropiada entre estos estudios, el intento de uso y población de aplicación se puede desarrollar un plan efectivo.

Es recomendable que este plan se desarrolle con objetivos prácticos, específicos y cuantificables para poder alcanzar las metas, y esto dependerá del tipo frecuencia y severidad del riesgo específico. Actualmente, se usa una diversa variedad de herramientas en los planes de minimización de los riesgos, que se encuentran en tres categorías:

- Educación orientada y dirigida a comunicar los riesgos y los comportamientos de seguridad a los profesionales de la salud. Son cartas y entrenamientos específicos;
- Sistemas de recordatorio de procesos, o forma de adoptar usos e indicaciones que reduzcan el riesgo. Son entrenamientos con evaluación, consentimiento a los pacientes, sistemas de recolección de datos en las farmacias, entre otros; y
- Sistemas de acceso que guíen el uso, la prescripción y la dispensación de los medicamentos a las poblaciones adecuadas. También, que el acceso les confiera mayores beneficios y minimización de los riesgos particulares. Estos son prescritos por especialistas, comercialización limitada a ciertas farmacias y dispensación a los pacientes con pruebas de laboratorio.

En el diseño del plan, siempre se debe analizar caso por caso de acuerdo al medicamento y teniendo en cuenta:

**1) La naturaleza y la relación riesgo/beneficio conocida.** Para lo cual hay que evaluar:

- Tipo, magnitud, y frecuencia de riesgos y beneficios.
- Poblaciones de mayor riesgo o las que tengan mayor beneficio.
- La existencia de tratamientos alternativos.
- La reversibilidad de los eventos adversos observados.

**2) La prevención de los eventos adversos.**

**3) La probabilidad de beneficios.**

#### **D..2 Medidas administrativas de reducción del riesgo**

La Autoridad Reguladora Nacional y los titulares de registros, son los encargados de tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar el uso de un medicamento. La decisión de tomar una medida de carácter regulador, debe tener en cuenta la aceptabilidad social del riesgo en función del beneficio que procura, si bien otros factores suelen entrar en juego, cuando la información disponible es insuficiente o dudosa. Las medidas pueden ser diversas, desde informar del nuevo riesgo, hasta la retirada inmediata del medicamento. Esta decisión debe ser basada en evidencias, experiencia, objetividad y transparencia.

Las medidas administrativas para la reducción del Riesgo, dependerán del riesgo detectado, pudiendo ser clasificados de acuerdo a:

- 1) Riesgo inminente o grave para la salud.
- 2) Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso.
- 3) Riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso.
- 4) Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso.

**1) Riesgo inminente o grave para la salud:**

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”

22 de Diciembre del 2010

- La retención de lotes del medicamento o todo el producto del mercado.
- Puesta en cuarentena.
- Clausura temporal parcial o total de las actividades o servicios.
- Clausura del establecimiento farmacéutico de forma temporal, parcial o total.

### ***2) Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso:***

Se considerará el mantenimiento del Registro Sanitario y se adoptarán las siguientes medidas:

- Inclusión de información en la monografía.
- Introducción de información para aclarar especificidades de las reacciones adversas, brindando recomendaciones para el tratamiento de las mismas.
- Introducción de nueva información para aclarar la forma apropiada de utilizar el producto y su administración, la utilización de bajas dosis, terapias alternativas o uso concomitante con otro medicamento, con el objetivo de prevenir riesgos.
- Se comunicará la información necesaria sobre esta introducción ante la evidencia de que se han producido sospechas infundadas o la ausencia de riesgos para la salud pública, así como la adopción de medidas adicionales para prevenir los riesgos.
- Liberación de lote(s) del producto al mercado o todo el producto del mercado retenidos o en cuarentena.

### ***3) Riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso.***

Se considerará la “modificación al Registro Sanitario:

- Reducción de la dosis recomendada.
- Restricción de indicaciones terapéuticas.
- Eliminación de una o más indicaciones.
- Introducción de nuevas reacciones adversas, contraindicaciones, advertencias, precauciones o interacciones medicamentosas.
- Eliminación de informaciones.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Restricción a ciertos grupos de la población.
- Recomendación de la realización de pruebas de seguimiento clínicas o analíticas.
- Venta por receta médica o incorporación a un sistema de control de venta específico.
- Cambios en la forma farmacéutica.
- Cambios en el envase.
- Modificación de la presentación.
- Cambios en la formulación.
- Cambios en la composición
- Cambios en el almacenamiento o forma de preparación.

#### ***4) Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso***

En el caso que:

- Resulte ser nocivo o no seguro en las condiciones normales de empleo.
- Resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- Por cualquier otra causa que suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas.
- Muestre una relación riesgo/beneficio desfavorable.

### **E Comunicación de riesgos**

#### **E. .1 Informes Periódicos de Seguridad**

Los Informes Periódicos de Seguridad, son documentos oficiales donde se presentan todos los datos de Farmacovigilancia de un medicamento en un determinado periodo, marcado por su fecha de autorización. Es por ello que, es necesario que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos de notificaciones, evalúen la información de seguridad recibida y la presenten de manera estandarizada a la Autoridad Reguladora que ha aprobado el medicamento.

Por lo tanto, los objetivos de los Informes Periódicos de Seguridad, son:

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

*1) Comunicar toda la nueva información relevante sobre seguridad procedente de fuentes adecuadas.*

*2) Presentar de forma resumida la situación de la Autorización de Comercialización en distintos países y cualquier modificación importante relacionada con la seguridad.*

*3) Facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluación de la seguridad y decidir si se modifica la información terapéutica de la especialidad farmacéutica.*

Los individuos tienen derecho a ser informados verazmente y de forma completa sobre los riesgos que para su salud conlleva un nuevo medicamento, y sólo excepcionalmente, para evitar un mal mayor, podría justificarse la no comunicación total o parcial de la información. Este planteamiento ético, constituye el modo más eficaz de gestionar las situaciones de riesgo. En Farmacovigilancia existe un cierto consenso en considerar que el procedimiento más apropiado es el que involucra a los profesionales de la salud como receptores primarios de la información, lo que les permite actuar como referencia para el ciudadano potencialmente afectado. Sólo después de esta primera fase es cuando la noticia del riesgo debiera, en su caso, ponerse en conocimiento de la población, bien sea a través de los medios de comunicación o de otros procedimientos.

Es importante distinguir dos situaciones diferentes:

**Riesgo conocido:** Se denomina así, al formar parte de la rutina de la práctica clínica diaria. Como norma la información debería ser lo más completa posible, dentro de lo que el paciente sea capaz de ir asumiendo, partiendo desde los riesgos mínimos considerados evitables, hasta los graves impredecibles. La información complementaria por escrito, especialmente cuando no exista un prospecto genuino dirigido al paciente, puede ayudar mucho en esta labor.

**Riesgo emergente:** Se ha discutido sobre el modo más adecuado de informar a los ciudadanos para que tomen decisiones consecuentes sin crear innecesarias situaciones de pánico y alarma social, pero de momento no existen unas directrices asumidas por todos

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
que sirvan de guía y eviten las improvisaciones, siendo todavía una asignatura pendiente para la mayoría de las Autoridades reguladoras de medicamentos.

Se diseminarán las medidas adoptadas utilizando canales de comunicación apropiados, tales como:

- El etiquetado oficial establecido (envase primario, envase secundario, folleto de información al paciente, monografía y resumen de las características del producto).
- Comunicaciones de riesgo dirigidas a Profesionales de la Salud.
- Resoluciones de Medidas Sanitarias de reducción de riesgos.
- Boletines disponibles por vía impresa, correo electrónico u otras vías.
- Artículos científicos.
- Advertencias públicas en medios de difusión masiva (prensa escrita, radio, televisión o en Internet).

### **E..2 Manejo de Crisis**

La crisis se produce cuando se da a conocer información nueva sobre la seguridad o eficacia de un producto, que puede tener un impacto importante en salud pública y que por tanto requiere acciones inmediatas. Algunas veces también se puede originar una crisis cuando se producen comunicados en los medios de comunicación (nacional e internacional), en los que se expone una cierta preocupación acerca de un determinado producto.

Cuando se produce una crisis, la agencia reguladora debe analizar la información disponible y en base a ella tomar las decisiones pertinentes. Estas pueden ser desde buscar o generar mayor información, a tomar medidas reguladoras. En cualquiera de los casos, debe existir una cooperación estrecha entre las partes involucradas y se debe tener la capacidad de tomar acciones urgentes, cuando se tengan evidencias de que hay un riesgo y un impacto importante en la salud pública.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

Si la crisis se produce, la agencia reguladora de medicamentos debe cumplir con ciertas acciones con el fin de hacer una adecuada canalización de la información:

- Contactar a las partes involucradas. para tener una opinión unificada a cerca del tema y de su aplicación a nivel local.
- Convenir con las partes un comunicado único para el público, incluyendo pacientes y personal de la salud. De no ser posible, la autoridad sanitaria hará pública su posición frente al problema.

Para asegurar que los anteriores objetivos se cumplan, deben seguirse los siguientes pasos:

- 1) *Confirmación de la crisis.*
- 2) *Si se considera necesario, iniciar el proceso de manejo.*
- 3) *Aproximación científica rápida sobre el riesgo/beneficio de la crisis.*
- 4) *Definición de la estrategia a seguir.*
- 5) *Recomendaciones sobre si es necesario tomar acciones, de acuerdo a los informes disponibles por las partes involucradas.*
- 6) *En caso que la agencia reguladora determine que se deben tomar acciones, se debe monitorizar el seguimiento de las mismas.*
- 7) *Desarrollo de un plan de acción y seguimiento del mismo.*

En cualquier caso, la Autoridad Sanitaria debe establecer un mecanismo de comunicación con los medios y la prensa con el fin de dar información oportuna que evite especulaciones y que permita un manejo de la crisis desde la perspectiva segura de la Autoridad.

## **F. Prevención de riesgos**

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

Se deben diseñar estrategias de prevención, ya que una parte importante de los acontecimientos adversos esta dado por errores en las prácticas de utilización y reacciones adversas evitables.

La prevención de riesgos debe realizarse de forma rutinaria por los profesionales de la salud, los pacientes, las industrias farmacéuticas y las autoridades sanitarias, quienes poseen su responsabilidad compartida.

Se pueden desarrollar programas de Farmacovigilancia intensiva o de seguimiento sobre determinados medicamentos (ejemplo la clozapina), o sobre grupos de riesgo (ejemplo embarazadas, niños y ancianos). Respecto a las reacciones adversas no evitables, se debe pretender al menos su detección precoz, lo que no deja de ser una medida de prevención de la magnitud del daño. La información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes constituye sin duda la mejor estrategia.

### **G. Evaluación del sistema de Farmacovigilancia**

La evaluación debe ser construida dentro del sistema de monitoreo. El Centro Nacional coordinador debería eventualmente evaluar periódicamente el funcionamiento del sistema, sí se realizan y en qué grado:

- Las notificaciones se completan, en cuanto a tiempo y precisión.
- Las respuestas han sido rápidas.
- La gestión de los casos ha sido apropiada.
- Si la acción ha sido adecuada para evitar los errores.

Idealmente, ciertos criterios de evaluación del sistema deben estar determinados, como por ejemplo:

- Distribución de las notificaciones por categoría profesional, especialización o pacientes.
- Calidad de las notificaciones: información completa, precisión de la descripción, valor de la contribución para la toma de decisión.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

- Proporción de notificaciones, que describen reacciones serias o desconocidas.
- Rapidez en la notificación.
- Índice de notificación, como el número de casos reportados por unidad de población o trabajadores de la salud.
- Evaluación del impacto de las reacciones adversas sobre la morbilidad, mortalidad y costos en salud (realizado generalmente del dato de admisiones hospitalarias por RAM).

## **11.7 PAUTAS Y DIRECTRICES PARA LA PUBLICACIÓN DE NOTIFICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS.**

### **1. Introducción**

La publicación de casos de reacciones adversas representa una parte importante en el seguimiento post-comercialización de la seguridad de medicamentos que incluyen medicamentos, vacunas y otros productos sanitarios. La publicación de estos casos ayuda a identificar riesgos potenciales asociados a medicamentos, y sirve como señales de posibles reacciones adversas que requerirán estudios posteriores más formales. Si están adecuadamente documentadas, las publicaciones de casos de una o más reacciones adversas pueden ayudar a alertar a los médicos de estos posibles efectos. Lo que es aún más importante, pueden desarrollarse hipótesis de efectos asociados a medicamentos que podrán evaluarse y cuantificarse formalmente en ensayos clínicos y estudios observacionales. Por último, este proceso proporciona a los responsables de tomar decisiones una comprensión más completa del potencial de beneficio y riesgo de un medicamento.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

En general, la publicación de casos de reacciones adversas surge cuando el profesional sanitario, en el curso de la práctica asistencial habitual, sospecha que puede darse una relación causal entre un medicamento y una reacción adversa. Además de notificar este caso, o serie de casos, en respuesta a las recomendaciones o normas sanitarias vigentes, el profesional o las propias autoridades competentes pueden, asimismo, decidir el envío de estas observaciones a una revista biomédica para su publicación.

Los casos de reacciones adversas publicados en revistas biomédicas pueden tener un impacto clínico significativo, especialmente los casos raros, que pueden no haber sido detectados en ensayos clínicos. Pueden suponer señales de posibles problemas, incrementar la sensibilidad hacia posibles asociaciones, y estimular futuras notificaciones. Es posible que los lectores asuman que estas publicaciones de sospechas de reacciones adversas han pasado un intenso filtro previo. En cualquier caso, está demostrado que la cantidad de información varía en las notificaciones publicadas. Su valor se limita, e incluso pueden confundir cuando falta información relevante del paciente, de la reacción, o de todas las exposiciones potencialmente relevantes, del proceso clínico de toma de decisiones y lo que es más importante, de las posibles etiologías alternativas. Incluso cuando contienen toda la información fundamental, con frecuencia no se puede llegar a un diagnóstico definitivo del efecto adverso.

Es posible que varios casos proporcionen una señal más potente que uno solo, aunque también pueden limitarse a reflejar un factor de confusión sistemática por la indicación o por otros sesgos. Estos casos pueden constituir el fundamento de nuevas hipótesis, pero no pueden proporcionar información cuantitativa sobre el riesgo de la población, porque representan una proporción desconocida de las reacciones adversas asociadas a un medicamento (numerador desconocido debido a infranotificación), y no se conoce el número total de pacientes expuestos (denominador desconocido). Tampoco pueden proporcionar una información equilibrada sobre los factores de riesgo para dicho acontecimiento. Para identificar y cuantificar los factores de riesgo, es preciso realizar estudios epidemiológicos basados en la población.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 La necesidad de directrices para la publicación de sospechas de reacciones adversas**

En revisiones y editoriales previos se ha expresado cierta preocupación sobre la calidad de las publicaciones de reacciones adversas. En 1985, en el contexto de una conferencia internacional, diversos profesionales y editores de importantes revistas médicas propusieron unas directrices destinadas a las revistas para la revisión de casos de sospechas de reacciones adversas presentadas para su publicación. Otro grupo de trabajo designado por las autoridades francesas también publicó unas recomendaciones en 1997. Sin embargo, en una revisión reciente se encontró que en muchas de las principales revistas los requisitos para publicar sospechas de reacciones adversas seguían siendo mínimos, y algunas no tenían ninguno.

### **2.2 Métodos**

Debido a las deficiencias de muchos casos publicados y a la incongruencia interna de los requisitos de publicación, el Consejo Director de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) designó en 2004 un grupo de trabajo para examinar la necesidad de unas directrices aplicables a la publicación de casos de reacciones adversas.

Este grupo estaba constituido por profesionales de EE.UU., Europa y Nueva Zelanda, expertos en farmacología clínica, farmacoepidemiología, farmacovigilancia, regulación de medicamentos, farmacia, plantas medicinales, seguridad de medicamentos y publicaciones biomédicas.

El grupo de trabajo realizó una revisión de la literatura desde 1966 hasta 2005, para encontrar posibles directrices anteriores aplicables a la publicación de casos de reacciones adversas, y para evaluar la necesidad de nuevas guías. Se realizó una búsqueda en MEDLINE utilizando los términos ingleses *adverse guidelines*, y *adverse y published*. Se

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
solicitaron otras publicaciones relevantes sobre valoración de la causalidad a expertos en este campo.

### 2.3 Resultados

La búsqueda de la literatura mostró una continua preocupación sobre la calidad de los casos publicados de reacciones adversas. En la revisión solamente se encontró una guía disponible, publicada en 1985. Existe además otra guía, publicada en 1997, de difícil acceso. Las directrices originales de 1985 se elaboraron a partir de la estructura e información solicitada por las autoridades reguladoras para la notificación de sospechas de reacciones adversas, tales como el formulario 1639 de MedWatch de la FDA y el formulario del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), usado por agencias reguladoras de todo el mundo. Además, también se valoraron para identificar los elementos clave en las notificaciones de los casos los elementos de información que se han incluido en el proyecto de Intercambio Europeo de Casos en Farmacovigilancia (EuroSCaPE, *European Single Case in Pharmacovigilance Exchange*) (parte del Sistema de Intercambio de Datos Electrónico de la Unión Europea) que se ha desarrollado en el documento E2B con los elementos estándar para la transmisión electrónica de casos de reacciones adversas, dentro de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

### 3. DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES.

Con una amplia participación de miembros interesados de las sociedades ISPE e ISoP, el grupo de trabajo desarrolló las directrices que aquí se presentan, que fueron aprobadas por los consejos directivos de ambas organizaciones.

En la tabla I Información a considerar en la presentación de una notificación de reacción adversa para su publicación, se recogen los datos elementales que el grupo de trabajo recomienda se tengan en cuenta cuando se elabora para publicación un caso de sospecha de reacción adversa. Muchos de los elementos que aparecen como «imprescindibles» en los

Propuesta Final “Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” 22 de Diciembre del 2010  
casos de sospechas de reacciones adversas están basados en el estudio de la evaluación de la causalidad de acontecimientos adversos de Hill y el trabajo de validación de Naranjo et al.

Aunque parte de que la información recomendada pueda no ser relevante en casos concretos (como por ejemplo errores de medicación o interacciones farmacológicas), es necesario que los autores que envían casos a publicación expliquen por qué falta parte de la información recomendada, con el fin de aclarar si tales datos existen pero no se incluyen, o simplemente no existen. Además, el caso en cuestión debe haber sido previamente notificado por los autores a la autoridad correspondiente y, si es posible, en el informe se especificará el número de notificación, con el objeto de detectar la eventual duplicación de casos que podrían incluirse también en comunicaciones remitidas por las autoridades para su publicación.

La información en los casos de reacciones adversas debe ser suficiente para describir las características del caso explicadas anteriormente. La extensión de algunas comunicaciones será necesariamente más larga que otras, debido a su complejidad; en consecuencia, exigir que la notificación se ajuste a un número concreto de palabras puede obstaculizar una descripción adecuada, por lo que este requisito debe evitarse.

#### **4. OBJETIVOS**

Las directrices propuestas en este trabajo describen tres niveles de información esencial sobre sospechas de reacciones adversas, que los autores deben considerar en el momento de la redacción. La inclusión de una información lo más completa posible permitirá un diagnóstico diferencial más estructurado y claro del acontecimiento. Estas directrices están basadas en las guías originales para publicación de sospechas de reacciones adversas publicadas en el *Drug Information Journal* en 1985 (1).

La publicación de casos con arreglo a las directrices aquí presentadas cumple tres objetivos principales:

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

1. Los casos de reacciones adversas bien documentados pueden alertar a los médicos del posible riesgo de una reacción adversa asociada a un medicamento; esta mayor sensibilidad puede permitir diagnósticos más tempranos en casos posteriores, con un mejor pronóstico debido a un tratamiento más precoz, incluyendo la posibilidad de suspender la medicación sospechosa.
2. Para las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica, que deben evaluar cuidadosamente los casos de reacciones adversas, una información completa y sólida como la propuesta en las directrices es fundamental para ayudar a identificar posibles factores de riesgo asociados y establecer el diagnóstico diferencial de una reacción adversa. Los efectos adversos raros pueden también contribuir a desarrollar la definición de caso para estudios epidemiológicos.
3. Las directrices pueden emplearse en calidad de marco docente para la evaluación de las sospechas de reacciones adversas. Este marco destaca la necesidad de que los médicos incluyan en su diagnóstico diferencial de cualquier nuevo acontecimiento médico una posible causa farmacológica, y subraya la información importante que hay que considerar cuando se evalúa una sospecha de reacción adversa a un medicamento.

No proporcionar una información bien documentada en los casos publicados puede tener resultados negativos.

Cuando la publicación de una sospecha de reacción adversa asocia una reacción con un medicamento concreto, este dato puede ser sobre interpretado por los médicos en el sentido de una relación causal confirmada. Sin embargo, si la información es incompleta, pueden faltar aspectos clave de la posible asociación, sobre todo si la reacción adversa puede también relacionarse estrechamente con la indicación del fármaco, o con nuevos síntomas emergentes relacionados con la indicación o, por último, asociarse con otros tratamientos concomitantes utilizados junto con el fármaco sospechoso. Una información inadecuada sobre el riesgo podría dar lugar a que el médico dejara de prescribir un fármaco que podría ser en realidad útil.

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

Además, la publicación múltiple de un solo caso insuficientemente documentada, bien en dos revistas o como un caso aislado y posteriormente dentro de una serie, sin que se incluyan documentación o referencias adecuadas, puede llevar a una doble contabilización, con los consiguientes problemas en el caso de reacciones adversas poco frecuentes.

La notificación de un caso, ¿debe requerir el consentimiento del paciente? Hasta hace poco tiempo no se requería tal consentimiento, y como en las publicaciones los casos se describen de manera anónima, la posibilidad de identificación del paciente queda restringida a un número muy pequeño de médicos activos en el mismo centro. Sin embargo, en vista de la importancia que se concede actualmente a las recomendaciones éticas y de confidencialidad, lo ideal sería solicitar el consentimiento antes de realizar una comunicación detallada del caso, puesto que el paciente podría ser identificable, siempre teniendo presente el resguardo de su identidad. Este permiso puede ser menos relevante en las series de casos, que contienen menos datos sobre pacientes individuales, sin embargo se recomienda solicitarlo siempre. En estos casos se debe considerar y consultar los reglamentos y usos en materia de confidencialidad, por lo que es aconsejable consultar al Consejo para la Transparencia, institución que en Chile vela por la debida protección de los datos personales en poder de la administración del Estado y, si se tiene duda, obtener el consentimiento del paciente.

El creciente interés por la seguridad de los medicamentos en la pasada década ha puesto de manifiesto nuestra falta de conocimiento sobre alteraciones asociadas a muchos fármacos, tales como la necrosis hepática y las anomalías del intervalo QT.

Una descripción cuidadosa de las características clínicas relevantes en los casos publicados puede contribuir a aumentar nuestro conocimiento de la seguridad de los medicamentos, que es esencial para que los médicos prescriptores y los pacientes puedan sopesar adecuadamente los riesgos y beneficios previsibles en sus decisiones terapéuticas.

ISPE e ISoP solicita a las revistas biomédicas y a sus editores que adopten estas recomendaciones y anima encarecidamente a las facultades de medicina, farmacia y enfermería para incorporarlas en sus programas.

Tabla I: Información a considerar en la presentación de una notificación de reacción adversa para su publicación.

Categoría	Información		
	Imprescindible	Altamente deseable	Si es relevante
<b>Título</b>			
Congruencia	Coherente con el contenido de la información		
<b>Paciente</b>			
Demografía	Grupo de edad, sexo	Edad exacta, peso	Altura, raza y etnia, estado obstétrico, índice de masa corporal, ocupación.
Estado Actual de salud	Enfermedad o síntomas que están siendo tratados con el fármaco sospechoso	Duración de la enfermedad	Gravedad de la enfermedad/síntomas. Tratamiento previo de la enfermedad activa.
Historial médico	Historial médico relevante para la reacción adversa	Exposición previa al medicamento o grupo farmacológico	Historia de alcohol, tabaco y sustancias de abuso, circunstancias sociales relevantes, historia familiar, fármacos que toman las personas con las que convive
Exploración	Resultados anormales de exploración o laboratorio. En caso de uso del medicamento fuera de indicación, documentar el motivo.	Resultados basales de laboratorio con el rango de valores normales del laboratorio.	Resultados físicos negativos pertinentes.
Situación del paciente	Presencia o ausencia de muerte, circunstancia que comprometen la vida, ocasional hospitalización o prolongación de la hospitalización o	Situación varios meses después del acontecimiento.	

Propuesta Final "Guía para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

22 de Diciembre del 2010

	discapacidad significativa.		
<b>Fármaco</b>			
Identificación	Fármaco sospechoso identificado por nombre genérico. Nombre comercial y nombre del fabricante para los productos industriales	El nombre comercial del medicamento sospechoso con la dosis y la unidad.	Formulación del producto.
Dosis	Dosis aproximada, duración del tratamiento	Dosis exacta, fechas de inicio y final	Concentración del fármaco en el suero o en otros fluidos. Fechas de reinicio.
Administración		vía	Adherencia del paciente al tratamiento
Relación reacción-fármaco	Duración del tratamiento antes de la reacción adversa	Intervalo primera dosis-reacción, intervalo última dosis-reacción.	Dosis de inicio y fin de los tratamientos concomitantes
Tratamientos concomitantes	Evaluación de la posible contribución de tratamientos concomitantes	Descripción de los tratamientos concomitante, incluidos los de no prescripción, plantas o medicinas alternativas	Dosis de inicio y fin de los tratamientos concomitantes.
<b>Reacción adversa</b>			
Descripción	Descripción de la reacción adversa y su gravedad comparada con definiciones establecidas (a). desenlace de la reacción adversa	Descripción de la reacción adversa y su gravedad, fecha de inicio y duración de la reacción adversa.	Descripción de cada caso si está implicado más de un paciente Tratamiento específico de la reacción adversa.
<b>Discusión</b>			
Inclusión de datos y discusión de resultados.	Incluir presencia o ausencia de datos que apoyen una relación causal, incluyendo la secuencia temporal, el efecto de la retirada y de la reexposición (o razón por la que esto no fue posible).	Procedimientos diagnósticos realizados para confirmar el diagnóstico final. Plausibilidad biológica. Evaluación de causas alternativas.	Para notificaciones de series de casos, seguir las recomendaciones de Edwards et al.
	Discusión de comunicaciones previas a la reacción adversa en revistas biomédicas, y en la ficha técnica.	Discusión de notificaciones previas de las agencias reguladores	Discusión de los estudios clínicos planificados o en desarrollo en relación con la reacción adversa.

(a): Utilizar los criterios de la conferencia de consenso, cuando sea posible.