

# FARMACOVIGILANCIA: DATOS SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE ESTA DISCIPLINA EN CHILE

*PHARMACOVIGILANCE: CURRENT STATUS OF THIS DISCIPLINE IN CHILE*

Q.F. JUAN ROLDÁN PhD (1)

(1) Jefe del Subdepartamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago, Chile.

Email: jroldan@ispch.cl

## RESUMEN

La farmacovigilancia se dedica a identificar reacciones adversas a medicamentos (RAM) desconocidas y tiene su origen en la tragedia de la talidomida. La Organización Mundial de la Salud ha impulsado el desarrollo de un programa internacional de vigilancia de los medicamentos, el cual coordina el Centro de Vigilancia de Uppsala y del que en la actualidad forman parte 127 países. Chile se adhirió en 1996 y cuenta actualmente con un sistema nacional de farmacovigilancia liderado por el Instituto de Salud Pública (ISP), sustentado en un marco normativo que convoca a los profesionales de la salud, establecimientos asistenciales y titulares de registros sanitarios (TRS).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha desarrollado herramientas que permiten disponer de medios eficaces y accesibles para enviar los reportes de sospechas de reacciones adversas, conocer información emergente en seguridad de los medicamentos y disponer de medidas regulatorias dirigidas a apoyar el uso racional de los medicamentos.

*Palabras clave:* Farmacovigilancia, reacciones adversas a medicamentos, sistemas de reporte de reacciones adversas a medicamentos.

## SUMMARY

Pharmacovigilance is dedicated to identify unknown adverse drug reactions (ADRs) and it has its origins in the thalidomide tragedy. The World Health Organization has promoted the development of a medicines surveillance international program, coordinated by the Uppsala Monitoring Centre and which is currently conformed by 127 countries. Chile joined in 1996 and currently has a national pharmacovigilance system led by the Instituto de Salud Pública (ISP), based on a regulatory framework that convokes health care professionals, health care facilities and marketing authorisation holders (MAH).

The National Pharmacovigilance Center has developed instruments to provide effective and accessible methods to send suspected adverse reactions reports, to meet emerging information on drug safety, and to take regulatory decisions to support the rational use of medicines.

*Key words:* Pharmacovigilance, adverse drug reactions, adverse drug reaction reporting systems.

## LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) Y LA FARMACOVIGILANCIA

Todos los medicamentos tienen la capacidad de causar efectos dañinos (1). La historia de la medicina registra varios casos en los que un importante número de personas resultaron afectadas seriamente por el uso de algún medicamento; dos casos particularmente emblemáticos por sus consecuencias son los siguientes: en 1937, en Estados Unidos, fallecieron más de 100 niños luego de ingerir un elixir de sulfanilamida contaminado con un solvente orgánico, lo que motivó a introducir mejoras importantes en la regulación farmacéutica en ese país. Posteriormente, en 1961, la opinión pública mundial se vio sacudida por el desastre de la talidomida, medicamento desarrollado en Alemania, que ocasionó miles de casos de malformaciones de nacimiento (focomielia) en hijos de madres que la tomaron durante el embarazo (1).

A raíz de esta última situación, la 16ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó, en 1963, una resolución que estableció la necesidad de realizar acciones tendientes a que la información sobre las reacciones adversas pudiera conocerse rápidamente (2); cuatro años más tarde, la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para dar inicio a un sistema internacional de vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos (3), creándose en 1968 el Programa Internacional de Monitorización de reacciones adversas, que, diez años después, se radicó en Suecia, en el actual **Uppsala Monitoring Centre** (1). En los años 70, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió los primeros documentos indicando que se debía crear sistemas para recolectar información sobre los efectos adversos de los medicamentos en los distintos países (4), lo que a la larga originó la incorporación creciente de nuevos miembros al programa, del que Chile fue reconocido como integrante el año 1996 (1).

Paralelamente y de forma paulatina, la farmacovigilancia fue convirtiéndose, también, en un área de interés académico, profesional y regulatorio. Así, por ejemplo, la creación de las sociedades Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) en 1984 y Europea de Farmacovigilancia (ESOP - más tarde ISOP, Sociedad Internacional) en 1992, marcaron formalmente la introducción de la farmacovigilancia en el mundo académico y científico. Por otra parte, dos aspectos han determinado que, hoy por hoy, la farmacovigilancia sea considerada una de las actividades esenciales que deben desempeñar las agencias regulatorias de medicamentos: la recomendación vigente por parte de la OMS de que los centros nacionales de farmacovigilancia estén relacionados estrechamente a las agencias reguladoras de medicamentos (3) y el enfoque adoptado por el

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), el cual, en estrecha colaboración con la OMS, ha proporcionado un foro para los responsables políticos, los fabricantes de medicamentos, los funcionarios gubernamentales y los académicos, con el fin de emitir recomendaciones acerca de la comunicación de la información de seguridad entre los reguladores y la industria farmacéutica. La adopción de muchas recomendaciones del CIOMS por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en la década de 1990 ha tenido, hasta hoy, un impacto destacado en la regulación internacional de medicamentos (2).

En Chile, el marco legal vigente define una **Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)** como una "reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el ser humano" (5); esta definición recoge la esencia de la entregada por la OMS, la que, además del enunciado anterior, especifica que aquella puede darse cuando el medicamento se usa con fines ya sea de prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de alguna función fisiológica (2).

Las RAM constituyen un problema de salud pública, puesto que son causa de morbilidad y mortalidad y de aumento de los costos de la atención de salud, lo cual está ya bastante documentado (4,6). Las RAM pueden ser causa de hospitalizaciones, cirugías y pérdida de productividad y en algunos países estas consecuencias superan al costo de los medicamentos (4). En un estudio español citado por Ruiz, 5% de los pacientes ingresados por RAM fallecieron (4). De especial interés son las RAM serias, definidas como "cualquier reacción adversa que sea mortal o que pueda poner en peligro la vida o que implique incapacidad o invalidez grave o que tenga por consecuencia la hospitalización o prolongación de la misma", dado que su potencial impacto sobre el paciente individual o sobre el sistema sanitario, es mayor, y así también las inesperadas, definidas como cualquier "reacción adversa que no se menciona en la monografía del producto, folletos de información al paciente y al profesional que prescribe, autorizados en el respectivo registro sanitario", puesto que por ello no son incorporadas en la toma de decisiones respecto del abordaje terapéutico de los pacientes (5).

Por su parte, se ha definido "farmacovigilancia" como el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos (2). Un objetivo básico de la farmacovigilancia es la detección precoz de hipótesis o señales con respecto a posi-

**bles reacciones adversas.** La farmacovigilancia persigue primordialmente identificar nuevas RAM serias en forma precoz, de forma de evitar nuevos desastres similares al de la talidomida. También busca detectar interacciones previamente desconocidas a causa de la falta de información acerca del uso conjunto con otros medicamentos, no caracterizadas en la fase de pre comercialización, así como identificar y evaluar factores de riesgo para el desarrollo de determinadas reacciones adversas, todo lo cual puede contribuir a un uso racional y seguro de los medicamentos (1). Una señal se define como información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o incompletamente documentada (3).

Sus objetivos finales como disciplina son el uso racional y seguro de los medicamentos, la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados y la educación y la información a los pacientes. Para ello, se plantean objetivos inmediatos que son:

- Detectar tempranamente reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta el momento.
- Detectar aumentos de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- Identificar factores de riesgo y los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimar los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difundir la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos (3).

Como objetivos específicos, la OMS ha propuesto los siguientes (2):

- Mejorar la atención y seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos y toda intervención médica y paramédica.
- Mejorar la salud y la seguridad pública en relación con el uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación del beneficio, daño, eficacia y riesgos de los medicamentos, fomentando su uso seguro, racional y más eficaz (incluyendo costo-efectividad).
- Promover la comprensión, la educación y la formación clínica en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público.

**Los objetivos que se ha planteado el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile van en la línea de los planteamientos previos y son los siguientes:**

- Conocer la realidad de las RAM en la población chilena.
- Detectar aumentos en la frecuencia de ciertos efectos adversos.
- Identificar y evaluar los factores de riesgo que deter-

**minan su aparición.**

**- Alertar sobre situaciones de riesgo.**

**- Prevenir que los pacientes sean afectados innecesariamente por fármacos potencialmente riesgosos.**

**- Como consecuencia, promover el uso racional y seguro de los medicamentos (7,8).**

## EL PROGRAMA INTERNACIONAL DE VIGILANCIA DE LOS MEDICAMENTOS.

El **Uppsala Monitoring Centre (UMC)** es una fundación independiente y un centro de servicio internacional e investigación científica, que gestiona aspectos relacionados a la red de trabajo conformada por los países miembros del Programa Internacional de Vigilancia de los medicamentos, los que a mayo de 2016 son 127, y cuenta además con otros 29 países asociados; a este respecto, sigue los lineamientos que le entregan las oficinas centrales de la OMS, situadas en la ciudad de Ginebra, en Suiza (9).

La función principal del UMC es gestionar la base de datos internacional de los informes de sospechas de RAM recibidos desde los centros nacionales (2). Reunir los reportes internacionales de RAM en una base de datos central, sirve a la importante función de contribuir con la labor de las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos, mejorar el perfil de seguridad de los medicamentos y ayudar a evitar nuevos desastres como el de la talidomida (2). A diciembre de 2015, esta base de datos contenía sobre 13 millones de casos individuales (2).

El UMC ha establecido la normalización de los reportes provenientes de todos los centros nacionales y ha facilitado la comunicación entre países para promover la rápida identificación de señales (2). En 1998 fue creado un sofisticado programa bayesiano en **Red Neuronal de Propagación de Confianza (BCPNN)** que automatiza parcialmente el sistema de detección de señales y es capaz de proporcionar señales de alerta en forma más precoz que los métodos usados previamente (2). La eficacia de este sistema es dependiente del tamaño de la base de datos, de la calidad de los reportes recibidos, de lo actualizados que sean dichos reportes y de que exista una cultura de notificación activa y confiable dentro de los países participantes; un panel internacional de expertos clínicos determina la validez y la importancia clínica de las señales generadas (2). La calidad de los reportes es un aspecto esencial para el buen funcionamiento del sistema de vigilancia desarrollado por el UMC; la consecuencia de que los datos proporcionados por los centros nacionales sea deficiente es el riesgo de adoptar conclusiones

erróneas o tardías sobre alguna señal, lo que, a su vez, puede conducir a que los pacientes sufran daños innecesarios a consecuencia de algún aspecto que debió haber sido considerado y no lo fue, por no haber sido detectado o comunicado apropiadamente, siendo que se tenía capacidad para ello (9). Los sistemas de farmacovigilancia basados en el reporte, ya sea voluntario u obligatorio, de sospechas de RAM, solo son útiles para alertar sobre efectos infrecuentes cuando los reportes tienen toda la información necesaria para realizar un análisis de causalidad adecuado (4).

El UMC aborda también el desafío de desarrollar nuevas terminologías; la transmisión efectiva de la información ha requerido del desarrollo de terminologías dentro del programa de la OMS destinadas a la codificación de las reacciones adversas y los medicamentos, las que han debido ser adoptadas por Centros Nacionales, fabricantes y reguladores de medicamentos (2). En los últimos años, la terminología para Reacciones Adversas conocida como MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Reguladoras de Medicamentos) ha ido reemplazando la de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART) en los países desarrollados (1). Sin embargo, WHO-ART sigue siendo el pilar de la comunicación de reacciones adversas en la mayoría de los países en desarrollo, entre ellos, Chile (2). El UMC hace también una importante labor como centro de entrenamiento para especialistas en farmacovigilancia (2).

## MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA Y EL IMPACTO REGULATORIO

Las señales prematuras pueden ser demasiado inciertas como para sustentar conclusiones firmes y justificar acciones reguladoras, por lo que puede necesitarse estudios adicionales. Muy a menudo, los problemas de seguridad pueden abordarse mediante modificaciones en la información autorizada del producto (inclusión de nuevos efectos adversos, advertencias, o cambios en las indicaciones terapéuticas), pero en algunas ocasiones pueden ser necesarias medidas más restrictivas, llegando incluso al retiro de la autorización de comercialización (3).

Los sistemas nacionales de farmacovigilancia se basan en el reporte, que en algunos países es voluntario y, en otros, obligatorio, de sospechas de RAM a los centros nacionales (4). Por una parte, un centro de farmacovigilancia tiene la tarea de promover la utilización de los datos recogidos por los profesionales sanitarios y, por otra, asegurar que los datos heterogéneos y en gran parte sin confirmar, se utilicen de una forma cuidadosa y científicamente (y socialmente) responsable (3). De acuerdo a las recomen-

daciones de la OMS, “es vital que un sistema de farmacovigilancia esté apoyado por el organismo regulador” (3).

El reporte espontáneo es reconocido por OMS como el método primario de farmacovigilancia y es, todavía, la principal fuente de información en farmacovigilancia (3). Si bien la notificación espontánea sigue siendo la piedra angular de la farmacovigilancia en el entorno regulatorio y es indispensable para la detección de señales, la necesidad de una vigilancia más activa se ve cada vez más clara (2). El sistema de notificación espontánea tiene un potencial limitado para determinar la frecuencia exacta de las reacciones adversas (3). Sin información sobre la utilización y extensión del consumo de los medicamentos, los informes espontáneos no permiten determinar la frecuencia de una RAM atribuible a un producto, o su seguridad en relación a un comparador (2).

Habitualmente, las notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas pueden estar influidas por diferentes tipos de sesgos. La interpretación de los datos de farmacovigilancia puede ser difícil. A menudo, las señales son insuficientes y requieren estudios adicionales para confirmarlas o refutarlas (comprobación de hipótesis) y para la evaluación de la frecuencia de la reacción, por ejemplo, como sucede cuando es necesario tomar una decisión reguladora sobre los medicamentos (3).

La **Notificación Espontánea** es especialmente útil en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas. Lo es también en la detección de reacciones adversas que sean específicas o que sucedan con una relación temporal sugerente con el uso del medicamento (por ejemplo, shock anafiláctico), pero puede ser menos efectiva en el estudio de otros tipos de reacciones adversas (por ejemplo, desarrollo de cáncer) (3). Para reacciones adversas menos raras, puede utilizarse otros métodos, por ejemplo, ensayos clínicos o estudios de cohortes (3). Adicionalmente a la notificación espontánea, existen otros métodos que pueden proporcionar datos relevantes para la farmacovigilancia, como por ejemplo: **Prescription Event Monitoring** (PEM, Vigilancia de eventos ligados a la prescripción), **Case-Control Surveillance** (Vigilancia Caso-Control) y conexión de registros (*record linkage*) entre diferentes bases de datos (3). Por último, los datos de consumo o utilización de medicamentos son importantes para la evaluación de la seguridad (3). Se requiere utilizar métodos epidemiológicos sistemáticos y robustos que tengan en cuenta las limitaciones de la notificación espontánea para abordar estas importantes cuestiones de seguridad y se recomienda incorporarlos en los programas de vigilancia post-comercialización (2).

## HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN CHILE

Previamente a la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia, la preocupación por las RAM en Chile se manifestó ya desde 1972 con una publicación de los doctores Naranjo y Mardones sobre conceptos y métodos de farmacovigilancia (4). A partir de ese momento, hubo una actividad constante en el ámbito académico que mantuvo el interés de algunos profesionales y logró generar publicaciones científicas que llevaron a establecer, por ejemplo, que las RAM en Chile eran más frecuentes en los pacientes con hospitalización más prolongada, en los que recibían muchos medicamentos, en los de sexo femenino y en los que padecían de cirrosis hepática o insuficiencia renal o cardíaca, entre otros aspectos (4).

Desde que el ISP instituyó en 1994 el **Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF)**, acrónimo que, aunque ya no es oficial, sigue identificando al servicio en algunos ámbitos), instauró como método de farmacovigilancia el reporte voluntario de sospechas de RAM a través de un formulario destinado a registrar la información necesaria para conocer tratamientos, evolución y secuelas, y de esta forma poder evaluar la causalidad, gravedad y sistema afectado (4). El formulario se enviaba por correo con franqueo pre-pagado y fue ampliamente distribuido entre los profesionales de la salud de clínicas y hospitales que asistieron a jornadas de capacitación. Se constituyó un Comité de Farmacovigilancia responsable de analizar la causalidad de los efectos adversos reportados, se gestionó la integración al Programa Internacional de Vigilancia de los Medicamentos de OMS, lo cual se consiguió en muy breve plazo y, a partir del año 1996, el CENIMEF realizó varios talleres y dos cursos latinoamericanos auspiciados por la OMS para capacitar a profesionales de centros asistenciales y de la industria farmacéutica (4).

El Programa Nacional de Farmacovigilancia se inició como proyecto piloto en 1995 y se extendió a regiones en 1998, presentando un lento, pero sostenido aumento en el número de reportes (1) hasta el año 2011, en que entró en vigencia el **Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano**, más conocido como **Decreto Supremo N°3 (DS N°3)**, el cual dio cabida por primera vez a una normativa con rango de ley a disposiciones relacionadas con la farmacovigilancia (5). En años recientes, el sistema de farmacovigilancia se ha consolidado, y el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha continuado con la difusión de contenidos y con la capacitación permanente de los profesionales de la salud de distintos ámbitos. Desde 2011 hasta ahora, se desarrolló e imple-

mentó la normativa que regula la actividad en Chile, a partir de la inclusión de la farmacovigilancia en el **DS N°3** y de la aprobación de la respectiva **Norma Técnica (N°140)** por parte del Ministerio de Salud. Además, se creó el Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas, lo que permitió así contar con un segundo Comité de expertos (7).

El método de farmacovigilancia utilizado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia es la notificación espontánea, la que consiste en comunicar al ISP, por parte de un profesional de la salud o de otra entidad, las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que éste toma conocimiento, incluidos la dependencia, el abuso, el mal uso y la falta de eficacia, en un formulario expresamente creado para tal fin (7). Actualmente, el ISP dispone de un **sistema de notificación en línea (conocido como Red-RAM)** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, destinado a facilitar el proceso de notificación a los profesionales de la salud que se desempeñan en instituciones y, a la vez, constituir un sistema de registro local de las reacciones adversas notificadas, con lo que se busca favorecer la gestión local de las notificaciones y la comunicación con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (7). Este sistema es una aplicación electrónica a la que pueden acceder los establecimientos que, de acuerdo a la normativa vigente, deben notificar las sospechas de RAM al Programa Nacional de Farmacovigilancia, es decir, establecimientos asistenciales (incluyendo las farmacias comunitarias, que, a partir de la modificación al Código Sanitario de febrero de 2014, pasaron a ser consideradas centros de salud) y Titulares de Registros Sanitarios (TRS) (7).

## MARCO NORMATIVO DE LA FARMACOVIGILANCIA EN CHILE

El marco normativo de la farmacovigilancia en Chile está dado principalmente por el DS N°3, el cual establece que la vigilancia de la seguridad de las especialidades farmacéuticas estará a cargo del Instituto de Salud Pública y que los profesionales de la salud, los establecimientos asistenciales y los TRS tienen la obligación de comunicar al ISP todas las sospechas de RAM de las que tomen conocimiento. Además, los TRS deben mantener un sistema de farmacovigilancia que, en definitiva, sea capaz de gestionar eficazmente la información sobre seguridad y dar cuenta de un balance beneficio-riesgo positivo para todos sus productos (5). Se dispone, además, de una Norma Técnica aprobada mediante resolución ministerial el año 2012, que describe más extensamente las disposiciones contenidas en el DS N°3 y que introduce, como elementos más relevantes, la posibilidad de priorizar las notificaciones de sospechas de

RAM, la posibilidad de delegar funciones en profesionales a cargo de las actividades de farmacovigilancia, tanto a nivel de industria farmacéutica como en los establecimientos asistenciales y el uso de dos herramientas de comunicación de información de seguridad entre los TRS y la autoridad regulatoria, denominados **Informes Periódicos de Seguridad y Planes de Manejo de Riesgos** (10).

Tanto el DS N°3 como la Norma Técnica N°140 han sido de gran importancia para introducir dinamismo al ejercicio de la farmacovigilancia en Chile. A estos dos cuerpos normativos se les ha sumado posteriormente modificaciones al Código Sanitario que atribuyen responsabilidades respecto de la farmacovigilancia a los Directores Técnicos de las farmacias y a todos los involucrados en ensayos clínicos que usen medicamentos (11), disposiciones específicas en la Norma Técnica que regula el registro de los productos biotecnológicos (Norma Técnica N°170), y algunas resoluciones destinadas a especificar aspectos relevantes para el correcto desempeño de las actividades contempladas en el marco normativo. Todos ellos, en conjunto, conforman el marco normativo y legal de la farmacovigilancia en Chile, y pueden consultarse en la página web del Instituto de Salud Pública (12).

#### AVANCES RECIENTES EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA A NIVEL NACIONAL: EL ÁMBITO CLÍNICO

En muchas instituciones médicas, particularmente en países desarrollados, la vigilancia de RAM es reconocida como una actividad esencial de garantía de calidad (2). El control de la seguridad de los medicamentos de uso común debe ser una parte integral de la práctica clínica (2). La monitorización de la seguridad de los medicamentos es un elemento esencial para el uso eficaz de los medicamentos y para la atención médica de alta calidad (2). La farmacovigilancia es una disciplina clínica en su propio derecho, que contribuye a una ética de seguridad y sirve como un indicador de los estándares de atención clínica practicadas dentro de un país (2). Los profesionales de la salud están en condiciones de hacer buen uso de las experiencias positivas y negativas de sus pacientes en tratamiento para contribuir a la ciencia médica y para una mejor comprensión de la enfermedad y de los medicamentos (2).

Una importante herramienta para facilitar la gestión de la farmacovigilancia en los centros asistenciales ha sido la introducción del sistema de notificación en línea *Red-RAM*, el cual permite tanto facilitar el proceso de notificación por parte de los profesionales de la salud de los centros asistenciales y estandarizar la información obtenida de los formularios, como la posterior gestión

de la información recibida dentro de las mismas instituciones y, además, servir de sistema de registro de las notificaciones enviadas por los centros asistenciales. Durante el año 2014 se inició la fase de implementación de este sistema de notificación en línea en toda la red de centros asistenciales, alcanzando en abril de 2015 un total de 170 centros tanto públicos como privados con acceso al sistema, número que posteriormente se ha seguido incrementando (13).

#### LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Los Titulares de Registros Sanitarios (TRS) son actores de una enorme relevancia en el sistema nacional de farmacovigilancia, puesto que, de acuerdo tanto al marco normativo vigente como a recomendaciones de la OMS, ellos, es decir, la industria farmacéutica, son los responsables finales de la seguridad y eficacia de sus productos (2,5,13). Para resguardar la seguridad de sus medicamentos, cada laboratorio debe implementar y mantener un sistema de farmacovigilancia que le permita recibir, registrar y gestionar la información sobre las presuntas RAM. Adicionalmente, las industrias farmacéuticas pueden tener métodos adicionales al reporte espontáneo para estudiar la seguridad de sus productos y, en forma similar a otros países, la autoridad sanitaria puede solicitarles estudios adicionales de seguridad o estrategias de mitigación de riesgos (4,5,13). Numerosos laboratorios han desarrollado sistemas de control innovadores y eficientes que, a nivel internacional, han contribuido a la detección de nuevas señales de seguridad y el número de especialistas en farmacovigilancia empleados por la industria farmacéutica es cada vez mayor (2). En nuestro país, esto se ha replicado a escala local, en respuesta a los altos estándares normativos que se han establecido a nivel tanto nacional como internacional y a la exigencia creciente de seguimiento posterior a la aprobación establecida por las autoridades nacionales en la reglamentación farmacéutica (2). Para resguardar la seguridad de sus medicamentos, cada laboratorio debe implementar y mantener un sistema de farmacovigilancia que le permita recibir, registrar y tratar en un archivo único la información sobre sospechas de RAM relacionadas con sus productos (7).

El marco legal dicta también que los TRS deben elaborar, y enviar al ISP, **Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR)** de los medicamentos que la Agencia determine; realizar continuamente una evaluación beneficio-riesgo de todos sus productos; y comunicar oportunamente al ISP los cambios en el perfil de seguridad de sus medicamentos registrados (10). Los IPS son documentos preparados por el TRS, cuya finalidad



es actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tomado conocimiento en el periodo de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento (7,13). Los PMR son también, a su vez, documentos preparados por el TRS, cuya finalidad es especificar los riesgos relevantes de un medicamento y establecer un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias, a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos (7,13). Se han elaborado, aprobado y puesto a disposición de los TRS, instructivos de Farmacovigilancia para la elaboración de los IPS y PMR, que tienen como finalidad proporcionar una herramienta práctica que facilite la elaboración de estos documentos, orientando de manera clara a los TRS acerca de la información que aquellos deben contener y el formato que deberá usarse para su envío al ISP (7).

Es importante destacar que los TRS son sujetos de fiscalización por parte de la autoridad regulatoria en materia del cumplimiento de sus obligaciones en farmacovigilancia. Recientemente se publicó una resolución exenta que aprueba el listado de aspectos a ser fiscalizados en los TRS en esta materia (15).

### FARMACOVIGILANCIA EN VACUNAS

Un énfasis particular en las actividades de farmacovigilancia en Chile ha sido el tema de las vacunas. Las vacunas, como intervención sanitaria, son una de las intervenciones más potentes y eficaces, previenen enfermedades discapacitantes, salvan y han salvado vidas a nivel nacional y mundial; de hecho, después del agua potable, se considera la segunda medida más eficiente en la historia de la salud pública. No obstante, como cualquier terapia, no están exentas de presentar riesgos y estos deben monitorizarse continuamente. Es por ello que se requiere de la farmacovigilancia de las vacunas para la permanente evaluación de su perfil de seguridad a través de una monitorización de los **eventos supuestamente atribuidos a vacunas e inmunización (ESAVI)** de las vacunas que se administran en el país. Para orientar el trabajo en este ámbito, se ha elaborado una **Guía de Vacunación Segura**, emanada desde el Ministerio de Salud (MINSAL), la cual es fruto de un trabajo colaborativo entre el ISP y el MINSAL; esta Guía describe el sistema de notificación, evaluación e investigación de los ESAVI, definiendo los roles, funciones y actividades de la farmacovigilancia de vacunas en Chile y se encuentra disponible en las páginas web de ambas instituciones (7). El reporte de los ESAVI se hace a través de sus propios formularios aprobados por resolución (13).

### INVESTIGACIÓN EN FARMACOVIGILANCIA

Las experiencias chilenas en torno a llevar adelante iniciativas de investigación en materia de farmacovigilancia han sido limitadas y están escasamente documentadas. Entre ellas, se puede mencionar un estudio de la Clínica Alemana de Santiago que relacionó un mayor número de fármacos en pacientes de UCI pediátrica y hospitalizaciones más prolongadas con un mayor número de interacciones farmacológicas (14); dos estudios realizados en conjunto por la Universidad Austral y el Hospital Clínico Regional de Valdivia, uno de ellos describiendo las reacciones adversas experimentadas por pacientes pediátricos que recibieron L-asparaginasa (15) y otro, que involucró además a la Clínica Alemana de esa ciudad, comparando los resultados de causalidad evaluados por dos diferentes herramientas de evaluación (16); un estudio desarrollado en el Hospital San Juan de Dios de Santiago, en el que se describió un alto porcentaje de pacientes recibiendo TARV que experimentaron RAM (75%) durante los primeros meses de terapia, con un 31,8% de ellos requiriendo un cambio de esquema (17); y un estudio del Hospital del Salvador con la colaboración de la Pontificia Universidad Católica de Chile, que, a través de un estudio de cohorte realizado en pacientes del servicio de Medicina, mostró que la implementación de un sistema de farmacovigilancia activa realizada por un farmacéutico aumenta la detección de RAM en alrededor de 20 veces, lo cual además pone en evidencia una subnotificación cercana al 95% (6). A lo anterior, se puede sumar las publicaciones realizadas en el contexto del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile que perduró desde 1972 a 1986 y del cual dio cuenta una publicación previa de la autora Inés Ruiz ya citado en este artículo (4).

### OTRAS CONSIDERACIONES DE INTERÉS

Algunos creen firmemente que la participación directa del paciente en la presentación de los problemas relacionados con las drogas puede incrementar la eficiencia del sistema de farmacovigilancia y compensar algunas de las deficiencias de los sistemas basados en informes de sólo profesionales de la salud (2). Hay estudios que indican que los sistemas para el registro de las preocupaciones del paciente podrían identificar nuevas señales de seguridad de los medicamentos, antes de lo que lo hacen los sistemas de notificación que convocan solo profesionales (2). En este sentido, se debe puntualizar que el actual marco normativo de la farmacovigilancia en Chile no contempla el mecanismo de la notificación por pacientes, y que la participación de los mismos, la cual está genéricamente convocada a través de la norma Técnica N°140, se entiende a través de la comunicación a un profesional de la situación que le aqueja, de forma que este pueda

evaluar la pertinencia de la notificación del caso al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Una interesante forma de difusión de información de interés en materia de farmacovigilancia han sido los **Boletines de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública**. Estos boletines están destinados a todos los profesionales del área de salud, en especial a todos quienes contribuyen al programa nacional de farmacovigilancia con sus constantes notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI, y a la población en general. En ellos se tratan tópicos como estadísticas nacionales de sospechas de RAM, farmacovigilancia en temas o programas específicos, notas informativas, notas y alertas internacionales, y análisis de casos clínicos de interés (7). Recientemente se sumó también la edición y publicación de un **Boletín de Farmacovigilancia en Vacunas**. Ambos boletines son de libre acceso a través de la página web del ISP (7).

## CONCLUSIONES

La farmacovigilancia persigue identificar RAM con prioridad en las serias e inesperadas, con el fin de contribuir al uso racional de medicamentos.

El sistema nacional de farmacovigilancia en Chile se basa en el método del reporte espontáneo y cuenta con un marco normativo que convoca a profesionales de la salud, establecimientos asistenciales y titulares de registros sanitarios.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile se encuentra inserto en la entidad regulatoria de medicamentos, el Instituto de Salud Pública y ha puesto a disposición de los notificadores herramientas que buscan extender y facilitar la participación en términos de reporte, cumplimiento de las obligaciones y acceso a la información de seguridad de medicamentos.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev chil infectol* [Internet]. 2002 [citado 2016 Jun 19]; 19 (Suppl 1): S42-S45. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182002019100008&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100008&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100008>.
- World Health Organization. *The Importance of Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Sweden, 2002. ISBN 92 4 159015 7.*
- World Health Organization. *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Uppsala, Sweden, 2001. ISBN 91-631-1561-1.*
- Ruiz I. Farmacovigilancia y su realidad en Chile. *Rev Farmacol Chile* 2011; 4 (1): 6-10.
- Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. *Aprueba reglamento del Sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano. Santiago : Biblioteca del Congreso nacional de Chile, 2010.*
- Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. *Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un fármaco en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. Rev. méd. Chile* [Internet]. 2014 Ago [citado 2016 Jun 19]; 142 (8): 998-1005. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000800007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800007>.
- Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: Farmacovigilancia [citado 2016 Feb 27] Disponible en: [http://www.ispch.cl/anamed\\_/farmacovigilancia\\_1](http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia_1).
- Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: Boletín de Farmacovigilancia N°1 [citado 2016 Feb 27] Disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinFV\\_N1-2013-Diciembre.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinFV_N1-2013-Diciembre.pdf).
- The Uppsala Monitoring Centre [Página principal en internet] Uppsala: WHO Programme Members [citado 2016 Jun 19] Disponible en <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>.
- Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. *Norma Técnica N°140, sobre sistema nacional de farmacovigilancia de los productos farmacéuticos de uso humano. Aprobado por Resolución Exenta N°381 de 20 de Junio de 2012. Santiago : Ministerio de Salud, 2012.*
- Ministerio de Salud. *Código Sanitario. Santiago : Biblioteca del congreso Nacional de Chile, Actualizado 2016.*
- Instituto de Salud Pública [Página principal en internet]



- Santiago: Marco Legislativo [citado 2016 Feb 27] Disponible en: <http://www.ispch.cl/anamed/regulaciones>.
13. Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: Boletín de Farmacovigilancia N°5 [citado 2016 Feb 27] Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinFV05-04062015B.pdf>.
  14. Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: Boletín de Farmacovigilancia N°5 [citado 2016 Feb 27] Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinFV02-17042014A.pdf>.
  15. Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: Boletín de Farmacovigilancia N°1 [citado 2016 Feb 27] Resolución exenta N°4854/2015 "Aprueba lista de chequeo para inspecciones en farmacovigilancia a titulares de registros sanitarios". Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2016/02/Resolucion%20Exenta%204854.pdf>.
  16. Santibáñez C, Roque J, Morales M, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2014 Oct [citado 2016 Jun 19]; 85 (5): 546-553. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062014000500004&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000500004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000500004>.
  17. Kyonen M, Folatre I, Zolezzi P, Badilla V, Marín F. Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2006 Dic [citado 2016 Jun 19]; 134 (12): 1530-1534. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872006001200006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006001200006&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006001200006>.
  18. Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM): 2003-2009. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2015 Jul [citado 2016 Jun 19]; 143( 7 ): 880-886. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872015000700009&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000700009&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000700009>.
  19. Bernal F, Vásquez P, Giadalah C, Rodríguez L, Villagrán A. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2013 Oct [citado 2016 Jun 19]; 30( 5 ): 507-512. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182013000500007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000500007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000500007>.