



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA



# ELEMENTOS BÁSICOS DE FARMACOVIGILANCIA

---

Centroamérica y Caribe

---

Autor: Dra. Tatiana Calderón Díaz

Co-autores: Dra. Victoria Hall Ramírez / Dra. Karen Brealey Gómez

“Los esfuerzos que un individuo realice para mejorar su país, su entorno y su realidad son valiosos y aunque parezcan pequeños aportan a una causa. La implementación de la Farmacovigilancia en la región de Centroamérica y el Caribe es una necesidad. Estoy convencida de que iniciativas como la que llevó al desarrollo de este documento contribuyen al progreso y son una forma de incentivar la vigilancia sobre los medicamentos que llegan a nuestra población con el propósito de garantizar seguridad para los pacientes, lo cual es un fin para cualquier profesional de la salud en el ejercicio responsable de su profesión.”

*Dra. Tatiana Calderón (autor)*

615.1  
C1273e

Calderón Díaz, Tatiana María  
Elementos Básicos de Farmacovigilancia : Centroamérica y el Caribe / Calderón Díaz, Tatiana María; Hall Ramírez, Victoria; Brealey Gómez, Karen -- 1a. ed. -- San José, C.R.: Calderón Díaz, Tatiana María, 2016  
52 p.; 28x21.5 cm.

ISBN 978-9968-49-029-0

1. Farmacovigilancia. 2. Salud Pública. 3. Legislación. I. Calderón Díaz, Tatiana María. II. Título.

## CONTENIDOS

	<b>Prólogo</b>	<b>5</b>
	<b>Capítulo 1: ¿Qué es Farmacovigilancia?</b>	<b>7</b>
	<b>Capítulo 2: Reseña Histórica de la Farmacovigilancia</b>	<b>9</b>
<b>Capítulo 3: Legislaciones sobre Farmacovigilancia de Centroamérica y el Caribe</b>		<b>13</b>
	República de Guatemala	13
	República de El Salvador	15
	República de Honduras	15
	República de Nicaragua	16
	República de Costa Rica	17
	República de Panamá	18
	República Dominicana	20
	República de Cuba	20
	Jamaica	22
	República de Trinidad y Tobago	23
	Situación de la Región	23
<b>Capítulo 4: Sospechas de Reacciones Adversas y la importancia de contar con un sistema de notificación</b>		<b>27</b>
<b>Capítulo 5: Informes Periódicos de Seguridad, su utilidad e importancia</b>		<b>31</b>
<b>Capítulo 6: Detección de Señales</b>		<b>33</b>
<b>Capítulo 7: Planes de Manejo de Riesgo</b>		<b>37</b>
<b>Capítulo 8: Retos y Responsabilidades de la Industria Farmacéutica y las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia</b>		<b>41</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>46</b>

## PRÓLOGO

Este proyecto nace como parte del sueño de una visionaria estudiante universitaria y viene a fusionarse con nuestro propósito desde el Departamento Médico de Roche Centroamérica y el Caribe de transformar la práctica clínica en beneficio de los pacientes.

Es un ejemplo de cómo a través de una alianza entre la Academia y la Industria Farmacéutica se suma esfuerzos bajo el objetivo común de contribuir con la seguridad de los pacientes.

Espero que este material pueda educar a miles de profesionales de salud y se convierta en un documento de consulta para todos aquellos que de una manera u otra a través de la implementación de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia tengan la oportunidad de contribuir con el sistema de salud.

*Dr. Daniel Álvarez*

*Director Médico*

*Roche Centroamérica y el Caribe*

La Farmacovigilancia se ha desarrollado con el fin de mejorar la atención y seguridad de los pacientes en relación con el uso de los medicamentos, siendo así un tema, donde tanto la autoridad reguladora, como la industria farmacéutica y los profesionales en salud tienen responsabilidades que cumplir.

La Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica formadora de profesionales farmacéuticos por casi 120 años, comprometida con la mejora de la salud pública de nuestra población a través de la docencia, la

investigación y la acción social, ha propiciado la publicación conjunta de este material educativo que nació como parte de un trabajo realizado por una de nuestras estudiantes en su Práctica Dirigida de Graduación y se convirtió, gracias a la alianza academia – industria, en este documento que tiene como fin último colaborar con la construcción de sistemas de Farmacovigilancia cada vez más robustos.

Espero que la información contenida en este documento pueda estar al alcance de muchos profesionales sanitarios, así como de las instituciones formadoras

de los mismos, como insumo para la formación y capacitación en el tema de Farmacovigilancia, su importancia para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos y su impacto en la salud de nuestra población.”

*Dra. Lidiette Fonseca G.*

*Decana*

*Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica*



# CAPÍTULO 1

## ¿Qué es Farmacovigilancia?

*La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión, y la prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado a los medicamentos”.*

La OMS estableció en Suecia su Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional, en respuesta a la catástrofe asociada a la talidomida detectada en 1961. Junto con el Centro Internacional de Farmacovigilancia Colaborador de la OMS, el Uppsala Monitoring Center (UMC), la OMS promueve actividades de Farmacovigilancia a nivel de los diferentes países. A finales del año 2015, 123 países se contabilizaban como miembros y 28 más como asociados, estos países forman parte del Programa de Farmacovigilancia de la OMS.<sup>1,2</sup>

Los objetivos de la Farmacovigilancia son mejorar la atención y seguridad de los pacientes en relación con el uso de los medicamentos, así como apoyar los programas de salud pública, al proporcionar información fiable y equilibrada para la evaluación efectiva del perfil riesgo-beneficio de los medicamentos.<sup>1</sup>

**MEJORAR**  
la atención y  
seguridad de los pacientes

**OBJETIVOS DE  
FARMACOVIGILANCIA**



**APOYAR**  
los programas de salud  
pública y evaluar el perfil  
riesgo-beneficio de los  
productos

Fig. 1 Objetivos de la Farmacovigilancia

En la actualidad el alcance que está teniendo la monitorización de la seguridad de los productos farmacéuticos es expansivo y cada vez más complejo, debido a que la seguridad de un medicamento se relaciona no sólo con sus propiedades farmacológicas, sino también con la forma en que se utiliza en la práctica real, con la integridad del producto durante toda la cadena de suministro y la calidad del mismo. Si bien los errores de medicación y preocupaciones sobre la calidad del producto siempre han sido importantes aspectos a tomar en cuenta de la Farmacovigilancia, su integración en los sistemas de Farmacovigilancia ha aumentado en los últimos años.<sup>3</sup>

La naturaleza de los sistemas de Farmacovigilancia varía alrededor del mundo. En muchos países, los centros regionales de Farmacovigilancia, basan su trabajo en los hospitales o universidades, donde se recopilan y analizan los informes de reacciones adversas a medicamentos y se remiten estos informes a los centros nacionales de Farmacovigilancia. Los fabricantes farmacéuticos en general deben cumplir con los requisitos de información dentro de estos sistemas. En sistemas nacientes y emergentes de Farmacovigilancia, los papeles relativos de los hospitales, las universidades, los organismos reguladores y la industria pueden diferir de los sistemas más desarrollados. En los países con sistemas regulatorios altamente desarrollados, la industria farmacéutica desempeña un papel importante en la Farmacovigilancia.<sup>3,4</sup>

El propósito del presente documento es dar a conocer de forma breve, las aplicaciones generadas a partir de la vigilancia de los medicamentos y enfatizar el papel que la Industria farmacéutica debe cumplir en tales actividades, en el marco de las Buenas Prácticas en materia de Farmacovigilancia. Tal como lo sugieren los diferentes organismos implicados en el campo a través de diversos documentos como las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, un sistema de Farmacovigilancia siempre se fortalece con la alianza entre los laboratorios farmacéuticos, las instituciones académicas y las autoridades reguladoras, de forma que se promueve el desarrollo de la Farmacovigilancia.<sup>4</sup>

Esta obra ha sido desarrollada de manera conjunta entre la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica y Roche Servicios S.A. entidad afiliada a la multinacional F. Hoffmann La Roche Ltd de Suiza y encargada de sus operaciones en Centroamérica y Caribe. El fin de crear un documento de esta índole es dar a conocer y fomentar, las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Este material tiene como propósito ser una fuente educativa en este tema, ya que la seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan es en la actualidad un tema de vital importancia.



## CAPÍTULO 2

### Reseña Histórica sobre Farmacovigilancia

*La idea de crear un registro sobre las reacciones adversas experimentadas por los pacientes al hacer uso de un medicamento y a partir de ésta información, alertar a los profesionales de salud y a la población sobre el riesgo asociado al uso de este medicamento, no fue algo que surgió repentinamente.*

Esta idea se convirtió en una necesidad y se desarrolló a raíz de los diferentes incidentes registrados en el tiempo; en los que algunos fármacos protagonizaron historias que afectaron la salud y tomaron la vida de muchos pacientes.

Los acontecimientos que se presume fueron antecedentes a la consolidación de la Farmacovigilancia como disciplina se registran desde el siglo XIX. En 1864 se documentaron 109 muertes súbitas asociadas al uso del cloroformo como anestesia general en procedimientos quirúrgicos; a raíz de este hecho, la revista científica de "The Lancet", creó una comisión que invitó a los médicos en Gran Bretaña, a reportar todas las muertes que se relacionaran con anestesia. Posteriormente los hallazgos del proceso fueron publicados en dicha revista durante el año de 1893. Este hecho instauró lo que se puede considerar como el predecesor de un sistema de reporte espontáneo para sospechas de reacciones adversas.<sup>5,6</sup>

Posteriormente en el año 1906 en Estados Unidos se dio la aprobación y creación de la Federación Nacional de Drogas y Alimentos (predecesora de la actual FDA); con lo que se pretendía que las drogas fuesen puras y libres de contaminación, pero se carecía de requerimientos de eficacia.<sup>5</sup>

En la década de 1930, la sulfonamida se había utilizado como fármaco para tratar infecciones por estreptococos. El medicamento había demostrado efectos curativos dramáticos y se encontraba disponible en forma de tabletas y como polvo. En junio 1937, un vendedor de la S. E. Massengill Co., en Bristol, Tennessee, informó de la demanda del público por obtener el medicamento en forma líquida.<sup>6</sup> Químicos y farmacéuticos de la compañía, realizaron pruebas y encontraron que la sulfonamida mejoraba su disolución al emplear dietilenglicol como disolvente. El laboratorio de control de calidad de la compañía realizó pruebas a la disolución

para verificar el sabor, la apariencia, y la fragancia y lo encontró satisfactorio. Inmediatamente, se manufacturó una cantidad importante de jarabe y se realizaron envíos a todo el territorio estadounidense.<sup>7</sup>

La nueva formulación no había sido probada para determinar la toxicidad, pues en ese momento, las leyes de alimentos y medicamentos no requerían la realización de estudios de seguridad de los nuevos fármacos. Bajo estas circunstancias, la empresa no detectó que este producto era un agente tóxico e inició la producción del jarabe. Hoy en día se conoce que el dietilenglicol, es un agente químico tóxico utilizado como anticongelante. La presencia de este tóxico en el jarabe de sulfonamida provocó la muerte de muchas personas que utilizaron este producto. Un accidente similar sucedió en Panamá en el año 2006 cuando la Caja de Seguro Social Panameña (CSS) recibió un pedido de excipiente etiquetado como glicerina, el que se empleó en la fabricación de jarabes, sin embargo éste era en realidad dietilenglicol, lo cual causó la muerte de muchas personas y afectó a otros cientos de pacientes.<sup>7</sup>

Como consecuencia del acontecimiento con la sulfonamida en los años 30, se dictaron las normas legales que supervisarían la seguridad de los medicamentos antes de ser distribuidos, es por ello que se creó en Estados Unidos la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU., ó Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés), la cual se constituyó en el primer ente regulador de medicamentos a nivel mundial.<sup>5</sup>

Uno de los medicamentos más famosos de la historia y en gran parte responsable de la implementación de la disciplina relacionada a la vigilancia de medicamentos, es la talidomida. Este medicamento es un sedante-hipnótico y en la actualidad se emplea para el tratamiento de mieloma múltiple. Inicialmente la talidomida fue indicada como un fármaco para contrarrestar los efectos indeseados del embarazo como las náuseas, que se presentan especialmente durante los primeros meses de gestación. Este medicamento fue vendido en varios países desde 1957 hasta 1961, año en el cual fue retirado del mercado después de haber sido encontrado como causante de importantes defectos de nacimiento, en lo

que se considera como una de las mayores tragedias médicas de los tiempos modernos.<sup>7</sup>

En 1957, la talidomida se vendió por primera vez en Alemania bajo el nombre de marca de Contergan®. En 1960, fue el sedante más vendido. Para finales de 1950 y comienzos de 1960, más de 10.000 niños en 46 países nacieron con deformidades físicas graves, conocidas como focomelia, esto a consecuencia de que sus madres utilizaron talidomida durante la gestación. El número exacto de víctimas no se conoce, pero se estima que oscilaba entre 10.000 a 20.000. El obstetra australiano William McBride y el pediatra alemán Widukind Lenz sospechaban del vínculo entre los defectos de nacimiento en estos niños y el uso de la talidomida por sus madres. Esta relación fue probada por Lenz en 1961.<sup>7</sup>

Es importante destacar que a pesar de los casos de focomelia asociados al uso de talidomida en mujeres gestantes, no significó el retiro absoluto medicamento del arsenal terapéutico en el mundo, ya que en julio de 1998, la FDA aprobó el uso de la talidomida para el tratamiento de lesiones asociadas con eritema nodoso leproso y en el mes de mayo del año 2006 se aprobó su uso para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados. Los trágicos descubrimientos sobre la talidomida sentaron las bases para la Farmacovigilancia y es actualmente un fármaco modelo para implementar procedimientos especiales desprendidos de la vigilancia y la seguridad en el uso de drogas. Por ejemplo para ambas indicaciones, el uso de la talidomida, requiere de procedimientos especiales de gestión de riesgos para controlar estrictamente su uso para las condiciones aprobadas y con los pacientes apropiados.<sup>7</sup>

En la XVI Asamblea Mundial de la Salud en 1963 se adoptó una resolución, que reafirmó la necesidad de una acción temprana en lo que respecta a la pronta difusión de información sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Más tarde, en 1968 se dio la creación del proyecto piloto de investigación de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional. El propósito de este estudio fue desarrollar un sistema, aplicable a nivel internacional, para detectar efectos adversos

previamente desconocidos o poco conocidos de los medicamentos. El proyecto piloto se convirtió en el Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional de la OMS, ahora coordinado por el Centro de Vigilancia de Uppsala (UMC) en Uppsala, Suecia.<sup>1</sup>

Este breve recorrido por la historia permite entender el origen de la práctica y la ciencia de la Farmacovigilancia. Se detectó la necesidad de desarrollar sistemas para la recopilación de reportes de casos individuales de reacciones adversas a medicamentos los cuales fueron

establecidos junto con la evaluación de los mismos. La recolección de los reportes de reacciones adversas a medicamentos de los diferentes países se informan en una base de datos central, la cual cumple con la importante función de contribuir con la labor de las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica, al mismo tiempo permite mejorar el perfil de seguridad de los medicamentos y ayudar a evitar nuevos desastres a través de los análisis que se realizan de estas bases de manera sistemática.<sup>1</sup>

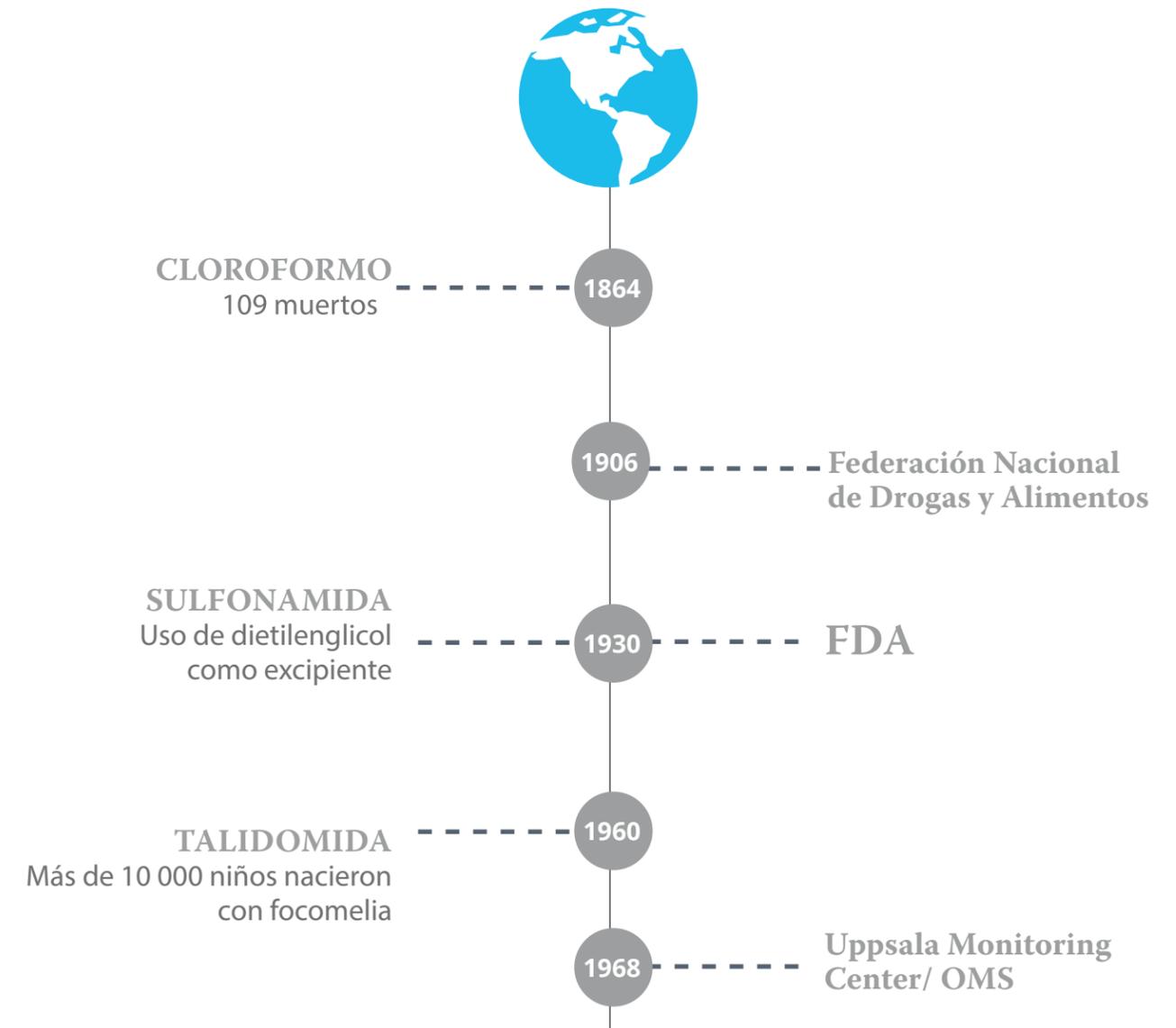


Fig. 2 Incidentes en la historia de los medicamentos que generaron como respuesta la creación de Autoridades Reguladoras para monitorizar los fármacos que se comercializan

La creación de la Sociedad Internacional de Fármaco-epidemiología en 1984 y de la Sociedad Europea de Farmacovigilancia en 1992, marcó la introducción formal de la Farmacovigilancia en la investigación y en el mundo académico, así como su creciente integración en la práctica clínica. Han surgido una serie de revistas médicas especializadas, y muchos países han implementado sistemas de vigilancia activa para complementar los métodos convencionales de monitorización de drogas.<sup>1</sup>

Las actividades de Farmacovigilancia también han evolucionado como una actividad regulatoria. A principios de la década de 1980, en estrecha colaboración con la OMS, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) puso en marcha su programa sobre el desarrollo y uso de medicamentos.<sup>1</sup>

El CIOMS sirvió de foro para que los responsables políticos, los fabricantes farmacéuticos, funcionarios gubernamentales y académicos hicieran recomendaciones sobre la comunicación de información sobre seguridad entre los entes reguladores y la industria farmacéutica. La adopción de muchas de las recomendaciones de CIOMS por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en la década de 1990 tuvo un impacto notable en la regulación internacional de drogas.<sup>1</sup>

El avance en la investigación y el desarrollo de nuevas drogas y productos farmacéuticos ha generado un aumento en la preocupación por temas de seguridad pública en materia de medicamentos. Como respuesta a esto, algunas de las principales autoridades reguladoras, incluyendo a la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han concedido una significativa autoridad legal adicional sobre las actividades de post-comercialización de productos y de Farmacovigilancia en sus regiones.

Por ejemplo, en los Estados Unidos, la FDA aprobó en el año 1997 la Ley de Enmiendas (FDAAA), mientras que en el año 2012 puso en vigencia la Ley sobre Seguridad e Innovación de la FDA. Estas legislaciones permitieron explicar las nuevas expectativas de la entidad y de la

autoridad reguladora sobre cuestiones de seguridad tanto de forma previa a la comercialización como en la post-comercialización de fármacos.<sup>8</sup>

Del mismo modo, en el año 2012 la Unión Europea aplicó la legislación en materia de Farmacovigilancia, lo cual proporcionó nueva autoridad reguladora en materia de auditorías, generó pautas en cuanto a la notificación de reacciones adversas de medicamentos y en gestión de detección de señales, informes periódicos de seguridad, la gestión de minimización de riesgo, así como la transparencia pública con respecto a las cuestiones de seguridad.<sup>8</sup>

La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos ó contraindicaciones no se conocen sino varios años después de la comercialización de un medicamento. Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos que permitan evaluar y controlar el grado de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. En la práctica, esto supone contar con un sistema de Farmacovigilancia bien organizado.<sup>4</sup>

La notificación de casos de sospecha de reacciones adversas por parte de la Industria Farmacéutica es una labor significativa e importante, ya que como figura responsable en etapas de comercialización, le corresponde velar por encima de cualquier objetivo propio, por la seguridad de las personas que tienen acceso a sus medicamentos. Las acciones en Farmacovigilancia le permiten a la Industria Farmacéutica, conocer el perfil de seguridad de los medicamentos a largo plazo. Esto le permite tener lo más actualizada posible toda la información de seguridad de la molécula y ayuda a prevenir accidentes. Dentro de las acciones más importantes en Farmacovigilancia realizadas por la Industria, se encuentran la notificación de sospechas de reacciones adversas y la supervisión de estudios post-comercialización, además de monitorización de la literatura científica mundial y de estudios no intervencionales.<sup>1,4</sup>



## CAPÍTULO 3

# Legislaciones sobre Farmacovigilancia de Centroamérica y el Caribe

*El siguiente capítulo describe de manera breve aspectos generales sobre las regulaciones de los diferentes países de la región en materia de Farmacovigilancia y seguridad de medicamentos. A continuación se citan las principales leyes, reglamentos, acuerdos y decretos gubernamentales que regulan las labores en esta área, según los requerimientos de las autoridades locales, así como las obligaciones de los laboratorios fabricantes sobre sus productos comercializados y en la notificación de sospechas de reacciones adversas, en los países de Centroamérica y el Caribe.*



### República de Guatemala

El marco jurídico de la vigilancia de los medicamentos de uso humano en Guatemala está establecido por el Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, acuerdo gubernativo Número 712-99, en el título V, capítulo I, artículo 9. Esta norma describe la obligación de declarar de los fabricantes y distribuidores de medicamentos, los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan, dicha declaración debe dirigirse a las autoridades competentes, lo que requiere establecer un sistema de Farmacovigilancia por parte de la empresa

para recolectar registrar y evaluar la información sobre Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).<sup>9</sup>

En el año 2010 se estableció el Programa Nacional de Farmacovigilancia, como un ente perteneciente al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; las características de este programa se describe en el documento "Directrices de Farmacovigilancia para las empresas responsables del registro sanitario de un medicamento o productos biológicos y afines".<sup>10</sup>

En el inciso 3 de dicho documento se describen las atribuciones de la empresa responsable del registro y de las autoridades competentes. Con respecto a la empresa responsable se establece que la misma debe contar con un sistema apropiado de Farmacovigilancia, que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones respecto a los productos que comercializa, adoptando las medidas oportunas cuando sea necesario, para garantizar la seguridad y eficacia de sus productos.<sup>10</sup>

Cada industria debe de tener a su disposición, de manera permanente y continúa, a una persona responsable, debidamente cualificada, y con experiencia en todos los aspectos de Seguridad y Eficacia de los medicamentos, que desarrolle funciones específicas en esta importante área. El nombre de la persona a cargo de estas actividades en la empresa, debe proporcionarse a las autoridades del Programa Nacional de Farmacovigilancia.<sup>10</sup>

Las funciones del responsable en la empresa se especifican en la directriz y constan básicamente en crear y mantener un sistema de Farmacovigilancia, asegurarse que cualquier solicitud de las autoridades competentes sea contestada de manera detallada y rápida, preparación de los informes de que las autoridades le soliciten, tales como Informes Periódicos de seguridad (IPS), Informes de estudios Post-comercialización y evaluación continua de la seguridad durante el período posterior a la autorización (PBRER).<sup>10</sup>

Dicha directriz explica en el inciso 4 el proceder con respecto a los informes periódicos de seguridad y los lineamientos con respecto a las fechas de entrega y a los periodos comprendidos en tales informes, así como los contenidos solicitados.<sup>10</sup>

El inciso 5 de la directriz se incluye la notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). En este apartado se describen el tipo de sospechas de reacciones adversas que se deben notificar a la autoridad así como el tiempo de notificación en el que se deben someter a la autoridad los reportes según la clasificación de tal reacción. Se solicitan las sospechas de reacciones adversas recibidas de los profesionales sanitarios, las reportadas espontáneamente, las ocurridas en estudios

post-autorización y las publicadas en la literatura mundial.<sup>10</sup>

Existen otros documentos de carácter legal que describen las funciones sobre Farmacovigilancia que deben acatar tanto la autoridad en la figura del departamento de Farmacovigilancia, como los diferentes componentes del sistema nacional de Farmacovigilancia de la República de Guatemala, actores dentro de los cuales se cita a la Industria Farmacéutica. Dichos documentos consisten en la "Normativa 19-2009: Programa Nacional de Farmacovigilancia" y la "Normativa 61-2009: Centro Coordinador Nacional de Farmacovigilancia" y la guía que lleva por nombre de "Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas".<sup>11,12</sup>

La Normativa 61-2009 establece en el capítulo I, artículo 3, que los titulares de autorización de comercialización tienen como responsabilidad realizar actividades de Farmacovigilancia. Dicha normativa explica definiciones importantes en materia de seguridad y establece a la industria como actor del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y enlista las obligaciones, que de manera posterior fueron ampliadas en la directriz ya analizada.<sup>12</sup>

Con respecto a la Normativa 19-2009, en el Capítulo III, artículo 9, se detalla de manera más específica los deberes u obligaciones de las empresas que tienen autorizaciones de comercialización de medicamentos indicando que tales deben llevar un registro de todas las sospechas de reacción adversa y fallo terapéutico, producidos tanto dentro como fuera del territorio guatemalteco. El fabricante del medicamento tiene la obligación de notificar todas las sospechas de reacciones adversas graves, que ocurra dentro del territorio guatemalteco al Centro Coordinador Nacional de Farmacovigilancia dentro de los quince días calendario siguientes a la recepción de la información, utilizando para ello el formulario correspondiente.<sup>11</sup>

De igual manera se establece que se debe realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial para realizar la debida identificación de casos de reacciones adversas que hayan sido publicados, cuando exista la

sospecha de que un principio activo de la compañía es el causante y dicho hecho debe ser notificado como corresponde. Así mismo el fabricante debe garantizar que todas las sospechas de reacciones adversas graves que ocurran durante el transcurso de un estudio post-autorización y de las que pueda esperarse que tenga conocimiento, sean comunicadas oportunamente. Es deber de la Industria fabricante, realizar estudios post-autorización con el fin de confirmar, cuantificar o caracterizar riesgos potenciales en aquellos medicamentos que se comercialicen en el país cuando lo amerite según las características del producto.<sup>11</sup>

Se establece la obligación de notificar a la autoridad cuando exista cualquier tipo de restricción, suspensión o prohibición que haya sido impuesta por las autoridades competentes de cualquier país. También se debe notificar toda información nueva, que pueda influir en la relación beneficio-riesgo. El fabricante deberá llevar a cabo los "Planes de Farmacovigilancia", y "Planes de Gestión de Riesgos" cuando esto aplique para medicamentos establecidos.<sup>11</sup>



## República de El Salvador

El Acuerdo N° 1126- Política Nacional de Medicamentos, dado el día 20 de Setiembre del 2011 y entrado en vigencia el lunes 24 de Octubre del 2011 al ser publicado en el Diario Oficial Tomo 393 N°198, establece que "El país carece de normativa nacional para la realización de la Farmacovigilancia, lo que dificulta la instrumentalización del seguimiento de las reacciones adversas y otros problemas relacionados al uso de

medicamentos". El Ministerio de Salud de El Salvador ha iniciado un proceso de articulación para el desarrollo y la implementación de un programa Nacional de Farmacovigilancia en dicho país. Actualmente se cuenta con un formulario para notificación de reacciones adversas y otro para notificación sospecha de falla terapéutica de los medicamentos.<sup>13</sup>



## República de Honduras

No existe en la actualidad regulación respecto a Farmacovigilancia y notificación de reacciones adversas en el país hondureño. El Ministerio de Salud de Honduras no cuenta con un departamento de Farmacovigilancia

constituido por lo que se cumple con lo establecido para la industria farmacéutica por la autoridad, en materia de registro y asuntos regulatorios solamente.





## República de Nicaragua

En materia de legislación sobre Farmacovigilancia Nicaragua cuenta con el documento denominado Normativa 063: "Norma y Guía para la notificación obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos" publicada en Managua en enero del 2011.<sup>13</sup>

Dicha normativa indica que la misma debe ser aplicada por la Industria Farmacéutica, proveedores, distribuidores y demás actores, declarando la obligatoriedad de reportar sospechas de reacciones adversas que se deriven de la utilización de un medicamento. Para cumplir con tales labores se señala específicamente que es un deber de los laboratorios fabricantes o titulares de la comercialización de cada insumo médico, la comunicación a la Autoridad Reguladora Nacional, mediante el uso de los "Formularios de Notificación de Reacciones Adversas por Insumos Médicos", de las reacciones adversas recibidas de los prescriptores de sus productos comerciales o genéricos; así mismo se señala la obligatoriedad de nombrar a un representante ante la autoridad con el fin de ser nexo y comunicación en lo referente a Farmacovigilancia.<sup>14</sup>

Los laboratorios y fabricantes tienen la responsabilidad de comunicar al Departamento de Farmacovigilancia, datos de seguridad que reciben del sistema de Farmacovigilancia del país de origen y toda información disponible de ensayos clínicos u otros estudios, así como datos de seguridad de todo principio activo nuevo, biosimilar, medicamentos pediátricos y medicamentos cuya autorización haya sufrido cambios significativos en un nuevo proceso de fabricación en el caso de medicamentos biotecnológicos.<sup>14</sup>

La normativa solicita que se notifique a la autoridad nicaragüense todas las sospechas de reacciones adversas de nuevos medicamentos, incluyendo las reacciones menores (aquellas con signos y síntomas fácilmente tolerados, que no necesitan tratamiento, generalmente

de corta duración, que no comprometen la vida del paciente ni prolongan su hospitalización). Igualmente se solicita el reporte de todas las sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas, de medicamentos ya conocidos. La autoridad solicita conocer si se observa un aumento en la frecuencia de cualquier reacción adversa ya conocida, todas las sospechas de reacciones adversas asociadas a interacciones entre fármaco-fármaco, fármaco-alimento o fármaco-suplemento alimenticio (incluyendo productos herbarios y complementarios). De la misma manera se solicita conocer sobre las posibles reacciones adversas en poblaciones especiales como lo son niños, ancianos, embarazadas, durante la lactancia o por abuso de sustancias. Así mismo se solicitan las sospechas de reacciones adversas asociadas al retiro del medicamento (síndrome de abstinencia), las reacciones adversas por sobredosis o errores de medicación y las sospechas de falta de eficacia de medicamentos o defectos farmacéuticos.<sup>14</sup>

Mediante la promulgación del acuerdo ministerial 258 de la República de Nicaragua, dado el 30 de Marzo del año 2012 se ratifica la normativa 063 y se aclaran los tiempos en los que se deben someter las sospechas de reacciones adversas por parte de la industria. En este caso se estableció que para eventos graves o moderados esperados o no esperados se deben someter en 3 días hábiles, mientras que los eventos leves esperados cuentan con un tiempo de sometimiento de 7 días hábiles. También se estableció la obligatoriedad de las industrias o titulares de patente de establecer su propio sistema de Farmacovigilancia para cumplir con lo establecido por la autoridad nicaragüense.<sup>15</sup>



## República de Costa Rica

Con respecto a materia de regulación en el ámbito de la Farmacovigilancia y la seguridad relativa al uso de medicamentos la República de Costa Rica, publicó el "Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia" en su diario oficial La Gaceta N° 98 del 22 de mayo del 2009, bajo el Decreto Ejecutivo N° 35244-S.<sup>16</sup>

En dicho documento se describen los actores del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y en este, la Industria Farmacéutica se ubica como parte importante del sistema, tal como consta en el artículo número 4 del reglamento.<sup>16</sup>

El Reglamento describe los deberes que debe cumplir la Industria Farmacéutica para con la autoridad costarricense. En este reglamento se establece en el artículo número 12, la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas serias o inesperadas en el formulario adaptado del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y enviarlo en un plazo máximo de 24 horas desde que se tuvo conocimiento de las mismas. De igual manera se debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa no seria "conocida" que haya sido causada por algún medicamento del que se tiene la responsabilidad de comercialización en el país. Se debe realizar dicho reporte en el formulario adaptado CIOMS y enviar en un plazo máximo de 10 días hábiles.<sup>16</sup>

Cada industria debe contar con un programa de Farmacovigilancia, cuyas características reúnan como mínimo, las establecidas en las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia, en donde el encargado corresponda a un profesional de la salud, quien será el comunicador de la Industria; ésta debe aportarle a Centro Nacional de Farmacovigilancia toda la información que solicite, en caso de una sospecha de reacción adversa a uno de sus medicamentos, así como actualizar en forma permanente la información de seguridad de sus medicamentos, la

ejecución de planes de Farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos. Debe realizar una evaluación continua de la relación riesgo-beneficio de sus medicamentos de acuerdo con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del país.<sup>16</sup>

Es deber de la Industria Farmacéutica llevar un registro tanto físico como electrónico, en donde se encuentren detalladas todas las sospechas de reacciones adversas que han sido reportadas de sus medicamentos, además se debe realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial donde se identifiquen casos publicados de reacciones adversas y en el que el evento se atribuye a un principio activo del cual es responsable.<sup>16</sup>

Es responsabilidad de la Industria Farmacéutica garantizar la accesibilidad a la información de seguridad de sus medicamentos y brindar los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) según se establece en el reglamento citado (artículo 6) y en la regulación sobre registro de medicamentos vigente.<sup>16</sup>

Con el propósito de reglamentar el tema de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, se promulgó el Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, decreto ejecutivo N° 39417-S. Dicho documento se publicó el 28 de Enero de 2016 en la gaceta oficial. Este documento describe las responsabilidades y tareas que deben cumplir los diferentes actores del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la República de Costa Rica. Se cita entre los agentes del sistema Nacional de Farmacovigilancia al Centro Nacional de Farmacovigilancia, a los centros prestadores de servicios de salud, a los profesionales en ciencias de la salud y a la industria farmacéutica. Las responsabilidades y obligaciones de la Industria Farmacéutica se describen en el capítulo 3, artículo 12 donde se giran directrices sobre el programa de Farmacovigilancia que debe implementar cada industria: "Todos los titulares de

registro de los medicamentos deben contar con un Programa de Farmacovigilancia. Dicho programa debe contener los roles y responsabilidades relacionadas con la seguridad de los medicamentos que comercializa y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.<sup>17</sup>

El artículo 12 de esta ley de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia especifica las pautas que debe realizar cada titular de registro de medicamentos con el fin de cumplir con sus obligaciones en esta materia.

Entre estas destacan el entrenamiento en Farmacovigilancia para todo el personal que labore en la empresa. Contar con un profesional de salud encargado del programa de Farmacovigilancia de la compañía; el cual será el contacto oficial con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, este encargado debe tener acceso a la monografía e información básica de seguridad actualizada de cada medicamento.<sup>17</sup>

Las industrias farmacéuticas deberán trabajar guiadas por procedimientos normalizados de trabajo sobre la materia, los cuales deben establecerse y cumplirse con el fin de asegurar la ejecución adecuada de las tareas de Farmacovigilancia, así mismo será necesario contar con un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación

relacionada con las responsabilidades y actividades de Farmacovigilancia, esta deberá conservarse por un período de 5 años.<sup>17</sup>

La industria deberá establecer un programa de auditorías internas que verifique el adecuado funcionamiento del sistema de Farmacovigilancia implementado en su compañía y que este cumple la regulación vigente en Costa Rica en materia de Farmacovigilancia. Es importante señalar que deben establecerse acuerdos de Farmacovigilancia en caso de realizar transferencia de funciones u obligaciones de Farmacovigilancia bajo un acuerdo escrito, firmado y legalizado y este debe notificarse al Centro Nacional de Farmacovigilancia y adjuntarse al expediente de registro sanitario de los productos.<sup>17</sup>

En el caso de comunicaciones de seguridad sobre los medicamentos de los que se es titular, estas deberán ser remitidas al Centro Nacional de Farmacovigilancia de forma previa a la distribución, quién podrá solicitar ampliaciones a modificaciones del comunicado. Toda comunicación debe contener la siguiente leyenda: "Toda sospecha de reacción adversa se debe notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia en los formularios y plazos establecidos en la normativa vigente".<sup>17</sup>



## República de Panamá

La Ley N° 1 Sobre Medicamentos y otros productos para la Salud Humana decretada por la Asamblea Legislativa de la República de Panamá el 10 de enero del 2001 y publicada en la Gaceta Oficial el día viernes 12 de enero del 2001 (N° 24, Tomo 218, Año XCVII), establece en el artículo 53, la creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, donde se incluye a la Industria Farmacéutica como parte de dicho sistema.<sup>18</sup>

El artículo 60 de dicha ley, decreta que es obligación de los laboratorios fabricantes notificar a la Autoridad de Salud de forma inmediata, todas las sospechas de reacciones adversas y fallas farmacéuticas o terapéuticas que pueden haberse derivado por o durante el uso de sus medicamentos y sus productos farmacéuticos, ya sea que estos sean fabricados o comercializados en la República de Panamá.<sup>18</sup>

La ley expuesta se reglamenta a través de diferentes decretos ejecutivos, que aclaran algunos puntos o especifican de manera más amplia los requerimientos de la autoridad panameña en materia de Farmacovigilancia. Tal es el caso del Decreto Ejecutivo N°178 publicado el 12 de julio del año 2001. El artículo 206 de dicho Decreto confirma que la Industria Farmacéutica, tanto la nacional como la extranjera, y las agencias distribuidoras de medicamentos en el país de Panamá son componentes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. De igual manera el artículo 220 establece que los fabricantes nacionales y extranjeros tienen el deber de enviar la información sobre seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos que les solicite la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, relacionada con Farmacovigilancia, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia.<sup>19</sup>

Posteriormente se establece el Decreto Ejecutivo N°147, cuyo fin es la reglamentación de la participación tanto de fabricantes nacionales como extranjeros, así como también de agencias distribuidoras de medicamentos, en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia Panameño. Dicho decreto se basa en la Ley N° 1 del 10 de enero del 2010 y en el Decreto Ejecutivo N° 178. El artículo 6 de este decreto declara que corresponde como una obligación de los laboratorios fabricantes de medicamentos y productos farmacéuticos nacionales y extranjeros el mantener un sistema de Farmacovigilancia, cuyo fin será asegurar la adopción de medidas oportunas en cuanto al manejo de sospechas de reacciones adversas, o bien fallas farmacéuticas y terapéuticas, además de situaciones de seguridad derivadas del uso de medicamentos y/o productos farmacéuticos que se comercializan en Panamá.<sup>20</sup>

Los artículos 7 y 8 de tal decreto aclaran que tanto los laboratorios fabricantes de medicamentos y productos farmacéuticos nacionales y extranjeros, así como las agencias distribuidoras de medicamentos y productos farmacéuticos, tienen por deber la designación de una persona que se encuentre calificada para ser el responsable de Farmacovigilancia (RFV) y explican las funciones que esta persona debe cumplir, entre ellas las siguientes: dirigir el proceso de gestión y notificación de reacciones adversas, fallas farmacéuticas

o terapéuticas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, realizar la revisión y entrega de los Informes Periódicos de Seguridad, brindar una respuesta rápida y completa, ante cualquier petición de información del Centro Nacional de Farmacovigilancia, supervisar los estudios de seguridad que se realicen post-comercialización, revisar periódicamente la literatura científica y cooperar con el Centro Nacional de Farmacovigilancia en temas, programas o proyectos relacionados a la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos cuando así sea requerido formalmente.<sup>20</sup>

En cuanto a los plazos establecidos para la notificación de sospechas de reacciones adversas, los artículos 9, 10 y 11 del Decreto No. 147 hacen referencia a ellos. La notificación de Sospechas de Reacciones Adversas no serias, esperadas o no esperadas (esperadas son aquellas que han sido descritas en la monografía o inserto del producto) ocurridas en el ámbito nacional panameño, deberán realizarse en un plazo máximo de 15 días hábiles, a partir del día que el laboratorio tenga conocimiento de la sospecha de reacción adversa, y se empleará para ello el formulario nacional o el formulario CIOMS-I. Se deberá enviar inicialmente por fax o por correo electrónico y luego en original en formato impreso al Centro Nacional de Farmacovigilancia, y deberá ser empleado para ello el idioma español.<sup>20</sup>

Para la notificación de Sospechas de Reacciones Adversas Serias (se considera reacción adversa seria a aquella que pone en peligro la vida del paciente, provoca incapacidad permanente, requiere o prolonga la hospitalización o provoca la muerte del paciente), esperadas o no esperadas ocurridas en el ámbito nacional, se deberán notificar en un plazo de diez días hábiles, también se incluyen con el mismo tiempo de notificación las Reacciones Adversas Serias no esperadas ocurridas fuera del ámbito nacional y en ambos casos se empleará en formulario nacional o el CIOMS, se enviará inicialmente por fax o correo electrónico y luego el original al Centro Nacional de Farmacovigilancia, se empleará el idioma español.<sup>20</sup>

Con relación a los Informes Periódicos de Seguridad, el artículo 12 del Decreto Ejecutivo N° 147 establece

que estos deben ser sometidos a cada una de las especialidades farmacéuticas autorizadas en Panamá, independientemente de la fecha de expedición y de expiración del registro sanitario y se establece en el artículo 13 la frecuencia con que se deben someter a la autoridad, tales informes.<sup>20</sup>

Finalmente en materia de legislación, la República de Panamá promulgó la Resolución N° 119 del Ministerio de Salud que fue publicada en la Gaceta Oficial el jueves 27 de febrero del 2014 (N° 27484-A, Año CX) y que establece el formato de lista de casos para la notificación de sospechas de Reacciones Adversas Serias no esperadas fuera del ámbito nacional panameño.<sup>21</sup>



## República Dominicana

En la República Dominicana, las actividades de Farmacovigilancia se regulan a través del Decreto Ejecutivo 246-06 titulado "Reglamento de Medicamentos". Este documento - emitido en el año 2006 - engloba las diferentes responsabilidades en esta área y se refiere en el artículo 67, inciso e, a las obligaciones que tiene el titular de Registro de Medicamentos en materia de seguridad de medicamentos, además establece el deber que este tiene de instaurar acciones de Farmacovigilancia y la obligación de notificar a la Secretaría del Estado de Salud Pública y Asistencia Social, toda sospecha de reacción adversa grave que se relacione a medicamentos, de la que tuviera conocimiento tanto en el ámbito del país como en el extranjero.<sup>22</sup>

Lo anterior se enfatiza en el artículo 237, donde se establece que los fabricantes y los propietarios o titulares de registros de medicamentos, estarán obligados a

comunicar a las autoridades sanitarias, en la forma y modo establecido, los efectos inesperados o tóxicos, de los que tengan conocimiento, relacionados con los medicamentos que fabrican o se comercializan, ya sea en el país o en otros países en los que sus medicamentos están siendo comercializados.<sup>22</sup>

Para las reacciones adversas a medicamentos, sólo se deben notificar las reacciones correspondientes a los productos que se comercializan en territorio de la República Dominicana y utilizando el formulario creado para dicho fin. Con respecto a los Informes Periódicos de Seguridad estos se someterán según lo establece la regulación sobre registro de medicamentos.<sup>22</sup>



## República de Cuba

La República de Cuba cuenta con una amplia legislación en materia de Farmacovigilancia. De manera puntual se han emitido cuatro regulaciones que rigen las labores correspondientes a esta rama las cuales son la Resolución N° 04/2007 titulada "Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de uso humano durante la comercialización", la Regulación M-76-15

denominada "Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos", la Regulación M-78-15 con título: "Requisitos para la Comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la Comercialización" y más recientemente la regulación

M 81-15 titulada: "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de Uso Humano".<sup>23,26</sup>

La Resolución N° 04/2007, en el capítulo III, sección segunda, inciso IV, establece las funciones o deberes de los titulares del Registro de Medicamentos y Fabricantes, entre las que destacan velar por la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos en concordancia con las normativas y disposiciones que al efecto dicte el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), el cumplimiento de los acuerdos contractuales con los distribuidores e instituciones receptoras, establecer un sistema de vigilancia de la calidad, seguridad y eficacia de sus productos, así como designar, de manera continua y permanente, personal adecuadamente calificado responsabilizado con la actividad de Vigilancia Post-comercialización. También informar oficialmente al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), el nombre del responsable de esta actividad, así como los datos necesarios para la adecuada comunicación, brindar respuesta a las solicitudes de información adicional necesaria para evaluar los beneficios y riesgos o como consecuencia de investigaciones motivadas por quejas o reclamaciones relacionadas con defectos de la calidad, efectividad o reacciones (eventos adversos) de los medicamentos de su competencia y finalmente enviar de forma expeditiva al CECMED la información sobre cualquier problema de calidad, eficacia y seguridad que se detecte con un medicamento del que es titular.<sup>23</sup>

De igual manera se espera que el laboratorio fabricante no titular del producto farmacéutico realice, de forma continua, una evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, para ello presentarán al CECMED Informes Periódicos de Seguridad (IPS), Planes de Riesgo y los Estudios de Vigilancia Post-comercialización de los medicamentos de que es titular; así mismo debe comunicar la ejecución o conclusión de acciones como consecuencia de medidas sanitarias de seguridad y sanciones adoptadas, establecer mecanismos y procedimientos para garantizar la recogida y destrucción de medicamentos retirados teniendo en cuenta el nivel de urgencia de la retirada, acorde a las regulaciones

vigentes y establecer los controles estadísticos de las acciones de suministro, retención, retirada, liberación y destrucción de medicamentos para mantener informados al CECMED y a las entidades que toman parte en el Sistema de Vigilancia Post-comercialización.<sup>23</sup>

Con respecto a las sospechas de eventos adversos que deben ser notificadas a las autoridades cubanas se establece en el artículo 26 de la Resolución N° 04/2007 y en la Regulación N° M-78-15 que los Titulares de Registro, deberán comunicar al CECMED de forma expedita, las sospechas que los casos individuales y series de casos de reacciones (eventos) adversos o tóxicos, graves e inesperados a medicamentos o consecutivos a la vacunación. Esto se aplica tanto a las posibles notificaciones espontáneas como a las que ocurran en investigaciones clínicas de fase IV o epidemiológicas independiente del diseño y objetivo. También se aplica a los casos establecidos a través de registros médicos o publicaciones biomédicas.<sup>23,25</sup>

Se deben notificar las reacciones (eventos) a adversas o tóxicas graves que sean esperados, si hay un aumento en la frecuencia que se considere clínicamente importante (serie de casos), o cuando se presente un riesgo importante que pueda poner en peligro la vida de pacientes, como la falta de calidad o efectividad terapéutica o que pueda motivar la modificación del Registro Sanitario o el régimen de la comercialización de un medicamento. Cuando se está ante la sospecha de utilización de medicamentos fraudulentos o adulterados se debe realizar la notificación de los hallazgos importantes de seguridad detectados en estudios o investigaciones realizados en el país o en el extranjero.<sup>23,25</sup>

La Resolución N° M-78-15 dicta que los casos anteriormente descritos deben ser notificados de forma inmediata al CECMED, utilizando el formulario para dicho objetivo, en un plazo no mayor de 72 horas, ya sea por fax, teléfono o correo electrónico. Por su parte los casos de adulteración o hallazgos de seguridad en estudios, serán notificados de forma inmediata al CECMED, con un plazo no mayor de 7 días naturales para realizar la correspondiente notificación a las Autoridades Reguladoras, también se debe realizar un seguimiento

del caso y se deberá enviar un informe en un plazo no mayor a 30 días naturales, con toda la información que se encuentre disponible, conteniendo una valoración de los hallazgos, la experiencia previa con el producto, lote u otros similares, que sean relevantes.<sup>25</sup>

Con respecto a los Informes Periódicos de Seguridad, la Resolución N° 04/2007, en el artículo 23 y la Regulación M 76-15, en el artículo 3 incisos 3 y 4, refiere que los Titulares de Registro deben presentar al CECMED los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), de los medicamentos, incluyendo vacunas de las clases I y II. La frecuencia de presentación de los mismos, puede ser en cualquier momento, cuando así lo solicite el CECMED o a los 5 y 10 años con la renovación del registro sanitario. El Informe Periódico de Seguridad debe abarcar todas las indicaciones, formulaciones y presentaciones. Se deberán presentar en un plazo de 60 días naturales, desde el cierre de datos anterior y debe contener toda la información de seguridad comprendida en el periodo respectivo.<sup>23, 24</sup>

La regulación M 81-15 describe las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia que debe implementar todo titular de registro de medicamentos. En ellas se describen las obligaciones y responsabilidades que deben procurarse con el fin de garantizar la adecuada vigilancia de los medicamentos que se comercializan. Dicha legislación cita: "La aplicación de estos principios por parte de la industria farmacéutica permitirá garantizar la calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos de los que es titular".<sup>26</sup>



## Jamaica

Jamaica, no cuenta con una legislación específica en materia de Farmacovigilancia, sin embargo en el documento oficial titulado "The Food and Drug Regulations" publicado el 04 de agosto de 1975, en la sección 70, se refiere a la obligación de reportar cualquier evento adverso inesperado, daño, toxicidad o reacción

Esta regulación solicita a la industria farmacéutica disponer de un sistema de Farmacovigilancia plenamente implementado donde se cuente con sistemas de entrenamiento en temas de Farmacovigilancia para todo el personal que labore en la industria. Con el fin de que se cumplan todas las obligaciones en este campo cada industria debe contar con Procedimientos Normalizados de Operaciones y con una adecuada gestión de Sospechas de Reacciones Adversas y notificación expedita a la autoridad. La documentación generada a raíz de las labores de Farmacovigilancia que se realiza en cada industria debe contar con una gestión de datos validada y un sistema de archivo completo.<sup>26</sup>

Con respecto a los informes entregables a la autoridad es necesario que se realicen Informes Periódicos de Seguridad con evaluación del Riesgo-Beneficio del producto incluida en este informe. Se debe contar así mismo con un plan de Farmacovigilancia y con planes de minimización de riesgos para los productos. Cuando se considere necesario por parte de la autoridad la industria debe realizar estudios de post-autorización tanto observacionales como de seguridad. De igual manera se requiere que cada industria cuente con un sistema de garantía de calidad donde establezca auditorías internas y responda a auditorías por parte de la autoridad. Con respecto a los acuerdos de Farmacovigilancia con terceros proveedores de servicios estos deben ser debidamente informados y oficializados estableciendo las responsabilidades pertinentes.<sup>26</sup>

de hipersensibilidad asociada con el uso clínico, estudios, investigación y pruebas respecto a cualquier droga. La comunicación debe ser inmediata al Ministerio y debe proveerse toda la información disponible. Actualmente se emplea el sistema de notificación para sospechas de reacciones adversas "Pharmawatch".<sup>27</sup>



## República de Trinidad y Tobago

Trinidad y Tobago, cuenta con un documento oficial titulado "The Food and Drug Regulations", vigente desde 1975, que en el Capítulo 30, párrafo 9 se refiere la obligación que tiene cualquier fabricante o importador, de reportar de manera inmediata a la autoridad de salud

del país cualquier evento adverso inesperado, daño, toxicidad o reacción de hipersensibilidad asociada al uso clínico, estudios, investigación y pruebas respecto a una nueva droga.<sup>28</sup>

## Situación de la Región

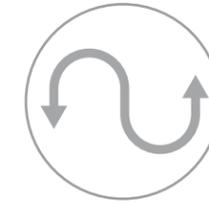
Es notorio que existen algunas carencias dentro de la región en cuanto a regulación en materia de fármacos. Algunos países no cuentan con legislación para regular el registro de medicamentos, por lo que la Farmacovigilancia no es una actividad exigida en muchos territorios. Entre estos países sin legislación sobre Farmacovigilancia se pueden citar El Salvador, Honduras y las islas del Caribe como Aruba, Suriname, Grenada, Barbados, Bahamas, Bermuda, Haití, Grand Cayman, Curacao, Turk and Caicos, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia y Sint Maarten. A pesar de la carencia de regulación es importante que se realicen las labores de vigilancia de drogas pertinentes, con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes que utilizan tales productos y aquí el papel de la Industria Farmacéutica como responsable de la seguridad de sus productos es vital.

Con respecto a la situación legal sobre Farmacovigilancia de la región, se están desarrollando iniciativas en esta área. Por ejemplo en el Caribe, los países se han unido en una organización denominada CARICOM que entre muchas otras áreas de trabajo, trabaja en el área de la salud y está dando los primeros pasos para implementar un sistema de Farmacovigilancia unificado y armonizado que contemple desde el registro hasta la vigilancia de los medicamentos que se comercialicen en sus territorios, lo cual vendría a compensar la deficiencia en materia legislativa de muchos de estos países.

Al mismo tiempo algunos países de Centroamérica están trabajando en mejorar sus Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia a partir de la emisión de normativa más clara y actualizada en esta materia como lo es el caso de Costa Rica, Nicaragua y Panamá. Otros países como El Salvador y Honduras trabajan para crear legislación al respecto y sentar las bases de sistemas de monitorización de fármacos en sus territorios.



Fig. 3 Resumen sobre Legislaciones de Farmacovigilancia y Monitorización de Medicamentos para Centroamérica y el Caribe vigentes al mes de Julio del año 2016



## CAPÍTULO 4

### Sospechas de Reacciones Adversas y la importancia de contar con un sistema de notificación

*Un evento adverso se define como “un suceso que es nocivo para el paciente y que ocurre una vez iniciada la administración de un fármaco, tenga o no relación causal con él. Una reacción adversa se entiende como una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento administrado en dosis normales, ya sea para profilaxis, diagnóstico, tratamiento de enfermedades y para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas”.<sup>16</sup>*

Con el fin de conocer sobre las reacciones adversas a los diferentes fármacos que se comercializan, es que se crean los Programas o Sistema de Notificación Espontánea que son métodos de Farmacovigilancia basados en la comunicación, reporte y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, realizadas por un profesional de la salud, aunque en algunos países se permite la notificación directa por parte del público.<sup>16</sup>

Un medicamento con aprobación para su comercialización cuenta con eficacia comprobada y ha demostrado que todas las reacciones adversas detectadas en el proceso de investigación fueron aceptables, sin embargo esto no asegura que la relación riesgo-beneficio se mantenga igual. Un medicamento

en etapa de comercialización tiene probada su seguridad pero en un número reducido de personas que fueron seleccionadas para el estudio según los criterios deseables y tratados generalmente en un corto plazo; por lo que la información que se tiene de este con respecto a reacciones adversas de manera previa a la comercialización, es insuficiente para predecir lo que sucederá durante la práctica clínica habitual. Es en la etapa de post-comercialización donde harán aparición las reacciones adversas que sean poco frecuentes o aquellas que tengan un desarrollo lento.<sup>4</sup>

El implementar sistemas adecuados de notificación en materia de seguridad de medicamentos, permite aprender de esta experiencia y este es el propósito fundamental de todo sistema de notificación. La

respuesta que se genere como consecuencia de las notificaciones, debe evidenciarse y producir una respuesta útil que el destinatario perciba. Lo anterior permite no solo justificar los recursos invertidos en notificar, sino que puede servir de motivación para las personas y a las instituciones que deben notificar. Estos procedimientos promueven distintas formas de aprendizaje y de mejoramiento de la seguridad, al generar alertas, difundir experiencias, analizar tendencias de riesgo y perfeccionar el funcionamiento de los sistemas.<sup>4</sup>

Dentro de las acciones en Farmacovigilancia que realiza la Industria Farmacéutica, la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos constituye la herramienta más acertada para generar las hipótesis de las relaciones causales entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. La notificación sistemática de estas reacciones y el posterior análisis estadístico que se realiza a los datos que se generaron a partir de la adecuada notificación, permite generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población.<sup>1,5</sup>

El reporte de sospecha de una reacción adversa sobre un fármaco debe contar con al menos ciertos datos básicos que permitan realizar el análisis correspondiente de la información recolectada. Un reporte adecuado debe contar con 4 elementos mínimos como lo son: un notificador, un paciente identificable que utilizó el medicamento y sufrió la reacción, un medicamento

sospechoso de causar la reacción y la reacción adversa en sí misma.<sup>16</sup>

Cuando los profesionales o personal técnico de la salud se encuentran ante un paciente que presenta un conjunto de signos, síntomas o alteración de algún examen de laboratorio, que los hacen sospechar de una posible asociación con la utilización previa de un medicamento, deben iniciar el proceso de notificación.<sup>23</sup>

Dicho proceso se hace a través del llenado de un formulario o boleta de notificación oficial – cada país tiene su propio modelo – y se hace llegar a los Centros Nacionales de Farmacovigilancia o a la autoridad que compete. Algunos países cuentan con la opción de hacer la notificación por vía electrónica y tienen a la disposición números de teléfono para orientar al notificador sobre cómo realizar la labor adecuadamente.<sup>16,23</sup>

Otra vía por la que se puede notificar una sospecha de reacción adversa a medicamentos es a través del representante de ventas o visitador médico de la compañía que comercializa el producto, con el fin de que el caso sea sometido por medio de la Industria Farmacéutica que idealmente cuenta con su propio sistema de Farmacovigilancia y somete tales casos de sospecha de reacciones adversas a la autoridad. Es importante asegurarse de completar la mayor parte de los datos de la boleta de notificación para que la misma sea considerada como una fuente de información de calidad.



Fig. 4.1 Elementos mínimos requeridos para realizar un reporte de reacción adversa a un medicamento

medicamentos es a través del representante de ventas o visitador médico de la compañía que comercializa el producto, con el fin de que el caso sea sometido por medio de la Industria Farmacéutica que idealmente cuenta con su propio sistema de Farmacovigilancia y somete tales casos de sospecha de reacciones adversas a la autoridad. Es importante asegurarse de completar la mayor parte de los datos de la boleta de notificación para que la misma sea considerada como una fuente de información de calidad.

Es muy importante que se reporten todas las reacciones adversas a medicamentos nuevos, que por lo general, se consideran como aquellos con menos de 5 años en el mercado local. Este reporte es de gran valor, pues busca establecer el perfil de seguridad y el balance riesgo-beneficio de la manera más fidedigna y con la mayor cantidad de datos posibles.

Así mismo es vital que se notifiquen todas aquellas reacciones adversas graves y mortales; de manera deseable, en el menor lapso de tiempo posible desde el conocimiento del evento. Algunos países incluyen dentro de su legislación plazos máximos de hasta 24 horas desde que se identifica la reacción para realizar dicha notificación.

Algunos tipos de eventos resultan de especial interés por su naturaleza, entre los que se destacan todas las reacciones adversas consideradas moderadas localizadas en los diferentes órganos y sistemas del cuerpo, las reacciones graves observadas en la piel, las que ocurren en poblaciones especiales como niños, mujeres embarazadas o adulto mayor y aquellas consideradas como de reporte obligatorio –según muchas de las normativas de los diversos países– como la necrólisis epidérmica tóxica, el shock anafiláctico, el edema de la glotis, el síndrome de Steven Johnson entre otras.<sup>23</sup>

De igual forma muchos sistemas de Farmacovigilancia tanto públicos como privados, solicitan el reporte de

todas las reacciones inesperadas, es decir las que no se encuentran detalladas en la descripción oficial del producto, en el prospecto o en literatura reconocida y aquellas consideradas raras o de baja frecuencia de aparición.

Dado que los sistemas de Farmacovigilancia se nutren con la información recibida a partir de la notificación de sospecha de reacciones adversas es importante resaltar que todo tipo de reacción adversa debe ser notificado a la

autoridad competente con el fin de enriquecer los datos disponibles para cada producto que se comercializa en un territorio y esto constituye una responsabilidad de cada actor de este sistema, tanto los profesionales de salud, como la industria y las instituciones deben contribuir en la obtención de datos que permita establecer perfiles de seguridad reales y robustos.

El reporte de reacciones adversas constituye el pilar para generar la información que se requiere para establecer perfiles de los fármacos. El análisis de esta información se realiza

a través del Centro de Monitorización de Uppsala (UMC por sus siglas en inglés), cuya principal función es el manejo de una base de datos mundial de reportes de sospechas de reacciones adversas, conocida como **VigiBase**, la cual se nutre gracias a los reportes de casos individuales (ICSR por sus siglas en inglés) que son recibidos por los centros nacionales en los diferentes países. En el año 2010 esta base de datos manejaba

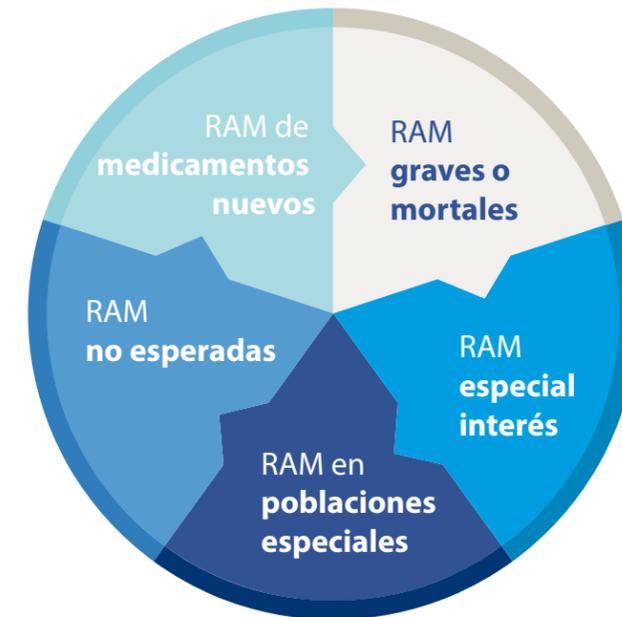


Fig. 4.2 Información sobre el comportamiento de un medicamento que se obtiene a partir del reporte de reacciones adversas en las etapas post-comercialización (RAM: Reacción Adversa a Medicamento)

cerca de 5 millones de reportes de casos y para el año 2015 esta base almacenó aproximadamente 12 millones de reportes de casos. La mayoría de los centros nacionales que contribuyen con el centro internacional (UMC) tienen acceso electrónico a esta base. El UMC ha establecido estándares de reporte para todos los centros nacionales miembros y ha facilitado la comunicación entre países al promover la pronta identificación de señales a través de su herramienta **VigiFlow**.<sup>2, 29, 30</sup>

La terminología desarrollada en conjunto con el programa de la OMS para codificar reacciones adversas sobre medicamentos, ha sido adoptada por los centros nacionales, la industria y los entes reguladores. En años recientes la introducción de una nueva terminología conocida como MedDRA, el diccionario médico para actividades regulatorias sobre fármacos ("Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities") ha reemplazado de cierta forma la terminología de reacciones adversas de la OMS (World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)) en los países desarrollados. MedDRA es una terminología médica validada, que actualmente se emplea por las autoridades regulatorias y por la Industria de biofarmacéuticos en todos los procesos relacionados a medicamentos desde las fases clínicas hasta las actividades post-mercado y para el ingreso, análisis, evaluación y presentación de datos. Por lo tanto es importante tener conocimiento de estas terminologías con el fin de mantener la esencia en la comunicación de reacciones adversas en los diferentes países y generar una armonización de los términos, especialmente para aquellos en vías de desarrollo que inician carrera en el área de la Farmacovigilancia y que desean estar dentro del programa de la OMS y cumplir con los estándares internacionales.<sup>29, 30</sup>

Los términos que se emplean para describir una reacción adversa es lo que se conoce como "terminología" y son de suma importancia en el campo de la Farmacovigilancia. El término con el que se indique un evento permitirá reconocer si este se ha dado previamente y establecer relaciones de pares entre evento y medicamento. Por ejemplo supongamos que se reciben 3 reportes distintos para el medicamento XYZ, se reporta que el medicamento XYZ generó una reacción adversa de

dolor de cabeza, luego se recibe otro reporte de cefalea y una tercera notificación reportada como migraña; a primera vista parece sencillo relacionar los 3 eventos como una reacción similar para el medicamento XYZ, sin embargo esto no es así. Se reciben miles de reportes alrededor del mundo y los sistemas informáticos que se emplean en la actualidad para analizar la información no necesariamente detectan señales, es decir identifican estos pares droga-evento, si se emplean "términos similares" pero que no son equivalentes. Es por este motivo que emplear una terminología armonizada y universal garantiza un análisis más exhaustivo y más veraz de la información disponible.



## CAPÍTULO 5

### Informes Periódicos de Seguridad, su utilidad e importancia

*Con el objetivo de disponer de una información real de la seguridad clínica, es importante realizar una vigilancia estrecha de los medicamentos, especialmente durante los primeros años de comercialización, siendo ésta una responsabilidad compartida entre las Autoridades Sanitarias y los titulares del Registro Sanitario o Industria Farmacéutica.<sup>22</sup>*

Los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) son documentos que recogen la experiencia internacional y nacional sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica a partir de su autorización. La elaboración de este tipo de informes es de vital importancia para facilitar la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos, por ejemplo: la detección de reacciones adversas de baja frecuencia de aparición que pueden resultar significativas, detección de reacciones adversas de aparición tardía, reacciones adversas graves o mortales que ameriten algún cambio en las indicaciones de seguridad del producto o bien, la realización de planes de acción con el objetivo de prevenirlas.<sup>22</sup>

Un IPS es considerado un documento resumen que

contiene la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica específica; dicho documento es realizado por el Titular del Registro o Fabricante. Estos informes surgen ante la necesidad de disponer de datos con el objetivo de evaluar la relación beneficio-riesgo del producto que está siendo comercializado en determinada región.<sup>16, 22</sup>

En la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas explica la finalidad de implementar informes periódicos de seguridad dentro del sistema de vigilancia y seguridad de fármacos. La finalidad de presentar un IPS es aportar una actualización de lo acontecido en temas de seguridad durante un periodo establecido para un producto específico y el rango de tiempo se definirá según la fecha de registro.<sup>4</sup>

La finalidad es que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos de notificaciones, evalúen la información de seguridad reunida y la presenten en forma normalizada a la autoridad reguladora que ha aprobado el medicamento.<sup>4</sup>

Estos informes ofrecen la experiencia nacional e internacional sobre la seguridad de un medicamento, con el objetivo de comunicar toda nueva información de interés sobre seguridad procedente de fuentes fiables y de presentar un resumen del estado de las autorizaciones de comercialización en distintos países, consignando cualquier modificación importante relacionada con la seguridad; además permiten generar periódicamente la oportunidad de reevaluar la seguridad y decidir si se modifica la información terapéutica de la especialidad farmacéutica.<sup>4</sup>



La realización de informes periódicos actualizados de seguridad y su presentación a las autoridades sanitarias en los tiempos fijados, es responsabilidad de los titulares del registro de los medicamentos que se comercializan en el país. Según las directrices establecidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E2C), cada seis meses durante los primeros dos años, cada año durante los próximos tres años y luego cada cinco años durante todo el ciclo de vida del producto. Se deberá preparar un nuevo informe periódico actualizado de seguridad, teniendo en cuenta las especificaciones relativas al contenido del informe y la fecha internacional de registro del medicamento para su periodicidad de notificación.<sup>4</sup>

Fig. 5 Periodicidad de entrega de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para un producto farmacéutico a partir de su año de nacimiento internacional (IBD) que corresponde al primer registro internacional obtenido para el medicamento

La responsabilidad de la industria farmacéutica con respecto a las acciones de comunicación con el público y con los profesionales de la salud para las cuestiones de seguridad relacionadas con los medicamentos, se vería favorecida si los fabricantes establecen de manera rutinaria, actividades para comunicar nueva información de seguridad a las autoridades regulatorias y a los centros de Farmacovigilancia en todos los países donde se comercializa el fármaco en cuestión.<sup>29</sup>

Las autoridades regulatorias y los fabricantes deberían establecer procedimientos de mutuo acuerdo para

la gestión de una crisis y para hacer frente a cualquier nueva información de seguridad. Tanto el fabricante como el ente regulador necesitan tener una visión común establecida y estar de acuerdo en cuanto a lo que ellos consideran como un nuevo problema de seguridad y lo que constituye una crisis, con lo que los problemas de la falta de comunicación y la falta de confianza se minimizan cuando surgen las crisis. Esto fundamenta la importancia de generar los Informes Periódicos de Seguridad en lineamiento con lo requerido en cada legislación de los países donde se comercializa un producto.<sup>29</sup>



## CAPÍTULO 6

### Detección de Señales

*El objetivo más importante de la Farmacovigilancia es la identificación de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos. La observación clínica y la notificación de sospechas de reacciones adversas (a través del Sistema de Notificación Espontánea descrito anteriormente) suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar alertas (señales) o hipótesis de causalidad, y también para diseñar estudios específicos de Farmacovigilancia activa, que permitirán conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población general y de los destinados a subpoblaciones específicas.<sup>4</sup>*

La revisión sistemática de las bases de datos que contienen información sobre los reportes de casos de sospecha de reacciones adversas relacionadas a fármacos, ha sido una labor exhaustiva realizada durante años en manos de profesionales expertos en el tema con el fin de identificar tendencias y asociaciones entre los eventos reportados y los medicamentos involucrados. En años anteriores, esta labor implicaba la revisión manual de muchos documentos para poder estimar y detectar las señales mediante el uso de complicados algoritmos, relaciones estadísticas y matemáticas con el fin de generar las alertas correspondientes. De tales alertas se desprende la realización de alguna intervención con respecto a la administración, distribución e inclusive a la comercialización de un producto farmacéutico identificado como potencial responsable en provocar el perjuicio y por tanto generar la alerta. Hoy en día, ésta forma tradicional de detección de señales se ha complementado con el uso de sistemas sofisticados de cómputo que emplean técnicas de exploración de datos.

La extracción de datos o minería de datos (data mining) consiste en la obtención de información contenida implícitamente en los datos, que pueda resultar útil para algún fin o proceso. Abarca un conjunto de técnicas encaminadas a obtener conocimientos procesables a partir de grandes bases de datos. En otras palabras la explotación de datos sondea, prepara y analiza los datos para extraer la información 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 e interdependencias. En los diversos pasos para la identificación y la evaluación de riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de reacciones adversas mediante el uso de técnicas de explotación de datos puede brindar información adicional sobre la existencia de reacciones adversas notificadas y su relación con un medicamento.<sup>29</sup>

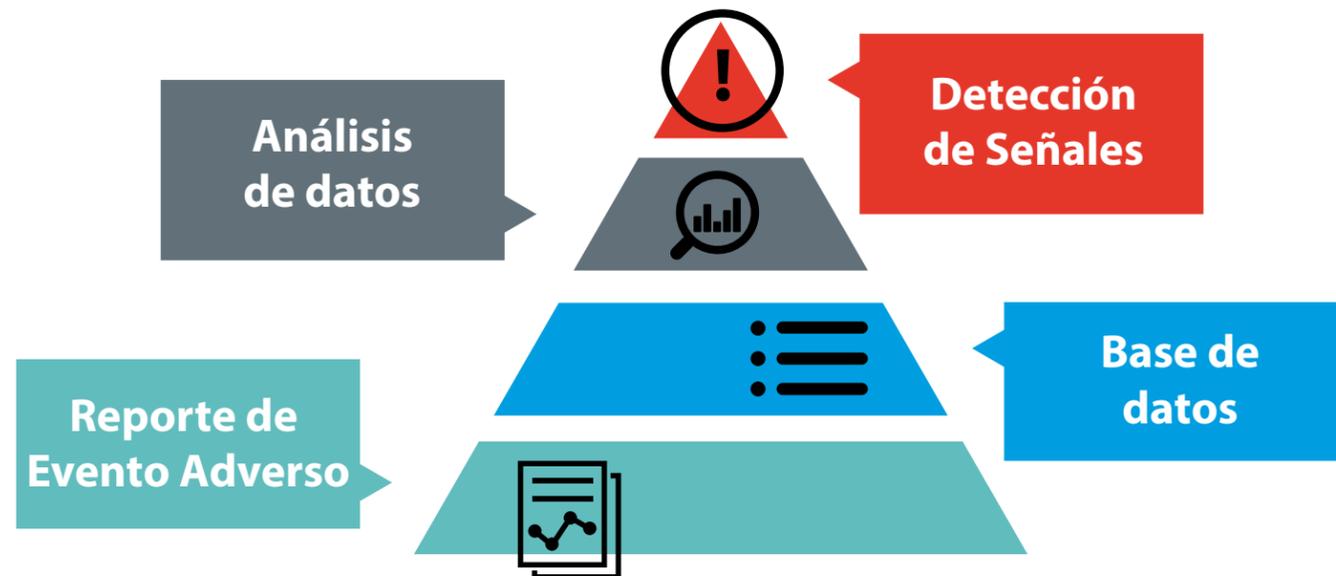


Fig. 6.1 Componentes que alimentan el Sistema de Farmacovigilancia y permiten la Detección de Señales a partir de la información recopilada

La exploración de datos contribuirá a aumentar las estrategias de detección de señales existentes y resultará especialmente útil, para evaluar patrones, tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones farmacológicas. Asimismo, brindará información adicional sobre la existencia de señales y sus posibles distribuciones de probabilidad, tales como el algoritmo gamma de Poisson o el teorema de Bayes.<sup>29</sup>

Mediante la aplicación de estas técnicas en grandes bases de datos como por ejemplo VigiBase del UMC, el sistema AERS (Adverse Event Reporting System) de la FDA y el sistema para notificar reacciones adversas de las vacunas (VAERS), es posible identificar una reacción adversa extraña o inesperada relacionada con medicamentos y proceder en consecuencia a ulteriores investigaciones.<sup>29</sup>

En el caso específico de la base de datos AERS de la FDA, esta se nutre de los reportes espontáneos de sospechas de eventos adversos recolectados de profesionales de la salud, consumidores y compañías farmacéuticas.<sup>28</sup> Cada reporte incluye uno o más eventos adversos que aparentemente se asocian con la administración de una droga, así como indicaciones e información demográfica limitada. Para el año 2013 AERS contenía

aproximadamente 5 millones de reportes y actualmente recibe medio millón de estos reportes cada año.<sup>31</sup>

Con el fin de identificar señales de seguridad a partir de los reportes espontáneos de reacciones adversas, la técnica de minería de datos ha sido implementada para mejorar la tradicional revisión de los reportes por parte de expertos. Con la implementación de estas innovadoras técnicas se analizan grandes volúmenes de datos acumulados de manera más pronta. Estas técnicas de minería de datos se conocen comúnmente como algoritmos de detección de señales o SDA's por sus siglas en inglés (Signal Detection Algorithms) y son empleadas para explorar bases de datos de reportes espontáneos con el fin de extraer asociaciones entre reacciones adversas y medicamentos que pueden evadir el escrutinio de las valoraciones realizadas de forma manual. La idea de implementar sistemas sofisticados de análisis de datos es monitorizar, priorizar e identificar nuevas señales de seguridad a partir de los reportes de sospecha de reacciones adversas que requieran mayor atención.<sup>31</sup>

La minería de datos no permite establecer funciones de causalidad entre un producto y las reacciones adversas reportadas para este; más bien su utilidad

radica en posibilitar la identificación de eventos raros o inesperados, pues brinda información oportuna para las investigaciones en curso y que pueden estar referidas a nuevas reacciones adversas no declaradas en el etiquetado, sobre todo si son graves; al aumento aparente en la gravedad de un evento declarado en el etiquetado; al aumento de la frecuencia de reacciones adversas graves raros o nuevas interacciones entre medicamentos y entre medicamentos y alimentos o suplementos alimenticios.<sup>29</sup>

Es responsabilidad del personal especializado en Farmacovigilancia evaluar periódicamente la información contenida en la base de datos con el fin de detectar señales. Las señales halladas se analizan y se evalúa la pertinencia de proponerlas como tema de discusión con la autoridad reguladora. Cuando se considere que la señal detectada constituye un problema inminente de salud pública, el hecho debe ponerse de inmediato en conocimiento de las partes implicadas, es decir los responsables del producto y las autoridades competentes, esto con el fin de tomar las acciones correspondientes. A través de los años, estas generaciones de señales han resultado en el retiro del mercado de un medicamento, por ejemplo la ebrotidina y la cerivastatina, por mencionar algunos.<sup>4, 29, 32</sup>

En el caso de la cerivastatina, esta fue aprobada como agente regulador de los lípidos en 1997. A finales del año 2000, se habían notificado un total de 549 casos de rabdomiólisis asociados a ese fármaco al Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional de Uppsala (Suecia) razón por la cual se difundió un mensaje que advertía de la posible relación entre la cerivastatina, las miopatías y la rabdomiólisis. Meses antes de que se generará la alerta del UMC, la FDA, basada en la información de su propia base de datos, solicitó que se modificara la información de seguridad de este producto, de esta manera en noviembre de 1999 se modificó en los Estados Unidos la información sobre prescripción de medicamentos para hacer constar en ella una contraindicación del uso combinado de cerivastatina y gemfibrozilo, otro fármaco utilizado como regulador de lípidos. En junio de 2001 se adoptaron medidas reglamentarias de alcance europeo para declarar contraindicado el uso simultáneo de cerivastatina y gemfibrozilo. El 8 de agosto de 2001 el fabricante retiró voluntariamente la cerivastatina del mercado aduciendo que incrementaba el riesgo de rabdomiólisis, sobre todo combinada con gemfibrozilo.

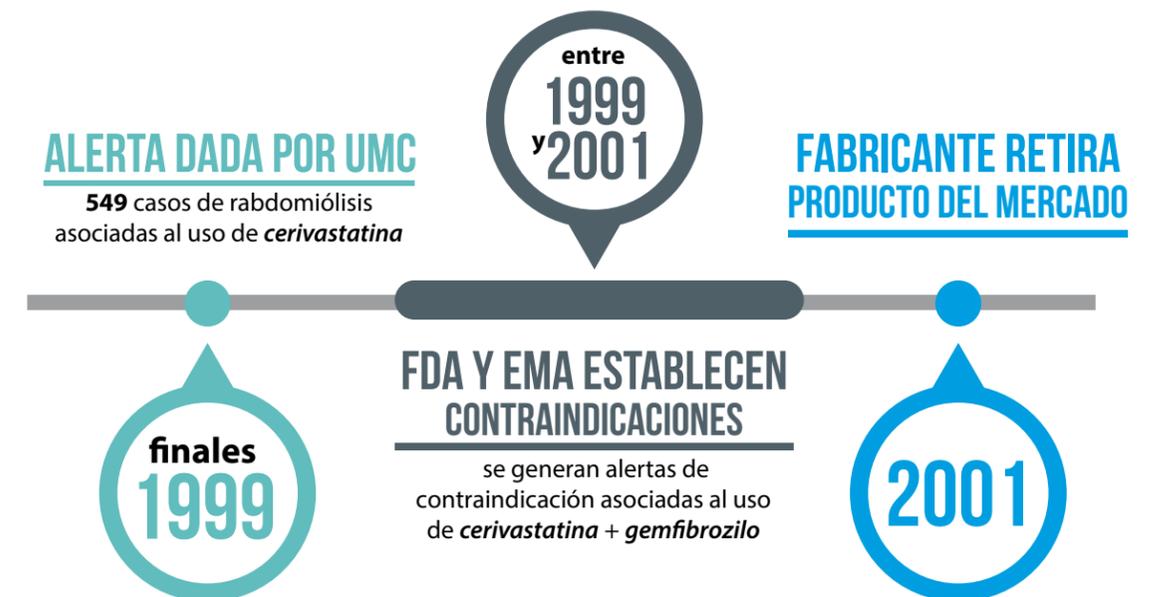


Fig. 6.2 Caso de Cerivastatina y como las señales detectadas permitieron un retiro voluntario del mercado de este producto por parte del fabricante

Con respecto a las reacciones adversas inevitables, el objetivo debe ser la detección precoz, esta es la principal medida de prevención y permitirá reducir la magnitud del daño. La información, tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes, constituye sin duda la mejor estrategia. Se deben establecer mecanismos de integración de las actividades de vigilancia sanitaria en materia de promoción y publicidad, en relación con la información sobre las reacciones adversas, las advertencias y las contraindicaciones.<sup>4</sup>

Otras agencias regulatorias y compañías farmacéuticas alrededor del mundo también aplican algoritmos de detección de señales para analizar sus propias bases de datos de reportes de eventos adversos. Estos algoritmos son diseñados para computar medidas de asociación estadística entre los pares droga-evento reportados en las bases de datos. Estas medidas son usualmente interpretadas como marcadores de señal, con largos valores representando fuertes asociaciones de lo que se asume son verdaderos eventos adversos.<sup>31</sup>

La detección de señales ha constituido una labor de vital importancia en el campo de la Farmacovigilancia y los temas relacionados a la seguridad de los medicamentos una vez que estos son comercializados alrededor del mundo. Esta tarea rutinaria garantiza la seguridad de los fármacos en cuanto a que permite tomar acciones de emergencia en el momento en el que se generan señales sobre una droga específica. Sin embargo la detección de señales es una tarea que se fortalece en medida en que se dé el reporte de sospechas de reacciones adversas. El sub-registro es por lo tanto es uno de los principales impedimentos para que se optimice esta labor y debe recalcarse la importancia de notificar todo evento adverso relacionado a medicamentos con el fin de fortalecer las bases de datos de las cuales se extraen estas señales.



## CAPÍTULO 7

### Planes de Manejo de Riesgo

*En el año 2005, la Agencia Europea de Medicamentos introdujo el Plan de Gestión de Riesgo (PGR), también conocido como RMP por sus siglas en inglés (Risk Management Plan), como un instrumento para la planificación de las actividades de Farmacovigilancia y minimización de riesgos para las nuevas drogas.<sup>33</sup>*

Repetidos incidentes relacionados a la seguridad de los medicamentos pusieron en relieve las debilidades del sistema europeo de Farmacovigilancia, que se basó principalmente en la notificación espontánea de casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a medicamentos. Una evaluación más estricta antes de la aprobación de drogas y una vigilancia intensiva y de mayor alcance, posterior a la comercialización - a través de herramientas alternativas como lo son los ensayos clínicos aleatorios, los estudios observacionales y el uso de registros - podría haber impedido o limitado dichos incidentes.<sup>34</sup>

Desde el año 2005, la nueva legislación europea ha autorizado a los organismos reguladores para requerir que las compañías farmacéuticas presenten, junto con su solicitud de autorización de comercialización, un plan de gestión de riesgos que comprende compromisos detallados de Farmacovigilancia en actividades post-comercialización.<sup>34</sup>

La introducción de estos planes de gestión de riesgo (PGR), marcó un cambio hacia un enfoque más proactivo en la obtención de conocimientos sobre los problemas de seguridad relacionados a los medicamentos de reciente aprobación. Antes de implementar estos modelos, las autoridades reguladoras trabajaban bajo un enfoque más reactivo, basándose principalmente en los informes espontáneos de casos de sospecha de reacciones adversas relacionadas a medicamentos aportados por parte de los investigadores de estudios que se están corriendo o de la industria misma.<sup>33</sup>

Este cambio se debió al reconocimiento de las limitaciones en la predicción de los riesgos asociados a los fármacos, originados a partir de los estudios clínicos para obtener la aprobación del medicamento. Además, las autoridades se han tenido que enfrentar a retiros de drogas de alto perfil con regímenes de tratamiento cada vez más complejos, por ejemplo los productos biológicos, que en la actualidad se han convertido en

una importante clase que plantean nuevos retos en materia de Farmacovigilancia debido a la naturaleza misma del producto.<sup>33</sup>

Giezen et al señalan en su artículo sobre la evaluación de los estudios de seguridad post-aprobación, que aproximadamente uno de cada cuatro medicamentos biológicos aprobados en los EE.UU. y en la Unión Europea, requieren implementar medidas reglamentarias adicionales relacionadas con la seguridad después de la aprobación por parte las autoridades reguladoras, las cuales consisten en comunicaciones escritas a los profesionales sanitarios y las advertencias de "recuadro negro" (black box).<sup>35</sup>

Esto ilustra la necesidad de que los datos de seguridad se recopilen a lo largo del ciclo de vida de un medicamento, debido a las limitaciones conocidas de los ensayos clínicos en la predicción de la seguridad durante el uso en el mundo real. Por lo tanto, los datos posteriores a la comercialización ofrecen un complemento valioso y necesario en la evaluación continua de la relación riesgo-beneficio de los medicamentos comercializados, especialmente con respecto a la seguridad.<sup>35</sup>

En noviembre del año 2004, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en las tres regiones que la comprenden (Unión Europea, Japón y los Estados Unidos) emitió directrices y recomendaciones sobre la planificación en las actividades de Farmacovigilancia, centrandose su atención hacia la aprobación de productos, con el fin de tener un enfoque más proactivo orientado a la identificación y cuantificación de las preocupaciones sobre la seguridad después de la comercialización de los productos.<sup>35</sup>

De este modo, un año después, en noviembre del 2005, se adoptó la directriz ICH sobre la planificación de la Farmacovigilancia en la Unión Europea, incluidos los requisitos adicionales, entre los cuales se incluye la presentación obligatoria de un Plan de Gestión de Riesgos (UE-PGR), el cual se convirtió en uno de los documentos que forman parte de la solicitud de comercialización de los medicamentos.<sup>33</sup>

Los titulares de la autorización de comercialización deben planificar medidas de Farmacovigilancia para cada medicamento individual en el contexto de un sistema de gestión de riesgos. Las medidas deben ser proporcionales a los riesgos identificados, los riesgos potenciales y la necesidad de información adicional sobre el medicamento. También debe garantizarse que toda medida clave incluida en un sistema de gestión de riesgos se lleve a cabo según las condiciones de la autorización de comercialización.<sup>36</sup>

El estado de vigilancia adicional es particularmente importante cuando se concede la autorización de comercialización de medicamentos que contengan una sustancia activa nueva y para todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares para que no se limite la experiencia post-comercialización.<sup>36</sup>

Un Plan de Gestión de Riesgos es un documento que describe un conjunto de actividades e intervenciones de Farmacovigilancia las cuales están dirigidas a determinar (identificar), caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a los medicamentos, así como la evaluación de la efectividad de dichas intervenciones. Calvo y Zuñiga en su artículo "La nueva legislación sobre Farmacovigilancia en la Unión Europea: Consideraciones para Biosimilares" (EU's New Pharmacovigilance Legislation: Considerations for Biosimilars) describen el Plan de Gestión de Riesgos como un documento dinámico, autónomo que debe ser actualizado durante todo el ciclo de vida del medicamento.<sup>36</sup>

En general, la gestión de riesgos tiene varias etapas. Primeramente se da la caracterización del perfil de seguridad del medicamento, incluyendo lo que se conoce o se desconoce del mismo. Luego se planifican las actividades de Farmacovigilancia para caracterizar los riesgos conocidos e identificar nuevos riesgos y aumentar el conocimiento en general sobre el perfil de seguridad del medicamento. Finalmente se debe diseñar una estrategia de planificación y ejecución de la minimización y mitigación de riesgos, así como una evaluación de la efectividad de estas actividades.<sup>36</sup>

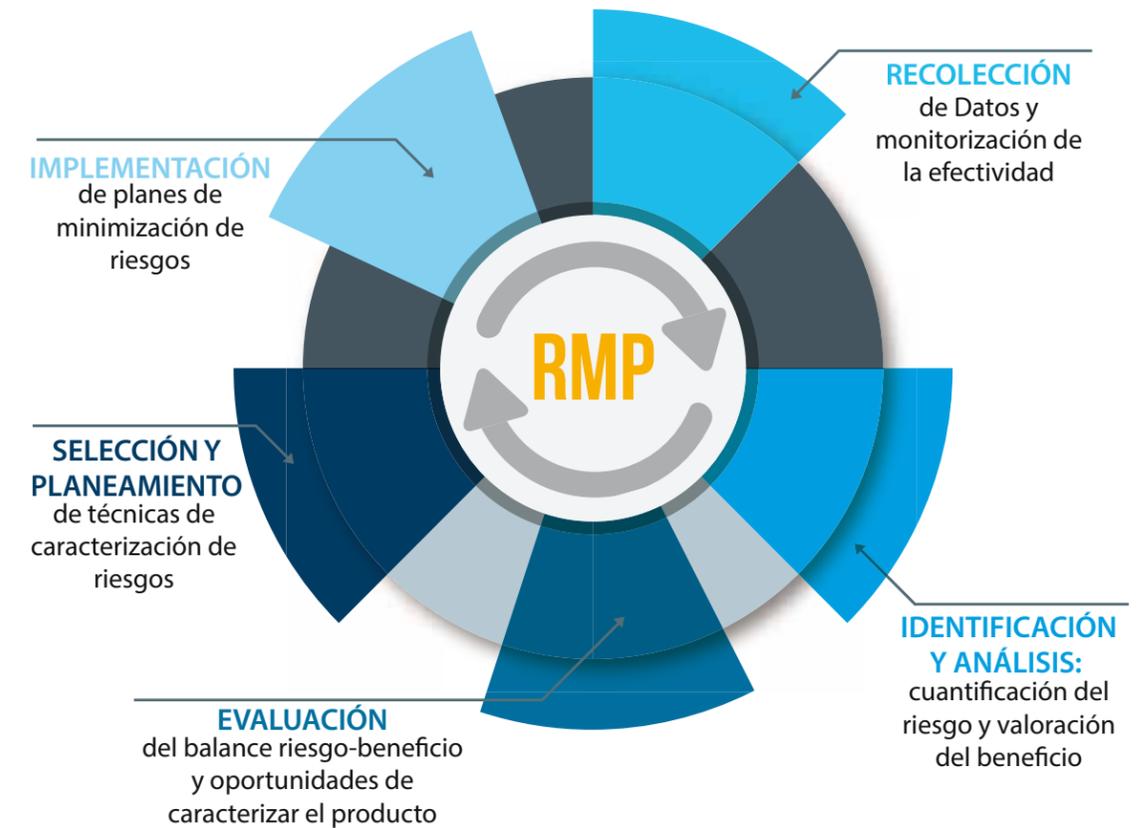


Fig. 7 Ciclo de etapas asociadas al Plan de Manejo de Riesgos (RMP) y a las actividades de vigilancia definidas para un fármaco

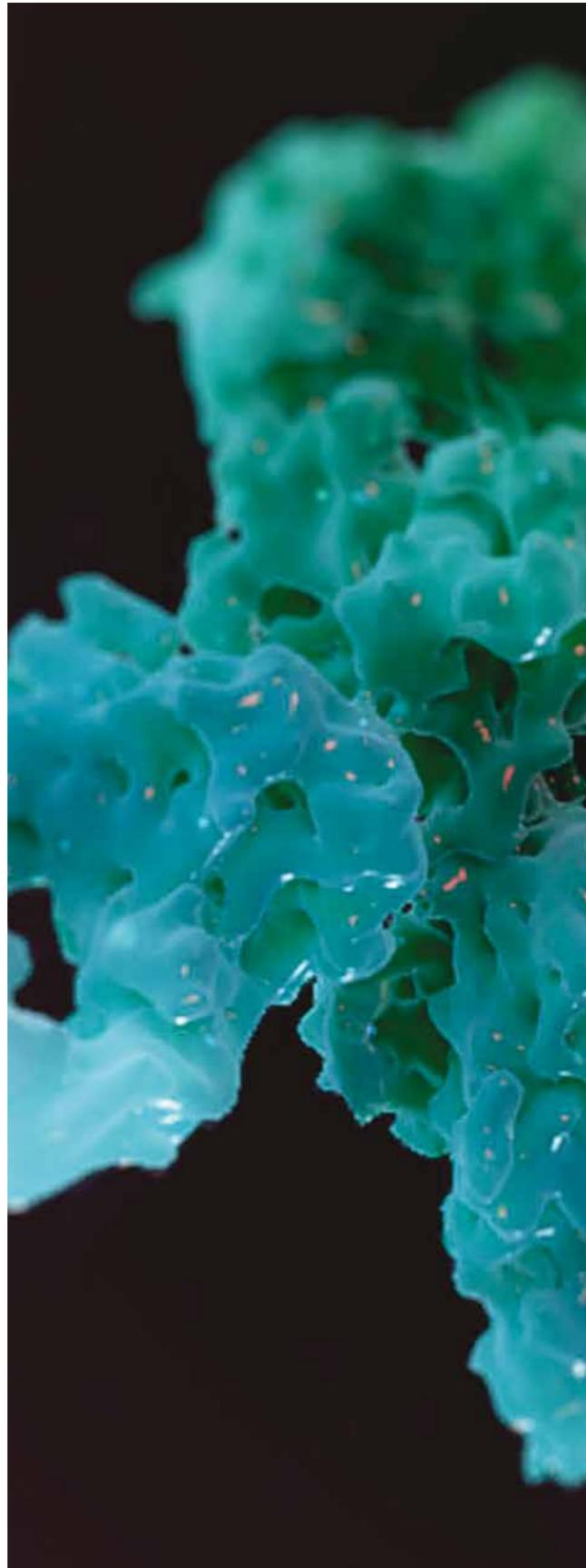
El núcleo del Plan de Gestión de Riesgos es la especificación de seguridad que describe todos los problemas de seguridad en detalle. Estas preocupaciones de seguridad se clasifican como "riesgos identificados importantes"; "riesgos potenciales importantes" y "la información faltante", reflejando las incertidumbres en la aprobación.<sup>33</sup>

Estas especificaciones de seguridad son la base de un plan de Farmacovigilancia adaptado para el estudio los problemas de seguridad posteriores a la aprobación. Las actividades adicionales asociadas a los PGR podrían ser propuestas de forma anexa a la rutina de Farmacovigilancia establecida dependiendo de cuál sea la necesidad; si es caracterizar de mejor forma los riesgos ya identificados o bien, resolver incertidumbres existentes. Por ejemplo, los estudios post aprobación podrán ser requeridos para analizar la sospecha de riesgos basado en la farmacología de la nueva droga.<sup>33</sup>

Dichos documentos contienen un Plan de Farmacovigilancia que está compuesto de Actividades de Minimización de Riesgo de rutina y en algunos casos actividades adicionales. Las actividades de rutina comprenden: Farmacovigilancia de rutina, es decir el reporte de eventos adversos, uso de cuestionarios específicos, implementación de cartas a profesionales de salud ("Direct Healthcare Professional Communication" DHPC) y actualizaciones al inserto del producto, entre otras. Por otro lado las actividades de minimización de riesgo adicionales implican la implementación de materiales educativos o programas específicos, por ejemplo, materiales para profesionales de salud con el objetivo de educar en cuanto a la administración de formas farmacéuticas distintas de un mismo producto, cuando una nueva formulación es introducida al mercado.

La formalización del plan de desarrollo posterior a la autorización de un medicamento basada en la Farmacovigilancia proactiva es una nueva herramienta de base legal. La Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos. De acuerdo con esta definición, el objetivo de la legislación de la Unión Europea en materia de Farmacovigilancia es prevenir el daño de las reacciones adversas en el ser humano derivados de la utilización de los medicamentos autorizados, se pretende la promoción del uso seguro y eficaz de los medicamentos a través de información oportuna acerca de la seguridad, la cual es comunicada a los pacientes, los profesionales sanitarios y el público en general.<sup>36</sup>

Los Planes de Gestión de Riesgos fueron creados para satisfacer los requerimientos y cumplir con las regulaciones internacionales emitidas por entes como EMA o la FDA, así como las regulaciones locales establecidas por la autoridad de cada país. Sin embargo lo más importante es tener en cuenta que contar con PGR para los productos que se comercializan, es un deber de la Industria Farmacéutica, pues mediante su implementación se protege al paciente. En la región de Centroamérica y el Caribe, los Planes de Gestión de Riesgos deben ser sometidos a las autoridades de salud, ya sea por la vía de Farmacovigilancia o por la vía Regulatoria. En algunos países la ley solicita el sometimiento de los planes de gestión de riesgo por ambas vías.



## CAPÍTULO 8

### Retos y Responsabilidades de la Industria Farmacéutica y las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia

*A pesar de las diferencias en la organización y niveles de desarrollo, todos los sistemas de Farmacovigilancia enfrentan desafíos en común en esta materia. Tales desafíos pueden enfrentarse pero es muy importante adoptar nuevas oportunidades en algunas áreas relacionadas entre sí, como lo son la participación del público, la colaboración y las asociaciones entre la industria, la academia y los gobiernos y autoridades, la incorporación de la informática como la valiosa herramienta que es, la adopción un enfoque global, con el fin de unificar conceptos y mejorar la comprensión y la transmisión de la información que se recopila, y la evaluación el impacto de los esfuerzos. Los avances en ciencia y tecnología, junto con exigentes expectativas de la sociedad, cambian la naturaleza y el enfoque de éstos desafíos, por lo que las diferencias regionales implican necesariamente que un enfoque único no es adecuado para todas las regiones, aunque el intercambio de las mejores prácticas, puede ayudar a cada región.<sup>3</sup>*



Fig. 8 Desafíos de los Sistemas de Farmacovigilancia emergentes

El desarrollo de la Fármaco-epidemiología como una disciplina podría no haber ocurrido sin los esfuerzos de colaboración de la Industria Farmacéutica y la Academia. La infraestructura de las bases de datos, los registros y la publicación de estudios observacionales de apoyo post-aprobación, a la larga se pueden atribuir a las necesidades de la Industria Farmacéutica y de las Autoridades en medicamentos. Tomados del sector financiero, los conceptos de evaluación del riesgo y manejo del riesgo fueron modificados para reflejar las necesidades en el cuidado y promoción de la salud.<sup>30</sup>

La Industria Farmacéutica tiene una responsabilidad primordial sobre la seguridad de los medicamentos. Los fabricantes cuentan con una posición única para monitorizar la seguridad de los medicamentos tanto desde el inicio del desarrollo de la droga; como de forma posterior a lo largo de la vida del medicamento. Muchas compañías han desarrollado eficientes e innovadores sistemas de monitorización de medicamentos que han contribuido a la detección de nuevas señales de seguridad. La Industria Farmacéutica ha alcanzado muchos avances tecnológicos en el desarrollo de drogas que se han implementado en la seguridad de nuevos productos.<sup>29</sup>

El número del personal involucrado en Farmacovigilancia a nivel de la Industria Farmacéutica está creciendo. Esto ha sido la respuesta a los elevados estándares regulatorios que han sido establecidos a nivel nacional e internacional y al aumento sobre los requerimientos de monitorización post aprobación de productos, impuestos por las Autoridades Regulatorias, en materia de medicamentos. La comunicación y el intercambio de información entre la industria y las autoridades reguladoras se han implementado como resultado de los acuerdos regionales e internacionales de armonización que han emergido en los últimos años. La educación continua dirigida al profesional de salud, la educación al paciente y el patrocinio a través de la Industria en actividades relacionadas a fármacos, son labores que se constituyen en una contribución al uso seguro de los medicamentos.<sup>29,31</sup>

El informe CIOMS sobre la evaluación del riesgo-beneficio de los medicamentos después de la comercialización, ha contribuido a un enfoque más sistemático para determinar el mérito de los medicamentos disponibles. Una vinculación sistemática de los registros médicos y de la prescripción, a través de los estudios de utilización de medicamentos –una de las áreas de la fármaco-epidemiología, en conjunto con la Farmacovigilancia-, contribuiría a una mayor precisión. Esta es una tarea que usualmente no se encuentra dentro de las funciones tradicionales de los centros nacionales de Farmacovigilancia. Entidades externas como la academia y la misma industria farmacéutica pueden convertirse en aliados que colaboren con esta tarea y permitan un mayor aprovechamiento y fortalecimiento del sistema nacional de Farmacovigilancia de un país.<sup>29</sup>

Existe una vital y compleja relación entre un amplio rango de socios o actores en la práctica de monitorización de fármacos. Mediante la colaboración sostenida y el compromiso de la autoridad, los entes académicos, la industria farmacéutica, y los mismos profesionales de salud, se pretende alcanzar retos desafiantes en Farmacovigilancia, como lo son dar a conocer esta disciplina y que continúe floreciendo y desarrollándose. Estos socios deben anticiparse, entender y responder de forma conjunta a las expectativas y a la demanda continua y creciente del público, de los administradores de salud, de los oficiales de seguridad y de los profesionales de salud. La posibilidad de que esto suceda en ausencia de un sistema sólido y comprensivo que haga esta colaboración posible es muy pequeña, por lo tanto se requiere la implementación de estas alianzas con el fin de enfrentar los desafíos en la materia. Las restricciones a las que se enfrenta la efectiva monitorización de medicamentos incluyen el entrenamiento, los recursos, el apoyo político así como una especializada infraestructura científica. El entendimiento y oportuno abordaje de estas restricciones podría sentar las bases para el futuro desarrollo de la ciencia y la práctica de la Farmacovigilancia de forma amplia y basta.<sup>29,31</sup>

Con respecto a los retos en materia de Farmacovigilancia a los que se enfrenta la región de Centroamérica y el Caribe, la apertura del sistema de notificación al

público consiste en un punto interesante a desarrollar. Sólo la personas que utilizan el medicamento, es decir, el paciente, conoce el beneficio real y el daño que experimenta a raíz de un medicamento que está utilizando. Las observaciones e informes realizados por un profesional de la salud serán una interpretación de una descripción que originalmente fue proporcionada por el paciente. Se cree que la participación directa del paciente en el reporte de los problemas relacionados con los medicamentos, incrementaría la eficiencia del sistema de Farmacovigilancia y permitiría compensar algunas de las deficiencias de los sistemas que se basan únicamente en los informes de profesionales de la salud.<sup>29</sup>

Normalmente cuando un paciente sospecha que ha sido afectado por una reacción adversa a un medicamento, se le recomienda que informe a su médico, para que el médico reporte la sospecha de reacción adversa al centro de Farmacovigilancia correspondiente. Sin embargo, se estima que sólo el 5% de los médicos alrededor del mundo participan de manera activa en cualquier sistema de Farmacovigilancia. Hay estudios que indican que los sistemas para el registro de las preocupaciones del paciente pueden identificar nuevas señales de seguridad de los medicamentos antes que aquellos sistemas de información que se basan de forma exclusiva en la notificación por parte de los profesionales de la salud.<sup>29</sup>

Al respecto la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica propone en su documento sobre las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas la participación del público en los sistemas de notificación. Los pacientes pueden participar activamente en la generación de conocimientos sobre el perfil de seguridad de los medicamentos como notificadores de reacciones adversas y coprotagonistas importantes de las notificaciones al sistema. Es deseable que las notificaciones efectuadas por los pacientes sean identificadas en forma diferencial, respetando los principios de confidencialidad. Los problemas detectados concernientes a la seguridad en el uso de medicamentos deben informarse oportuna y adecuadamente a la comunidad.<sup>4</sup>

La Farmacovigilancia se ha convertido en un componente esencial de la regulación de drogas. En un futuro inmediato es probable que en los países en desarrollo, se adopte la forma convencional de vigilancia espontánea (sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas), a pesar de que este no sea un sistema perfecto. Muchos países en desarrollo no cuentan ni siquiera con sistemas rudimentarios de notificación, e incluso donde existen sistemas de Farmacovigilancia, el apoyo y la participación activa de los profesionales sanitarios, las autoridades reguladoras y administradores, tiende a ser deficiente. El sub-registro de reacciones adversas a medicamentos por parte de los profesionales de la salud sigue siendo un problema importante en todos los países.<sup>29</sup>

Con el propósito de apoyar una mayor participación de los profesionales de la salud en materia de Farmacovigilancia, lo ideal sería incluir dentro de la formación universitaria de dichos profesionales, la adecuada instrucción en el reconocimiento de las reacciones adversas a los medicamentos, así como enfatizar en la necesidad de comprometerse con los sistemas de Farmacovigilancia para generar reportes de casos concisos de alta calidad. Encuestas de todo el mundo revelan que, si bien el documento de seguridad del paciente se está introduciendo en los planes de estudios de medicina, farmacia, enfermería y otras ciencias de la salud; la cantidad de tiempo dedicado a este tema es probablemente insuficiente.<sup>3</sup>

Intervenciones específicas se han utilizado para mejorar la comunicación y notificación entre los profesionales de salud. Por ejemplo, un estudio realizado en un hospital universitario de tercer nivel en España encontró que una combinación de esfuerzos educativos e incentivos financieros dio como resultado un aumento en el número de informes de reacciones adversas a medicamentos y en la proporción de informes de reacciones adversas graves reportadas. Más allá de la participación individual de los practicantes, los profesionales pueden ser reclutados colectivamente. Por ejemplo, una asociación entre un centro de Farmacovigilancia y un consorcio de profesionales que atienden a pacientes con una determinada enfermedad rara, puede ser desarrollada

para mejorar la presentación de informes de sospechas de reacciones adversas en este contexto.<sup>3</sup>

La Farmacovigilancia es un esfuerzo global. Con el aumento del uso y circulación de medicamentos en todo el mundo, la importancia de adquirir un enfoque global en la seguridad de los medicamentos es más importante ahora que nunca antes. Muchos obstáculos deben ser superados antes de alcanzar este objetivo, quizás el principal desafío que se debe abordar es el desarrollo de la infraestructura y la capacidad de generar en los países en desarrollo, sistemas de Farmacovigilancia factibles y significativos, ya que muchos de estos territorios aún no cuentan con sistemas de reglamentación farmacéutica totalmente funcionales.<sup>3</sup>

La autoridad reguladora considera la vigilancia posterior a la comercialización de drogas, como una actividad que es útil para una función distinta, separada del proceso de evaluación y aprobación de nuevos medicamentos. Si bien es cierto, la vigilancia posterior a la comercialización se basa en sus propias fuentes de información, infraestructura y experiencia, esta información generada a partir de estos sistemas y recursos puede ser compartida con otras disciplinas y enriquecer la gestión en relación a los medicamentos y a las actividades regulatorias.<sup>29</sup>

Un sistema de información normalizado para problemas de seguridad que surgen durante los ensayos clínicos, podría servir como una herramienta útil para las agencias reguladoras y para los comités de ética, fomentando así el intercambio de información entre ellos y los investigadores y patrocinadores. El sometimiento expedito vía electrónica de informes de seguridad de los países de la ICH ha facilitado el proceso de información, hasta cierto punto; sin embargo, la revisión rutinaria de información sobre seguridad requiere considerables recursos, experiencia, apoyo y compromiso por parte de los involucrados.<sup>29</sup>

Una vez que la investigación de nuevos medicamentos está en la etapa de post-comercialización (estudios de fase IV) de seguridad puede ser monitoreada para cumplir con las condiciones de registro, sobre todo cuando

hay preocupaciones no resueltas. Esto puede conducir a mejores y más rápidos cambios en el etiquetado o incluso la retirada de un nuevo medicamento del mercado cuando lo amerita. La aplicación de rutina de los principios de las buenas prácticas clínicas que garanticen la seguridad del paciente y el cumplimiento estricto de los requisitos reglamentarios prescritos mejorarían sustancialmente las normas de los ensayos clínicos.<sup>29</sup>

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia establecen que esta disciplina se fundamenta en la recolección de una buena información. Los avances en la disponibilidad de datos y métodos analíticos están cambiando el panorama en esta área y se amplía el ámbito de alcance. Por ejemplo, los avances en la informática se pueden utilizar para realizar una búsqueda en grandes bases de datos de reporte espontáneo, se puede revisar un gran número de informes con técnicas avanzadas como el procesamiento de los términos reportados y generar relaciones a partir de estos. El desarrollo de sistemas de vigilancia activa, permite generar nuevas fuentes de datos que se utilizarán para la identificación de señales de seguridad de drogas y para facilitar la notificación de sospechas de reacciones adversas.<sup>29</sup>

Los sistemas de datos de salud han pasado de historias clínicas en papel a los registros de salud electrónicos, a raíz de esto ha habido un interés creciente en la exploración de estos datos para identificar las señales de seguridad de los medicamentos. Del mismo modo, se ha establecido un claro interés por la búsqueda de datos utilizando Internet para identificar los efectos secundarios de los medicamentos. Se ha demostrado la viabilidad de la generación de informes de seguridad de casos individuales a partir de la historia clínica electrónica, sin embargo a pesar de la utilidad de los informes de seguridad de casos individuales automatizados, el impacto se limita si no se incluyen suficientes datos clínicos relevantes. Por ejemplo debates en línea dentro de un foro de pacientes específico a una enfermedad han generado información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluidos los relacionados con el uso fuera de indicación (off-label) de productos, sin embargo se debe tener un mecanismo que haga

que esta información sea verificable y se convierta en información útil para los sistemas de Farmacovigilancia.<sup>29</sup>

El ámbito de la Farmacovigilancia continúa creciendo conforme la matriz de medicamentos aumenta. Esto implica un nuevo reto tomando en cuenta que existe una conciencia de que la seguridad del fármaco es más que la vigilancia, la detección y evaluación de las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en condiciones claramente definidas y dentro de un rango de dosis específica. Más bien, la seguridad con respecto a los productos farmacéuticos está estrechamente ligada a los patrones de prescripción y uso de los medicamentos en la sociedad.<sup>30</sup>

Los problemas resultantes del uso irracional de medicamentos, los casos de sobredosis, los regímenes de polifarmacia y las interacciones manifestadas entre los mismos, el aumento en el uso de las medicinas tradicionales y hierbas con otros medicamentos, la venta ilegal de medicamentos y drogas de abuso facilitada a través de la Internet, el aumento en las prácticas de automedicación, la existencia de medicamentos de calidad inferior, los errores de medicación y la falta de eficacia, son contemplados dentro de la Farmacovigilancia. Por lo tanto, los sistemas actuales deben evolucionar con el fin de abordar adecuadamente este amplio alcance. Otro aspecto de alcance ampliado es la falta de límites claros entre productos sanguíneos, productos biológicos, dispositivos médicos, cosméticos, aditivos alimentarios y vacunas.<sup>29, 30</sup>

El sector genérico de la Industria Farmacéutica está recibiendo un llamado a incorporarse en las actividades de Farmacovigilancia de forma activa, compartiendo la misma responsabilidad que tienen las grandes compañías que comercializan productos innovadores. La industria no ha reconocido plenamente su responsabilidad de supervisar continuamente la seguridad de sus productos en todo el mundo. Existe la creencia errónea de que los medicamentos genéricos son intrínsecamente seguros, incluso cuando interactúan con otros medicamentos. El sector genérico es el mayor proveedor de medicamentos esenciales sobre todo en los países emergentes y en desarrollo. De forma generalizada se observa alrededor

del mundo que la Industria Farmacéutica de productos genéricos no se ha comprometido lo suficiente con las actividades de Farmacovigilancia, y es necesario que se asuman tales actividades con el propósito de garantizar la seguridad de este tipo de fármacos.<sup>29</sup>

La Farmacovigilancia es un esfuerzo global. Con el aumento del uso y circulación de medicamentos en todo el mundo, la importancia de adquirir un enfoque global en la seguridad de los medicamentos es más importante ahora que nunca antes. Muchos obstáculos deben ser superados antes de alcanzar este objetivo, quizás el principal desafío que se debe abordar es el desarrollo de la infraestructura y la capacidad de generar en los países en desarrollo, sistemas de Farmacovigilancia factibles y significativos, ya que muchos de estos territorios aún no cuentan con sistemas de reglamentación farmacéutica totalmente funcionales.<sup>3</sup>

En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos perjudiciales. Es posible minimizar estos posibles efectos adversos velando por un uso racional de los medicamentos y que estos sean seguros, eficaces y de calidad. El bienestar del paciente debe ser el fin de cualquier tratamiento y esto se refuerza procurando que se tomen decisiones terapéuticas que contemplen las expectativas y preocupaciones del paciente. Cumplir esos objetivos permite servir a la salud pública y promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando. Para esto se debe lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos proporcionando a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos. Se requiere formar a los profesionales de la salud para que entiendan la eficacia y los riesgos de los medicamentos que prescriben. En la medida que estos objetivos se cumplan se podrá mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y el público; y la Farmacovigilancia una herramienta clave para lograrlo.<sup>31</sup>

# BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [Página web] [Consultado el 23 de enero, 2016] Disponible en: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/india\\_annual\\_meeting/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/india_annual_meeting/en/)
2. Uppsala Monitoring Center [Página web] [Consultado el 23 de enero, 2016] Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>
3. Dal Pan G. Ongoing challenges in pharmacovigilance. *Drug Safety [serial on the Internet]*. (2014, Jan), [cited March 18, 2015]; 37(1): 1-8.
4. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2010.p 21-31
5. Gil, P., Amell, A., & Manrique, M. La Farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos. [Trabajo final de Graduación] Universidad de Medellín: Escuela de Salud

Pública, 2008.

6. Oliva de Meckler, P., & Juarez, Y. Capacitación sobre Farmacovigilancia al personal de salud del hospital general de accidentes (HGA) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) [Tesis]. Universidad de San Carlos de Guatemala, 2009.
7. Banahan, Benjamin F., III. "Chapter 9. Medication Safety and Pharmacovigilance." In: *Understanding Pharmacoepidemiology*. [Serial on Internet] Eds. Yi Yang, and Donna West-Strum. New York, NY: McGraw-Hill, 2011. [Retrieved in AccessPharmacy. Web. 9 Apr. 2015]; Available from: <http://accesspharmacy.mh-medical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=515&Sectionid=41502859>.
8. Honig P. Advancing the science of pharmacovigilance. *Clinical Pharmacology And Therapeutics [serial on the Internet]*. (2013, June), [cited March 18, 2015]; 93(6): 474-475.
9. Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines. Acuerdo gubernativo Número 712-99, República de

Guatemala (17 de Setiembre de 1999).

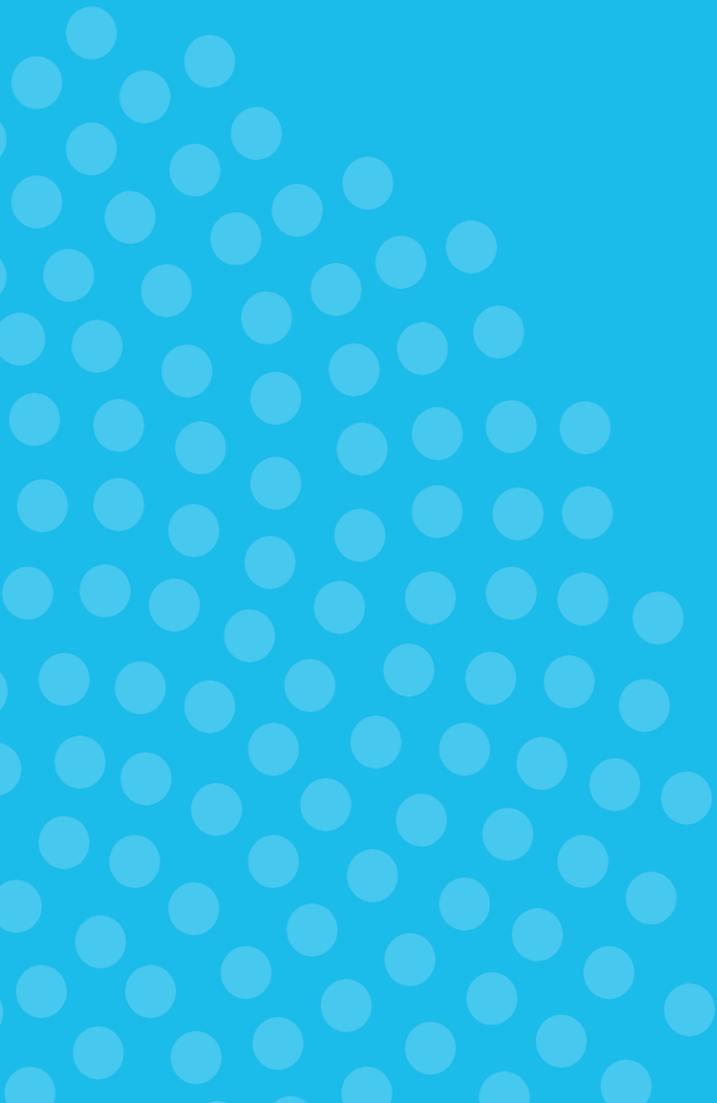
10. Directrices de Farmacovigilancia para las empresas responsables del registro sanitario de un medicamento o productos biológicos y afines. República de Guatemala (Año 2010).
11. Programa Nacional de Farmacovigilancia. Normativa 19-2009, República de Guatemala (24 de Agosto del 2009).
12. Centro Coordinador Nacional de Farmacovigilancia: Guía de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas. Normativa 61-2009, República de Guatemala (24 de Agosto del 2009).
13. Política Nacional de Medicamentos. Acuerdo N° 1126, República de El Salvador. Diario Oficial Tomo 393 N°198 (24 de Octubre del 2011).
14. Norma y Guía para la notificación obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos. Normativa 063, República de Nicaragua (Enero 2011).

15. Acuerdo Ministerial 258, República de Nicaragua (30 de Marzo del 2012).
16. Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Decreto Ejecutivo N° 35244-S, República de Costa Rica. Diario oficial La Gaceta N° 98 (22 de Mayo del 2009).
17. Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Decreto Ejecutivo N° 39417-S, República de Costa Rica. Diario oficial La Gaceta N° 19 (28 de Enero del 2016).
18. Ley N° 1 Sobre Medicamentos y otros productos para la Salud Humana, República de Panamá. Gaceta Oficial N° 24, Tomo 218, Año XCVII (12 de enero del 2001).
19. Decreto Ejecutivo N° 178 de la República de Panamá. Gaceta Oficial N° 24, Tomo 344 (13 de julio, 2001).
20. Decreto Ejecutivo N° 147 de la República de Panamá. Gaceta Oficial N° 26 Tomo 487-A, Año CVI (11 de Marzo, 2010).
21. Resolución N° 119 del Ministerio de Salud de la República de Panamá. Gaceta Oficial N° 27 Tomo 484-A, Año CX (27 de Febrero del 2014).

22. Reglamento de Medicamentos. Decreto Ejecutivo 246-06 de República Dominicana. (Año 2006).
23. Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de uso humano durante la comercialización. Resolución N°04/2007 de la República de Cuba. Ámbito Regulador CECMED Año VII Número 00-62 (04 de Diciembre del 2012).
24. Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos. Regulación N° 49-2007 de la República de Cuba. Ámbito Regulador CECMED Año VII Número 00-63 (13 Diciembre del 2007).
25. Requisitos para la Comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la Comercialización. Regulación 51-2008 de la República de Cuba (04 Diciembre del 2007).
26. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de Uso Humano. Regulación M 81-15 de la República de Cuba (07 de Diciembre del 2015).
27. "The Food and Drug Regulations" Jamaica (04 de Agosto de 1975).

28. "The Food and Drug Regulations" Trinidad y Tobago (Año 1975).
29. World Health Organization and WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. "The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products", 2002. Disponible en: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en)
30. Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitorización de Uppsala. "Ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia", Enero 2010. Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/24731.pdf>
31. Harpaz R, DuMouchel W, LePendur P, Bauer-Mehren A, Ryan P, Shah N. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the FDA adverse event reporting system. *Clinical Pharmacology And Therapeutics* [serial on the Internet]. (2013, June), [cited March 18, 2015]; 93(6): 539-546.
32. Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: "La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos", 2004. Disponible en: <http://www.who.int/kms/initiatives/bluetrunk/es/index1.html>

33. Vermeer N, Duijnhoven R, Straus S, Mantel-Teeuwisse A, Arlett P, De Bruin M, et al. Risk management plans as a tool for proactive pharmacovigilance: a cohort study of newly approved drugs in Europe. *Clinical Pharmacology And Therapeutics* [serial on the Internet]. (2014, Dec), [cited March 18, 2015]; 96(6): 723-731.
34. Frau S, Font Pous M, Luppino M, Conforti A. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety?. *European Journal Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2010, Aug), [cited March 23, 2015]; 66(8): 785-790.
35. Giezen T, Mantel-Teeuwisse A, Straus S, Egberts T, Blackburn S, Leufkens H, et al. Evaluation of post-authorization safety studies in the first cohort of EU Risk Management Plans at time of regulatory approval. *Drug Safety* [serial on the Internet]. (2009), [cited March 23, 2015]; 32(12): 1175-1187.
36. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Safety* [serial on the Internet]. (2014, Jan), [cited March 18, 2015]; 37(1): 9-18.





UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

