

Programa nacional de farmacovigilancia: presente y futuro

National pharmacovigilance program: present and future

•••••
 Juan Alberto Roldán Saelzer¹, José David Mena Roa¹

 1 Subdepartamento Farmacovigilancia, Instituto de Salud Pública de Chile

 *Autor para la correspondencia: Juan Alberto Roldán Saelzer. jroldan@ispch.cl

•••••
 **RESUMEN**

La farmacovigilancia es un tema de creciente interés para la salud pública. Esta disciplina cuenta con 50 años de desarrollo en el mundo y 25 años en Chile. Actualmente el país cuenta con un marco normativo que sustenta un sistema nacional de farmacovigilancia en el que participan profesionales e instituciones sanitarias, además de titulares de registro y el propio Instituto de Salud Pública, que alberga al Centro nacional de Farmacovigilancia. El nombramiento de responsables institucionales de farmacovigilancia y el sistema de reporte en línea RED-RAM han mostrado un alto grado de adherencia por parte de las instituciones, lo que ha ido de la mano con un importante incremento en el número de reportes de sospechas de RAM y ESAVI recibidos por el sistema. Permanecen desafíos importantes para el futuro, como integrar a los pacientes al sistema de reporte, extender la farmacovigilancia activa, abordar temáticas como la resistencia antimicrobiana y los efectos adversos de excipientes, e impulsar la educación, la investigación y el uso racional de medicamentos.



Palabras Claves:

Farmacovigilancia, Sistema de farmacovigilancia; Reacción adversa a medicamentos; Reportes de RAM; Bases legales de farmacovigilancia.

Keywords:

Pharmacovigilance, Pharmacovigilance system; Adverse drug reaction; ADR reports; Legal bases of Pharmacovigilance.

•••••
 **ABSTRACT**

Pharmacovigilance is a topic of increasing interest for public health. This discipline has 50 years of development in the world and 25 years in Chile. Currently, the country has a regulatory framework that supports a national pharmacovigilance system in which healthcare professionals and institutions, in addition to marketing authorization holders and the Public Health Institute itself, which houses the National Pharmacovigilance Center, participate. The appointment of institutional pharmacovigilance managers and the RED-RAM online reporting system have shown a high degree of adherence by institutions, and this fact has gone, hand in hand, with a significant increase in the number of reports of suspected ADR and AEFI received by the system. Important challenges remain for the future, such as integrating patients into the reporting system, extending active pharmacovigilance, addressing issues such as antimicrobial resistance and excipient adverse effects, and promoting education, research, and rational use of drugs.



•••••
Copyright © 2020. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

•••••
Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés

•••••
Financiamiento. Los autores declaran ser funcionarios del Instituto de Salud Pública, no habiendo obtenido remuneración ni compensación económica alguna por la elaboración de este artículo.

INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia es un tema de creciente interés en el ámbito sanitario, definiéndose como el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos(1). Debido a que el acceso a medicamentos seguros, efectivos y de calidad, es uno de los objetivos para el desarrollo sostenible que ha definido para el presente quinquenio la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Farmacovigilancia se menciona en forma cada vez más frecuente como uno de los aspectos a considerar en actividades como la atención clínica, la función regulatoria, el suministro de insumos sanitarios y las políticas públicas de salud(2). Ante la conveniencia de documentar el estado de situación de esta actividad en Chile, desde el punto de vista de la autoridad reguladora, se aborda la presente revisión no sistemática de los antecedentes disponibles sobre el tema.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La historia de la Farmacovigilancia comenzó hace más de cincuenta años, cuando la decimosexta Asamblea Mundial de la Salud (AMS, 1963) invitó a los Estados Miembros a organizar una recopilación sistemática de información sobre las reacciones adversas graves a los medicamentos observadas durante su desarrollo y, en particular, después de su liberación para uso general(3); posteriormente, la decimoctava AMS (1965) invitó a los Estados Miembros a que establecieran, lo antes posible, sistemas nacionales de vigilancia sobre los efectos nocivos de los medicamentos, con el objeto de participar en el sistema internacional que se pretendía organizar bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (4); y la vigésima AMS (1967) acordó una resolución para iniciar un proyecto piloto de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), resolución que fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS(1,5).

En Chile, el Centro Nacional de Farmacovigilancia es parte del Instituto de Salud Pública (ISP), lo cual da cumplimiento a lo establecido en el principal documento que determina el marco regulatorio de la actividad, el Decreto Supremo N°3 del año 2010 (6). Sin embargo, la creación de este centro data del año 1994, cuando el ISP, en cumplimiento de la Resolución Exenta N°1093 de 1993, formó el Centro de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), asignándole, entre otras funciones, la de implementar programas de farmacovigilancia(7).

Otros hitos relevantes son, el año 1994, la conformación de un Comité de Expertos en Farmacovigilancia, responsable de analizar la causalidad de los efectos adversos reportados, el que, salvo una breve interrupción en 2011, ha tenido

continuidad en sus funciones y sesiona regularmente hasta hoy; además de la integración del Centro al Programa Internacional de Vigilancia de los Medicamentos de OMS, que se produjo el año 1996(7-9).

En nuestro país, la entrada en vigencia, el año 2011, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, más conocido como Decreto Supremo N°3, introdujo disposiciones relacionadas con la farmacovigilancia(6). Desde ese entonces, el Centro Nacional de Farmacovigilancia se ha enfocado en desarrollar e implementar la normativa que regula la actividad en Chile, incluyendo la Norma Técnica (N°140), aprobada el año 2012 por el Ministerio de Salud. Además, se creó el Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas, lo que permitió contar con un segundo comité de expertos en la evaluación de eventos adversos(10). Desde ese entonces, el progreso de la actividad ha sido constante y se ha visto un incremento en la base de profesionales con formación en el tema, especialmente químicos farmacéuticos, pero también médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud, que participan activamente de la red de farmacovigilancia. El intenso trabajo desarrollado, así como la constante mejora en métodos y recursos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), llevó a que, en el proceso de acreditación como Autoridad Reguladora Nacional de Referencia Regional en Medicamentos (ARN Nivel IV), al cual el ISP y el Ministerio de Salud se sometieron el año 2016, nuestro país obtuviera dicho reconocimiento con el 100% de los indicadores de farmacovigilancia, cumplidos(11,13). En un corto a mediano plazo, se espera que el sistema regulador chileno se acredite nuevamente, esta vez en base a la nueva herramienta de evaluación de autoridades reguladoras nacionales de OMS, *Global Benchmarking Tool* (GBT)(14).

Los principales hitos históricos a nivel mundial y local, en el ámbito de la farmacovigilancia, pueden visualizarse en la línea de tiempo que se presenta en la figura N°1.

FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Desde sus inicios, el sistema nacional de farmacovigilancia ha funcionado en base al método de reporte espontáneo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación e Inmunización (ESAVI), a través de un formulario expresamente creado para este propósito, que debe estar autorizado mediante resolución del ISP, y está destinado a recopilar la información necesaria para conocer información útil sobre el caso, incluyendo tratamientos, evolución y secuelas que puedan afectar al paciente, para poder, de esta forma, evaluar su eventual relación causal con el medicamento sospechoso, su gravedad y el sistema afectado; los eventos

Figura 1

Línea de tiempo con algunos de los principales hitos en el desarrollo de la farmacovigilancia, en Chile y el mundo.

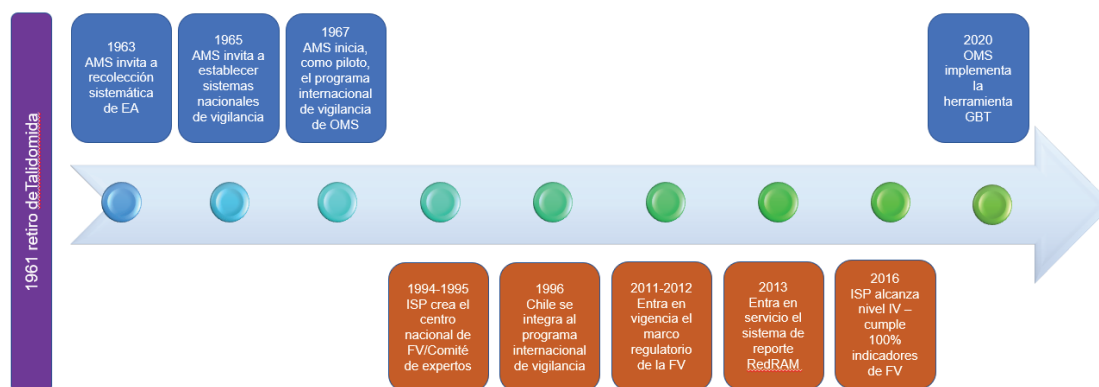


Figura 1: Principales hitos de la farmacovigilancia en el mundo (azul) y en Chile (naranja).

Figura 2

Página de acceso a los diferentes sistemas de reporte de sospechas de reacciones adversas que tiene a disposición el ISP.



Figura 2: La página web del ISP permite acceder a los sistemas de reporte en línea (Sistema de Notificación RED-RAM y Sistema de Notificación ESAVI-EPRO), al Sistema de Notificación Manual y sus respectivos formularios e instructivos, y a los documentos técnicos que entregan los fundamentos, lineamientos y orientaciones necesarias para entender y utilizar adecuadamente estos insumos (imagen tomada de página web de ISP).

reportables incluyen, además de las sospechas de RAM, los casos de dependencia a un medicamento, abuso, mal uso (errores de medicación) y la falta de eficacia(8,12). Desde 2013, el ISP dispone de un sistema de notificación en línea, conocido como Red-RAM, destinado a facilitar el reporte y, a la vez, conformar un sistema de registro local de las reacciones adversas que se han reportado, con lo que se ha facilitado la gestión local de los casos y se ha fortalecido el intercambio de información con el Centro Nacional de Farmacovigilancia(12,13). Este sistema es una aplicación electrónica a la que pueden acceder los establecimientos que, de acuerdo a la normativa vigente, deben notificar al Programa Nacional de Farmacovigilancia; es decir, establecimientos asistenciales, farmacias comunitarias e industria farmacéutica(15). No obstante, el sistema tradicional de reporte, mediante correo electrónico, en un formulario descargable desde la página web del ISP, sigue vigente, aunque representa actualmente no más de un 5% de los reportes (16).

En la página web del ISP, se puede acceder a los diferentes medios de reporte disponibles para realizar una notificación. En la figura N°2 se muestra la forma en la que se presenta la información en la página web del ISP (17).

En Chile, el marco normativo para el ejercicio de la farmacovigilancia está dado principalmente por el DS N°3, ya mencionado anteriormente, que establece que la vigilancia de la seguridad de las especialidades farmacéuticas está a cargo del ISP y que los profesionales de la salud, los establecimientos asistenciales y los Titulares de Registro Sanitario (TRS) tienen la obligación de comunicar al ISP todas las sospechas de RAM de las que tomen conocimiento (6). Además, los establecimientos de salud deben llevar un registro de los casos reportados al ISP, y los TRS deben establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia capaz de gestionar eficazmente la información sobre seguridad y dar cuenta de un balance beneficio- riesgo positivo para todos sus productos(6). Se dispone, también, de una Norma Técnica (NT N°140) que orienta el ejercicio de la farmacovigilancia, aprobada el año 2012, que describe la forma en que se debe proceder para cumplir con las disposiciones contenidas en el DS N°3 e introduce criterios de priorización para la notificación de las sospechas de RAM, como también la posibilidad, por parte de las instituciones, de delegar funciones específicas en profesionales que, de esta forma, estarán a cargo de las actividades de farmacovigilancia (encargados o responsables de farmacovigilancia - RFV) (18). La NT N°140 entrega también una serie de definiciones importantes para la práctica de la actividad(18). Otro elemento destacado que se introduce es el uso de dos herramientas de comunicación de información de seguridad desde los TRS hacia la autoridad regulatoria, denominados Informes Periódicos de Seguridad y Planes de Manejo de Riesgos, los que serán exigibles, mediante resolución, para productos que cumplan con determinados criterios, destacando las moléculas de nueva introducción al

mercado y los productos biotecnológicos, entre otros(18).

A lo anterior, se suman las modificaciones que se han introducido al Código Sanitario asignando responsabilidades en farmacovigilancia a los Directores Técnicos de las farmacias y a los responsables de ensayos clínicos que involucren el uso de medicamentos(19) y las disposiciones específicas en la Norma Técnica N°170, que regula el registro de los productos biotecnológicos, estableciendo requisitos adicionales en el reporte de las sospechas de RAM que los involucran(20). Más recientemente, se han sumado la aprobación de la lista de chequeo para Inspecciones en Farmacovigilancia a TRS(21) y la norma técnica N°207, sobre estándares Técnicos que deben cumplir los prestadores de salud para formar parte de la red asociada a la Ley Ricarte Soto (Ley 20.850), que establece que, para la etapa de tratamiento de estas patologías, se requiere que el establecimiento prestador haya nombrado, mediante resolución, un Químico Farmacéutico como responsable de farmacovigilancia(22).

El nombramiento de responsables de farmacovigilancia (RFV) en las entidades reguladas ha sido una de las claves del dinamismo del sistema nacional de farmacovigilancia(12). Como se explicó anteriormente, el DS N°3 personalizó en los directores de establecimientos la responsabilidad de desarrollar correctamente la pesquisa y reporte de sospechas de reacciones adversas y la NT N°140 dio a estos directores la posibilidad de delegar las funciones relacionadas a un funcionario, de preferencia un profesional de la salud, que asume de esta forma la gestión de las actividades tendientes al flujo eficaz de la comunicación de sospechas de RAM al interior del establecimiento y hacia el Centro Nacional de Farmacovigilancia(6,18). Actualmente, se acepta que el Químico Farmacéutico es un profesional idóneo para esta función, lo que se ha visto reafirmado por la experiencia y por las disposiciones normativas más recientes (22).

Este profesional debe hacerse cargo de: (a) La recolección y envío al ISP de las notificaciones de sospechas de RAM que acontezcan en el establecimiento, dentro de los plazos establecidos, y llevar un registro de los casos detectados en el establecimiento; (b) Recibir y difundir información sobre seguridad de medicamentos; y (c) Estar disponible para ser contactado desde el ISP ante la eventual necesidad de completar información referente a un caso previamente notificado (23). Cabe señalar que la norma técnica N°207, ya mencionada, incorpora en los protocolos de tratamiento de las enfermedades cubiertas por la Ley 20.850, una disposición para el seguimiento de los tratamientos, que señala que en estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas notificables de la terapia farmacológica, en función de los criterios, procedimiento y plazos establecidos por el Sistema de Farmacovigilancia del ISP, siendo el médico tratante el encargado de enviar el Formulario de Notificación de Reacciones Adversas al ISP y debiendo enviar, paralelamente, copia de dicho formulario al Comité de Expertos Clínicos del Prestador(22).

Otro elemento de gran importancia en la promoción del reporte ha sido el sistema de notificación en línea RED-RAM, el que entró en funciones el año 2013, y al que pueden acceder los establecimientos asistenciales de cualquier nivel de complejidad (incluyendo farmacias comunitarias), en tanto cuentan con los elementos técnicos esenciales (computador, conexión a internet), como también los titulares de registro (13). El año 2018, se recibió el 89% de los reportes por esta vía (16).

Los reportes de RAM recibidos en el ISP alimentan la base de datos nacional de sospechas de RAM y ESAVI, de donde luego se extrae la información, para ser codificada y enviada al Uppsala Monitoring Centre (UMC), contribuyendo así con la base de datos mundial de farmacovigilancia, que es una de las obligaciones que deben cumplir los países que son

integrantes del programa internacional de vigilancia de los medicamentos (24). Por otra parte, esta misma información es analizada, junto con información obtenida de otras fuentes (prensa, literatura científica o información de otras agencias) para la toma de decisiones en materia de seguridad de medicamentos, lo que se traduce en notas informativas o modificaciones en las condiciones de autorización, pudiendo llegar al retiro de un medicamento del mercado. Estas decisiones se difunden a través de la página web del ISP y se compendian en los boletines que periódicamente publica el Centro Nacional de Farmacovigilancia (13) (Figura N°3).

Todo este proceso se describe en el instructivo para el reporte de sospechas de RAM, disponible en la página web del ISP (23).

Figura 3
 Flujo de los datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

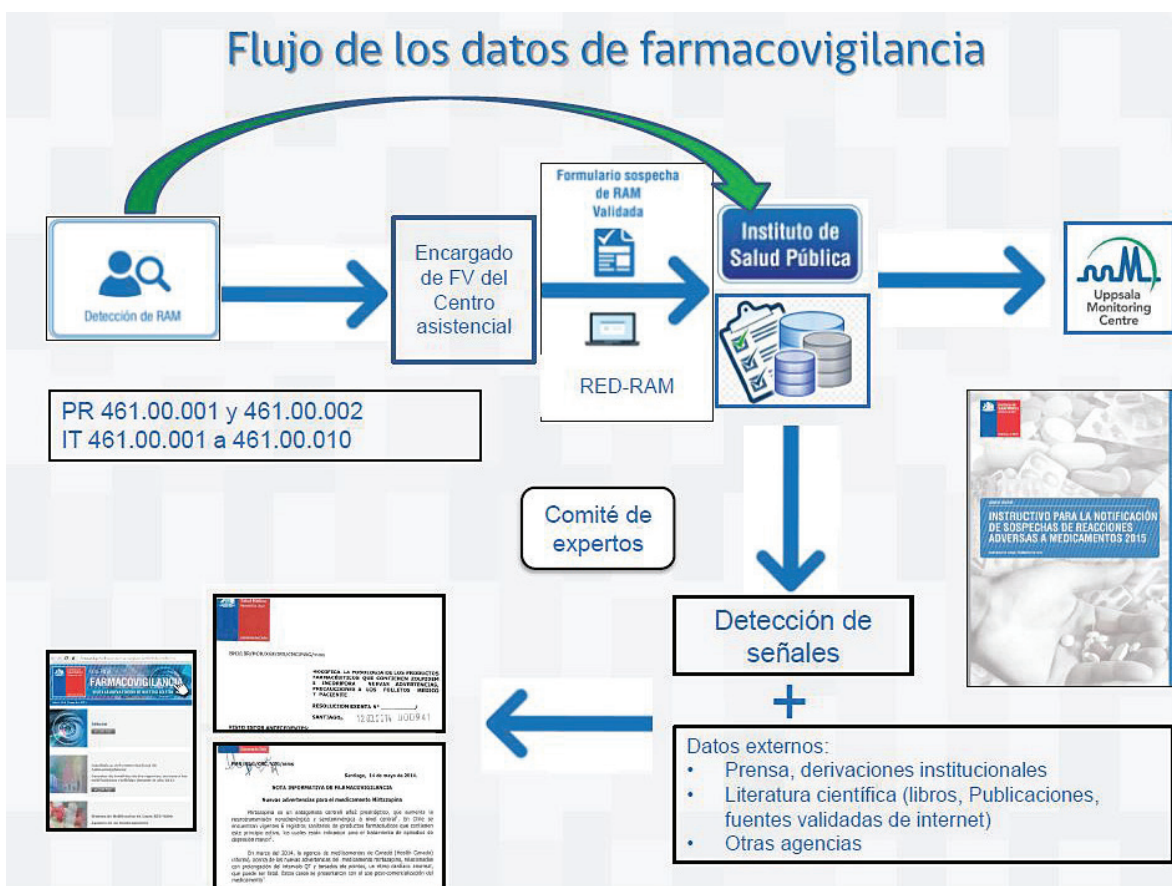


Figura N°3: Se muestra el flujo de los reportes de RAM en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Los reportes se reciben provenientes de profesionales e instituciones, (a) de manera convencional, por correo electrónico, en formulario digital descargable a través de la página web del ISP, o (b) por sistema de reporte en línea RED-RAM; en ambos casos, de provenir de instituciones, deben pasar por la revisión y validación del encargado de farmacovigilancia institucional. Una vez ingresadas a la base de datos nacional de reportes de sospechas de RAM y ESAVI, son extraídas para el envío al Centro colaborador de OMS, el UMC, en donde ingresan a la base mundial de reportes (Vigibase®). Por otra parte, la información acumulada en la base de datos nacional, es sometida al proceso de detección de señales, contrastándola con información proveniente de otras fuentes (otras agencias, literatura científica, libros de texto, bases de datos, prensa) de forma de identificar, con la ayuda de expertos, situaciones que ameriten la elaboración de un comunicado o la adopción de una decisión regulatoria destinada a contener un riesgo relacionado al uso de un medicamento o vacuna.

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA: ALGUNAS CIFRAS

a) Número de reportes

En años recientes, el sistema chileno de farmacovigilancia se ha consolidado. El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha mantenido una sostenida estrategia de difusión de contenidos y capacitación a los profesionales de la salud de distintos ámbitos. La implementación de la normativa que regula esta actividad en Chile, a partir del año 2011, generó un incremento sustancial en el número de reportes de sospechas de RAM y ESAVI, pasando de 2.591 en 2011 a 5.249 el 2012, 10.870 en 2013, manteniéndose en el rango de 10.000 a 12.000 reportes anuales durante los cuatro años siguientes y alcanzando un máximo de 18.413 reportes, durante 2019 (16,25).

b) Participación del sistema de reporte en línea

Los establecimientos dados de alta en el sistema RED-RAM también han ido creciendo. A Noviembre de 2019, alcanzan un total de 1.072, de los cuales 886 corresponden a establecimientos públicos pertenecientes a los Servicios de Salud (SS), 80 son establecimientos asistenciales no pertenecientes a los SS (privados, públicos no pertenecientes a SS y otros), 5 son hospitales de las fuerzas armadas y de orden (FFAA), 16 son farmacias comunitarias, 85 son TRS (industria farmacéutica) y 3 clasifican como establecimientos de otro tipo. El promedio de cobertura a nivel nacional en establecimientos públicos es de 32,3% (886 de un total de 2.741 establecimientos) (16,26).

En el gráfico N°3 se muestra la cobertura que esta participación alcanza en cada uno de los SS.

Gráfico 1

Evolución de las notificaciones de sospechas de RAM/ESAVI recibidas en el CNFV entre 1995-2019.

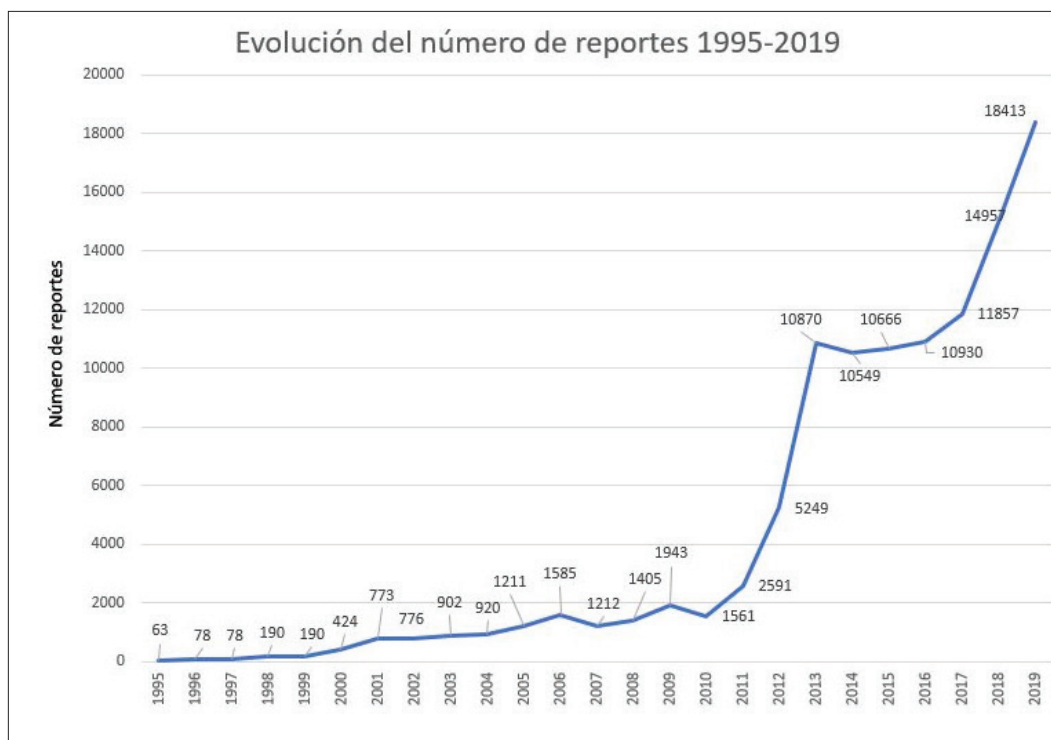


Gráfico 1: El número de reportes de RAM y ESAVI experimentó un crecimiento constante, pero moderado, desde sus inicios en 1995 hasta el año 2010; luego, a partir de 2011, año en que entró en vigencia el DS N°3, el crecimiento se aceleró, destacando un periodo de estabilización entre los años 2013 y 2017, en que estuvo en un rango entre 10.000 y 12.000 reportes anuales. La última cifra disponible es de 2019, llegando a 18.413 reportes en el año.

Gráfico 2

Evolución de la participación del sistema REDRAM en la recepción de reportes de sospechas de RAM y ESAVI (2013-2018).

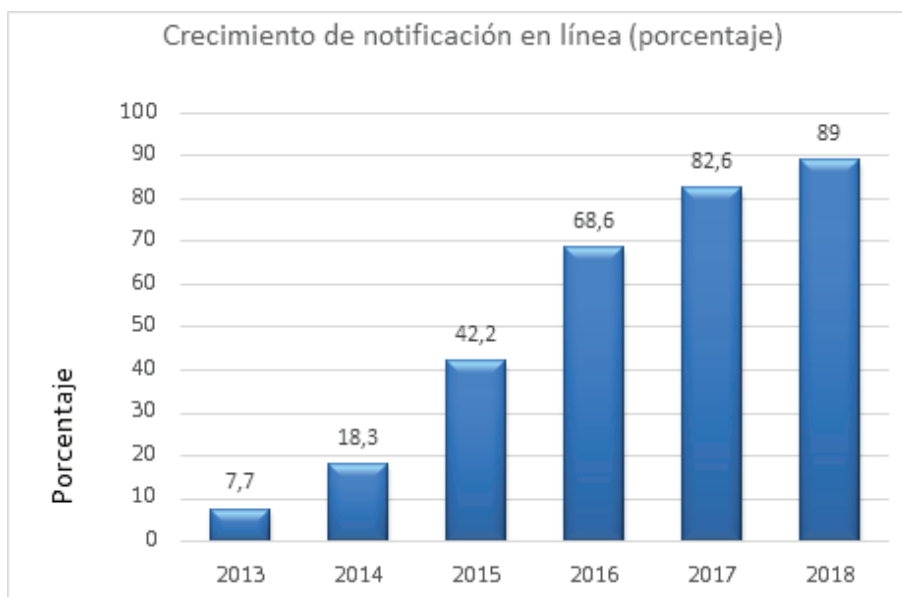


Gráfico N°2: se muestra el constante incremento en la proporción de reportes de sospechas de RAM y ESAVI que llegan a través del sistema de reporte en línea.

Gráfico 3

Cobertura de RED-RAM en los establecimientos asistenciales públicos de los diferentes servicios de salud.

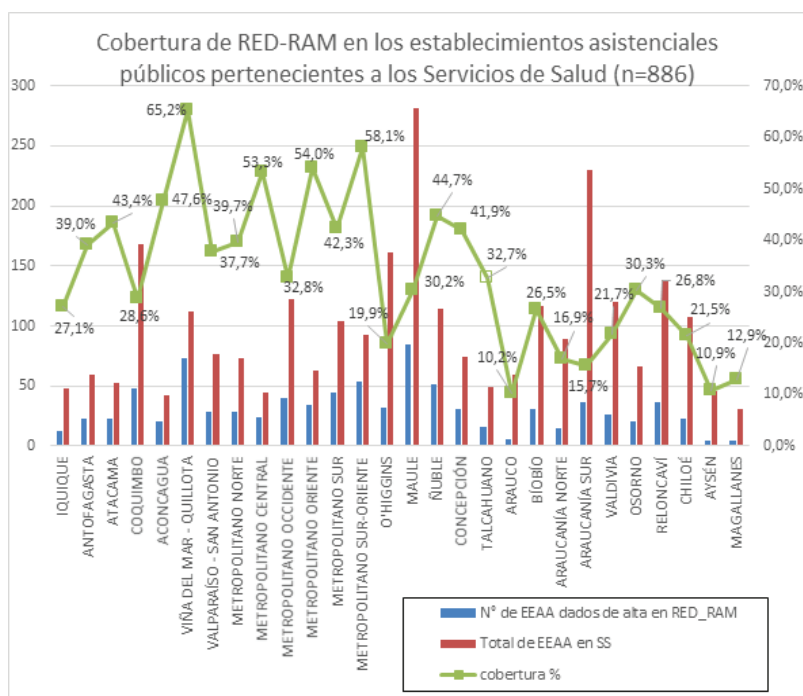


Gráfico N°3: En rojo se representa el total de establecimientos asistenciales en cada Servicio de Salud, en azul los establecimientos asistenciales dados de alta en el sistema RED-RAM y en verde, el porcentaje de establecimientos adscrito al sistema. Datos correspondientes a noviembre de 2019.

Entre los 29 SS del país, las mayores coberturas del sistema RED-RAM se alcanzan en los SS Viña del Mar-Quillota, Metropolitano Sur Oriente, Metropolitano Oriente y Metropolitano Central, superando todos el 50%. La situación opuesta se da en los SS Arauco, Aysén y Magallanes, ninguno de los cuales supera el 15% de cobertura (26).

La cobertura más alta del sistema RED-RAM se alcanza en los establecimientos hospitalarios; 173, de un total de 195 hospitales pertenecientes al sistema público, tienen acceso al sistema RED-RAM, lo que en términos globales representa una cobertura de un 89%. Respecto del desglose por tipo de hospital, la mayor cobertura se registra entre los de mayor

complejidad, alcanzando el 97% (62 de 64 hospitales), mientras que la menor tasa de cobertura se presenta en los hospitales de mediana complejidad, llegando a un 80% (24 de 30 establecimientos) (26)(Tabla N°1).

Entre los establecimientos asistenciales no pertenecientes a los SS, la cobertura del sistema RED-RAM es mucho menor, con un promedio de 5,8%, siendo las regiones del Bío Bío, Metropolitana y Ñuble, las que ostentan una mayor cobertura. Por contrapartida, la menor cobertura se presenta en Arica y Parinacota y en la Región del Maule (Tabla N°2).

En los hospitales pertenecientes a las Fuerzas Armadas y de Orden, la cobertura alcanza un 62,5% (Tabla N°3).

Tabla 1

Cobertura del sistema RED-RAM en los hospitales públicos del país (noviembre de 2019)

Hospitales del sistema público según complejidad	Hospitales públicos de alta en RED-RAM	Total de hospitales públicos en el país	Cobertura %
Establecimiento Mayor Complejidad	62	64	97%
Establecimiento Mediana Complejidad	24	30	80%
Establecimiento Menor Complejidad	87	101	86%
Total general	173	195	89%

Tabla 2

Cobertura del sistema RED-RAM en establecimientos asistenciales no pertenecientes a los Servicios de Salud (noviembre de 2019), por región.

REGIÓN	EEAA no pertenecientes a SS dados de alta en RED-RAM	Total de EEAA no pertenecientes a SS	Cobertura (%)
Arica y Parinacota	1	35	2,9%
Tarapacá	2	42	4,8%
Antofagasta	4	78	5,1%
Atacama	3	44	6,8%
Coquimbo	3	52	5,8%
Valparaíso	5	99	5,1%
Metropolitana	34	314	10,8%
O'Higgins	2	61	3,3%
Maule	2	68	2,9%
Ñuble	2	24	8,3%
Bío Bío	11	92	12,0%
Araucanía	3	74	4,1%
Los Ríos	2	53	3,8%
Los Lagos	4	81	4,9%
Aysén	1	13	7,7%
Magallanes	1	26	3,8%
TOTAL	80	1156	6,9%

Tabla 3

Cobertura del sistema RED-RAM en establecimientos asistenciales de las Fuerzas Armadas y de Orden (noviembre de 2019).

Total de Hospitales de las FFAA	Hospitales FFAA con cobertura RED-RAM	Cobertura (%)
8	5	62,5%

Tabla 4

Cobertura del sistema RED-RAM entre titulares de registros sanitarios (Noviembre de 2019).

TRS en RED-RAM	TRS potenciales	Cobertura %
85	207	41,1%

Tabla 5

Cobertura del sistema RED-RAM en farmacias comunitarias (Noviembre de 2019).

Farmacias comunitarias de Chile con acceso a RED-RAM (Noviembre de 2019)	Universo de farmacias comunitarias en Chile (Noviembre de 2019)	COBERTURA %
16	3138	0,51%

De un total de 207 titulares de registro sanitario identificados en el país, 85 tienen acceso habilitado a RED-RAM, lo que representa una cobertura del 41% (Tabla N°4).

La cobertura del sistema entre las farmacias comunitarias es apenas incipiente y, a noviembre de 2019, llegaba a solo 16 locales a nivel nacional, de un universo de 3.138 farmacias registradas en el sistema FARMANET del Ministerio de Salud(27) (Tabla N°5).

Farmacovigilancia en Chile: Perspectivas para el futuro

El Centro Nacional de Farmacovigilancia es la entidad que lidera el sistema nacional de farmacovigilancia, pero, como se establece en la Norma Técnica N°140, la farmacovigilancia en Chile es una responsabilidad colectiva, “compartida por las autoridades competentes, los titulares de registros sanitarios de medicamentos, los profesionales de la salud, las instituciones prestadoras de servicios sanitarios, tanto públicas como privadas y la población en general”(18).

Lo anterior implica que la continuidad de las actividades y los logros que de ellas puedan desprenderse dependen, en gran medida, de la participación de las otras entidades mencionadas, en el levantamiento de la información emergente en materia de seguridad de medicamentos y en la incorporación y puesta en práctica de los elementos que aportan al uso seguro de medicamentos, tanto en la actividad laboral de los profesionales de la salud, como en la conciencia colectiva de la población.

El perfil del trabajo que ha realizado el Centro Nacional de Medicamentos, como brazo ejecutivo del ISP en su rol de institución encargada de la vigilancia de la seguridad de las especialidades farmacéuticas en el país(6), ha ido perfilando algunos focos de interés que vale la pena destacar, sirviendo de ejemplo para entender cómo se ha de ir, en el futuro, ampliando los campos de acción y profundizando algunos de ellos, en base a las necesidades del momento y al interés de la autoridad sanitaria, de sus contrapartes y también de la sociedad en su conjunto.

Entre los enfoques que se han relevado en los últimos 10 años, destaca el de la farmacovigilancia de vacunas.

Las vacunas son un particular objeto de interés para la farmacovigilancia, debido a lo importantes que son para la salud pública y a que la opinión pública suele mostrarse especialmente sensible a los problemas de seguridad a los que se las asocia, especialmente tomando en cuenta que existe un plan nacional de inmunizaciones que impone su administración en niños, por lo demás, sanos(13). En Chile, el sistema de vigilancia de vacunas fue implementado en 1995, junto al resto del sistema y se sustenta, a su vez, sobre el mismo método, de vigilancia pasiva, que se caracteriza por utilizar el reporte espontáneo de los eventos adversos supuestamente atribuidos a vacunas (ESAVI) a través de un formulario de notificación conjunta ESAVI/EPRO (errores programáticos), en forma escrita o vía electrónica (28).

Para orientar el trabajo en este ámbito, se elaboró una Guía de Vacunación Segura, en un trabajo colaborativo del departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud (MINSAL) y el subdepartamento Farmacovigilancia del ISP; la Guía describe el sistema de reporte, evaluación e investigación de los ESAVI y se encuentra disponible en las páginas web de ambas instituciones(29). Actualmente, esta Guía se encuentra en revisión y se espera la nueva versión para los próximos meses.

El trabajo desarrollado en el ámbito de la farmacovigilancia de vacunas ha permitido levantar el desafío, para un futuro próximo, de desarrollar iniciativas de farmacovigilancia activa, método que implica realizar un seguimiento activo y controlado de los eventos que ocurren con posterioridad a la vacunación (o a la medicación, en el caso de otros medicamentos), por lo que son más difíciles de implementar e implican mayores costos en salud; pero que conllevan la utilidad de demostrar o descartar las señales generadas en la vigilancia pasiva, a modo de asegurar un estándar más alto de seguridad en vacunas y otros medicamentos a la población (28).

Otro enfoque específico en el trabajo del Centro Nacional de Farmacovigilancia, en los últimos años, ha sido el de reforzar y propender a la aplicación práctica y concreta de actividades de farmacovigilancia en la industria farmacéutica. De acuerdo al marco normativo vigente, las compañías farmacéuticas son las responsables finales de la seguridad y eficacia de sus productos; cada titular de registro debe implementar y mantener un sistema de farmacovigilancia que le permita recibir, registrar y tratar en un archivo único la información sobre sospechas de RAM relacionadas con sus productos(6). Adicionalmente, puede establecer métodos adicionales al reporte espontáneo para estudiar la seguridad de sus productos y, por otra parte, la autoridad sanitaria puede solicitarles estudios adicionales de seguridad o estrategias de mitigación de riesgos. Los titulares deben elaborar y enviar al ISP, Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) de los medicamentos que la autoridad determine; además, realizar continuamente una evaluación beneficio-riesgo de todos sus productos y comunicar al ISP oportunamente los

cambios en el perfil de seguridad de sus medicamentos registrados (6,18,21).

Los IPS y PMR son documentos cuya finalidad es, esencialmente, en el caso del primero, actualizar la información de seguridad de un medicamento y, en el segundo, establecer un plan para la realización de actividades de farmacovigilancia y someter un producto a un programa específico de prevención o minimización de riesgos. El ISP cuenta en su página web con documentos técnicos que orientan respecto de la elaboración de estos documentos (30).

El ISP se ha propuesto verificar que los titulares tengan implementados estos programas, para lo cual se han llevado a cabo fiscalizaciones que verifican el cumplimiento de las obligaciones que les corresponde. En 2015 se publicó una resolución exenta aprobando un listado de aspectos a ser fiscalizados, la cual se actualizó en 2016 (31), y en la actualidad se ejecutan visitas inspectivas que, en su mayoría, han arrojado resultados satisfactorios; lo que no obsta a que se hayan levantado no conformidades e, incluso, procesos sumariales que han derivado en sanciones a los infractores (32). La expectativa es ir incrementando la cantidad de fiscalizaciones que se ejecuta cada año, e incorporar acciones de seguimiento a las no conformidades que se han levantado en las inspecciones anteriormente realizadas.

El Centro nacional de Farmacovigilancia le ha dado también una gran importancia a la difusión de información, a la capacitación de los integrantes de la red y al trabajo integrado con entidades pares de otros países de la región. El principal medio de difusión de contenidos relacionados con el sistema nacional de farmacovigilancia, lo conforma el Boletín de Farmacovigilancia, que se publica desde 2013, contando a marzo de 2020 con 16 números (33). Este Boletín es de acceso libre a través de la página web del ISP y en él se incluye artículos que abordan tópicos como estadísticas nacionales de sospechas de RAM, aspectos de seguridad en el uso de medicamentos, medidas regulatorias y alertas internacionales recientemente emitidas, información de medicamentos, análisis de casos clínicos y noticias de interés. Algunos de los números del Boletín de Farmacovigilancia están centrados en temas de vacunas. La capacitación ha sido otra forma de difundir conocimientos y ésta se ha enfocado en la entrega de elementos formativos tanto genéricos como específicos a los profesionales encargados de farmacovigilancia de distintos tipos de instituciones, destacando los centros asistenciales de alta complejidad, los centros de atención primaria, los titulares de registro, los directores técnicos de farmacias y, al menos en una ocasión, académicos de la carrera de Química y Farmacia de la mayoría de las universidades que la imparten. El año 2019 se desarrollaron 4 talleres presenciales, 2 de ellos a directores técnicos de farmacias comunitarias y los otros 2 a encargados de farmacovigilancia de centros asistenciales (34,35), en tanto, para 2020, se planificaron 2 talleres presenciales a encargados de farmacovigilancia de titulares de registro y un taller en modalidad virtual, dirigido a directores técnicos de farmacias

comunitarias. Finalmente, el trabajo integrado con otros países de la región se ve reflejado principalmente en la participación en la red de puntos focales de farmacovigilancia de las Américas (red PARF) y en la red de Centros de información de medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (red CIMLAC); esto se tradujo, entre otros resultados, en la realización del XIV encuentro de Farmacovigilancia de las Américas y VIII foro de la red CIMLAC en la ciudad de Santiago, en Octubre de 2018, ocasión en la que, además, se desarrolló la séptima reunión de la Iniciativa Global de Seguridad de Vacunas (GVSI), la que por primera vez se llevó a cabo en Latinoamérica (36).

Dentro de los elementos relevantes que debiera abordarse, en el corto a mediano plazo, destacan estrategias y/o problemáticas como el reporte de pacientes, la educación de pregrado en farmacovigilancia, los estudios de utilización de medicamentos, la resistencia antimicrobiana y el efecto de los excipientes, entre otros.

La participación directa del paciente en el sistema de farmacovigilancia, es una estrategia abordada cada vez por más países y permite compensar algunas de las deficiencias de los sistemas basados en informes de sólo profesionales de la salud; existen estudios que indican que los sistemas

que consideran los puntos de vista del paciente pueden identificar nuevas señales de seguridad de los medicamentos, de forma más acelerada que lo que consiguen los sistemas de notificación que convocan solo a profesionales, como el nuestro (37,38). La educación de profesionales también es un enorme desafío, pues si bien, los estudiantes de carreras como Medicina y Farmacia reconocen la importancia del reporte de reacciones adversas, no parecen estar suficientemente preparados para manejar las RAM y suelen mostrar un nivel insuficiente de habilidades y conocimientos en relación con la farmacovigilancia (39); en este sentido, se requiere tal vez una mayor participación del Centro Nacional de Farmacovigilancia en la definición de los contenidos que debiera abarcar la formación de pregrado de esta disciplina en las carreras de la salud. Los estudios de utilización de medicamentos apuntan a evaluar si la terapia con medicamentos es racional o no, haciéndose cargo de determinar, entre otros aspectos, si los pacientes toman sus medicamentos correctamente y cuáles son los beneficios y riesgos de las drogas (40); la realización de más estudios de este tipo podría aportar información de enorme interés para la mejor toma de decisiones en salud pública, en lo que toca al acceso a medicamentos. La resistencia

Figura 4

Esquema de los enfoques fundamentales, la expansión de actividades y las previsiones futuras en materia de farmacovigilancia del Centro nacional de Farmacovigilancia.



Figura Nº4: Se muestra en la columna de la izquierda, aquellos enfoques que se considera mínimos o fundamentales, como el reporte espontáneo, la toma de decisiones en la forma de notas informativas y/o resoluciones, el marco normativo o regulatorio, la presencia de comités de expertos y la farmacovigilancia de vacunas; en la columna del centro se muestra aquellas estrategias que le han conferido una mayor presencia, alcance o desarrollo a las actividades de farmacovigilancia, entre ellas, el reporte en línea y contar con una red de establecimientos con encargado de farmacovigilancia, la emisión de un boletín de Farmacovigilancia, la participación en redes internacionales, las inspecciones en terreno y la farmacovigilancia activa, esta última aún incipiente; y en la columna de la derecha se muestra las previsiones de prioridades futuras, entre ellas el reporte de pacientes, la educación en farmacovigilancia en la formación de pregrado de carreras de la salud, los estudios de utilización de medicamentos, la resistencia antimicrobiana y la preocupación por los efectos adversos provocados por excipientes.



antimicrobiana es otra amenaza a la seguridad de los pacientes que precisan de medicamentos, resultando especialmente alarmante la rápida propagación a nivel mundial de bacterias multirresistentes que son causa de infecciones comunes y resisten al tratamiento con los fármacos antimicrobianos existentes (41); el uso racional de los antibióticos debiera contribuir a contener tanto el riesgo de fracasos terapéuticos como el uso de antibióticos con perfiles de seguridad menos favorables. La preocupación por los excipientes proviene del hecho de que, si bien, la mayoría de ellos son considerados inertes, hay algunos que pueden causar efectos adversos en el paciente, como el gluten o la lactosa (42), y la regulación nacional en este aspecto es aún insuficiente, aunque está en camino de ser mejorada.

Los enfoques fundamentales, la fase de expansión de las actividades de farmacovigilancia y las previsiones futuras, todo ello desde el punto de vista del centro nacional de Farmacovigilancia, se pueden esquematizar según se muestra en la figura N°4.

CONCLUSIONES

La farmacovigilancia es una disciplina que exhibe 50 años de desarrollo a nivel mundial y 25 años en Chile, a través de ella se pretende identificar situaciones de seguridad mediante reportes de sospechas de RAM y ESAVI, con el fin de prevenir daño innecesario en los pacientes y fomentar el uso racional de medicamentos.

La incorporación de nuevos agentes que practican y promueven la preocupación por la seguridad de los medicamentos y vacunas, así como herramientas tecnológicas que facilitan el reporte, parecen impactar positivamente la participación y el volumen de reportes que genera un sistema nacional de farmacovigilancia.

Chile cuenta con un marco normativo que sustenta un sistema nacional de Farmacovigilancia en el que participan los profesionales de la salud de establecimientos asistenciales y farmacias comunitarias, así como los titulares de registro, pero requiere expandir su alcance incorporando a los pacientes y/o ciudadanos, para identificar situaciones de seguridad que pueden no resultar visibles a los profesionales de la salud.

AGRADECIMIENTOS

Los autores estiman importante hacer un reconocimiento al trabajo de todos los integrantes del Subdepartamento Farmacovigilancia, incluyendo sus equipos de expertos. Así también, extienden este reconocimiento a todos los profesionales que contribuyen, de una u otra manera, al desarrollo de la farmacovigilancia en Chile, especialmente a los encargados de farmacovigilancia de los centros asistenciales, farmacias comunitarias y titulares de registro sanitario.

Referencias bibliográfica

- 1.- World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Sweden, 2002. ISBN 92 4 159015 7. [Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf>]. (Consultada: 09/02/2020).
- 2.- World Health Organization. Essential medicines and health products. Development of the roadmap on access to medicines and vaccines 2019-2023. [Disponible en: https://www.who.int/medicines/access_use/road-map-medicines-vaccines/en/]. (Consultada: 09/02/2020).
- 3.- World Health Organization. WHA16.36 - Clinical and Pharmacological Evaluation of Drugs. WHA resolution; The Sixteenth World Health Assembly, 1963. [Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85758/Official_record127_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y]. (Consultada: 13/04/2020).
- 4.- World Health Organization. WHA18.42 - Sistema de vigilancia sobre los efectos nocivos de los medicamentos. WHA resolution; La 18ª Asamblea Mundial de la Salud, 1965. [Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95013/Official_record143_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y]. (Consultada: 13/04/2020).
- 5.- World Health Organization. Actas oficiales de la Organización Mundial de la Salud N° 160, 20ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 8 - 26 de mayo de 1967, parte I. Resoluciones y decisiones, anexos. [Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95252/Official_record160_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y]. (Consultada: 13/04/2020).
- 6.- Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. Decreto Supremo N° 3. Aprueba reglamento del Sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano. Chile, 2010.
- 7.- Instituto de salud Pública. Bases legales para la farmacovigilancia en Chile. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/7.%20Bases%20Legales%20Juan%20Roldan.pdf>]. (Consultada: 09/02/2020).
- 8.- Ruiz I. Farmacovigilancia y su realidad en Chile. Rev Farmacol Chile 2011; 4 (1): 13-17.
- 9.- Uppsala Monitoring Centre. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring [Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>]. (Consultada: 13/04/2020).
- 10.- Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 504 /13 Crea Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas. [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2013/03/resoluci%C3%B3n_exenta_504.pdf]. (Consultada: 7/04/2020)
- 11.- Instituto de Salud Pública. Nota de prensa: ISP es acreditado como Autoridad Reguladora de Referencia en medicamentos por la OPS. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/23535>] (Consultada: 09/02/2020).
- 12.- Roldán J. Farmacovigilancia: datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile. Rev. Med. Clin. Condes - 2016; 27(5) 585-593.
- 13.- Roldán J. Capítulo "La Farmacovigilancia en Chile". Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia edición Latinoamérica. Rosa María Papale, Santiago Schiaffino. - 1a. ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones Farmacológicas, 2018. Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-46704-2-7.
- 14.- World Health Organization. Essential medicines and health products. WHO *Global Benchmarking Tool* (GBT) for evaluation of national regulatory systems. [Disponible en: https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/]. (Consultada: 09/02/2020).
- 15.- Instituto de Salud Pública de Chile. Sistema Red-RAM. Instructivo para registrarse como usuario. [Disponible en: <http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Registrarse.aspx>]. (Consultada: 07/04/2020)
- 16.- Instituto de Salud Pública. Boletín de Farmacovigilancia N°14. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/14/boletin14.html>]. (Consultada: 06/11/2019).
- 17.- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de reacciones adversas a medicamentos y eventos supuestamente atribuible a vacunación e inmunización. [Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia_1/nram]. (Consultada: 19/11/2019).
- 18.- Ministerio de Salud. Resolución N° 381/12. Aprueba la Norma General Técnica N°140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile; 2012.
- 19.- Ministerio de Salud. DFL N° 725. Código Sanitario. Santiago: Biblioteca del congreso Nacional de Chile, Actualizado 2020.
- 20.- Ministerio de Salud. Decreto Exento N°945. Aprueba Norma Técnica N° 170 sobre Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes. (Consultada: 09/04/2020). Disponible en <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1066249>.
- 21.- Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta. N° 4854/15. Aprueba lista de chequeo para inspecciones en farmacovigilancia a titulares de registro sanitario.

- [Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2016/11/Aprueba%20Lista%20de%20chequeo%20para%20Inspecciones%20en%20Farmacovigilancia%20a%20Titulares%20de%20Registros%20Sanitarios%204310.pdf>]. (Consultada: 07/04/2020).
- 22.- Ministerio de Salud. D. Ex. N° 37/19. Aprueba Norma Técnica N° 207 Que Fija los estándares técnico específicos que deben cumplir los prestadores de salud para formar parte de la Red señalada en el art. 13 de la ley Ricarte Soto – Ley 20.850. Chile, 2019.
 - 23.- Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Instructivo para la notificación de sospechas de RAM 2015. 5ª edición, febrero 2015. [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SOSPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2014.pdf]. (Consultada: 13/03/2020)
 - 24.- The Uppsala Monitoring Centre. Being a member of the WHO Programme for International Drug Monitoring. [Disponible en <https://www.who-umc.org/media/1434/being-a-member.pdf>]. (Consultada:13/03/2020)
 - 25.- Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 28/03/2020).
 - 26.- Instituto de Salud Pública. Base de datos de Encargados de farmacovigilancia. (Consultada: 28/03/2020).
 - 27.- Ministerio de Salud. Farmanet. [Disponible en <https://www.minsal.cl/farmanet/>]. (Consultada: 28/04/2020).
 - 28.- Thomsen O, Saldaña A, Cerda J, Abarca K. Rev Chilena Infectol 2019; 36 (4): 461-468.
 - 29.- Ministerio de Salud. Guía de vacunación segura, 2013. [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Guia_de_Vacunacion%20Segura_2013_o.pdf]. (Consultada: 28/03/2020).
 - 30.- Instituto de Salud Pública. Farmacovigilancia industria. [Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia_1/industria]. (Consultada: 14/11/2019).
 - 31.- Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución. Exenta. N° 4310/16. Aprueba lista de chequeo para inspecciones en farmacovigilancia a titulares de registro sanitario. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2016/11/Aprueba%20Lista%20de%20chequeo%20para%20Inspecciones%20en%20Farmacovigilancia%20a%20Titulares%20de%20Registros%20Sanitarios%204310.pdf>]. (Consultada: 07/04/2020).
 - 32.- Mena J. Vergara V. Duvauchelle C. Encina P. Programa de Inspecciones en Farmacovigilancia a titulares de registro sanitario en el periodo 2017-2018. Rev. Inst. Salud Pública Chile. 2019, (sup1) S68.
 - 33.- Instituto de Salud Pública. Boletines de Farmacovigilancia. [Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/boletines_farmacovigilancia]. (Consultada: 07/04/2020).
 - 34.- Instituto de Salud Pública. Nota de prensa: Capacitación a encargados de Farmacovigilancia de establecimientos asistenciales. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/27891>]. (Consultada: 07/04/2020)
 - 35.- Instituto de Salud Pública. Nota de prensa: Capacitación de Farmacovigilancia a farmacias comunitarias. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/28026>]. (Consultada: 07/04/2020).
 - 36.- Instituto de Salud Pública. Nota de prensa: Ministro de Salud inauguró XV Encuentro de Farmacovigilancia de Las Américas. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/27329>]. (Consultada: 07/04/2020).
 - 37.- World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Sweden, 2002. ISBN 92 4 159015 7
 - 38.- Van Hunsel F, Härmark L, Rolfes L. Fifteen years of patient reporting –what have we learned and where are we heading to? Expert Opinion on Drug Safety 2019, Vol. 18, N°6, 477–484.
 - 39.- Shuttle T. et al. Feasibility and Educational Value of a Student-Run Pharmacovigilance Programme: A Prospective Cohort Study. Drug Saf (2017) 40:409–418. DOI 10.1007/s40264-016-0502-1.
 - 40.- World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
 - 41.- World Health Organization. Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: manual para la primera fase de implementación [Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
 - 42.- Wills S. Reacting to additives in medicines. Clinical Pharmacist (2009) 1: 449-450.