

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



Maestría en Administración Industrial y de Empresas de Servicio

Guatemala, Julio 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



**“PLANTEAMIENTO DE UN SISTEMA DE
FARMACOVIGILANCIA PARA LA
INDUSTRIA
FARMACÉUTICA NACIONAL”**

Trabajo de graduación presentado por
Ángel Esteban Miranda González

Para optar al grado de Maestro en Artes

Maestría en Administración Industrial y de Empresas de Servicio

Guatemala, Julio 2015

**JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

DR. RUBÉN DARIEL VELÁSQUEZ MIRANDA	DECANO
M.A. JULIETA SALAZAR DE ARIZA	SECRETARIO
M.A. CAROLINA GUZMÁN QUILO	VOCAL I
DR. SERGIO ALEJANDRO MELGAR VALLADARES	VOCAL II
BR. MICHAEL JAVIER MÓ LEAL	VOCAL IV
BR. BLANQUI EUNICE FLORES DE LEÓN	VOCAL V

**CONSEJO ACADÉMICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

RUBÉN DARIEL VELÁSQUEZ MIRANDA, Ph.D.
CAROLINA ARÉVALO VALDEZ, Ph. D.
ROBERTO FLORES ARZÚ, Ph. D.
JORGE ERWIN LÓPEZ GUTIÉRREZ, Ph. D.
FÉLIX RICARDO VÉLIZ FUENTES, MSc.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por darme la fuerza, ilusión y determinación necesarias para cumplir esta gran meta.

A MI FAMILIA, a mis padres, por su apoyo y acompañamiento incondicional en este logro alcanzado.

A mis hermanos Manolo, Sonia, Gerardo y Mauricio, por ser mis mejores amigos y por ser mi motivación para siempre trazarme nuevos objetivos y cumplirlos.

A mi mamá Silvita, por apoyarme y consentirme toda la vida.

Gracias por ser mis ejemplos a seguir, LOS AMO.

A CLAUDIA, ¡una meta más alcanzada a tu lado!, gracias por tu apoyo, tu consejo y tu amor en todo momento.

A LICDA. OCAÑA, por su guía y consejo en este trabajo.

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia en especial a la Escuela de Química Farmacéutica por los conocimientos que me fueron brindados.

RESUMEN EJECUTIVO

Los problemas de salud son una de las prioridades de la población en general debido a que es una de las necesidades primarias que necesitan ser atendidas sin importar la edad o el estrato económico de las personas. Al igual que el incremento en la prevalencia y diversificación de las enfermedades, la cantidad de medicamentos que actualmente se comercializan en el país está creciendo aceleradamente. Por ser un mercado con mucho potencial de crecimiento y por la cantidad de negocios que giran alrededor de las enfermedades, la empresa nacional lucha cada vez más por posicionarse al frente de una competencia feroz que normalmente dominará la industria transnacional, ya sea por un mayor cumplimiento de la normas que garantizan una calidad alta en los productos que comercializan o por su antigüedad.

La diferencia entre empresas se basa en los detalles, es decir, en los servicios que ofrezcan a los clientes. Los servicios que den un valor agregado para el paciente darán una ventaja competitiva con respecto al resto de empresas nacionales.

Uno de los servicios de valor agregado que puede implementar la empresa y que además es una obligación actual para la industria, es la farmacovigilancia. Vivimos en un país en el que la cultura de responsabilidad en el reporte de efectos no deseados de los medicamentos aún está en desarrollo, sin embargo, el papel de la industria es vital para hacer que sus consumidores incuben la cultura de la prevención, y al mismo tiempo se convierte en un servicio diferente.

A lo largo de la presente investigación descriptiva, se delinearon los reglamentos que imponen las medidas para la implementación de un sistema de farmacovigilancia, así como los aspectos importantes que este debe cubrir y la construcción del flujo de información para garantizar que lo que se reporta sea lo más transparente y real posible. La importancia de esto es que los productos medicamentosos son para uso de personas, y por lo tanto, la protección de la vida debería ser la principal preocupación de la industria.

El fin primordial de la farmacovigilancia es la prevención, evitando que más personas se vean afectadas por productos cuyos efectos no deseados hayan sido confirmados tras una serie de procesos y tras la recolección de grandes cantidades de información de importancia. Estas prevenciones que se comunican a los médicos en forma de alertas, deben ser trasladadas por la misma empresa junto con las consideraciones y recomendaciones de uso de sus productos. El reporte de eventos adversos no debe ser visto solamente como una obligación, sino más bien como un servicio extra que dejará un impacto positivo en el cliente o paciente, porque sabrán que la empresa realmente se retroalimenta del resultado final de sus medicamentos y da a entender que su principal razón de ser es proveer salud a sus pacientes. Es la diferencia entre ser una empresa normal, a una excelente.

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son productos que han contribuido positivamente a lo largo de la historia a la salud de millones de personas, sus beneficios son ampliamente conocidos incluso aún antes de ser autorizados para su comercialización. Sin embargo, junto con los beneficios que se obtienen, su uso también conlleva ciertos efectos adversos que pueden afectar al paciente y que contribuyen al deterioro de su bienestar. Las etapas previas a la comercialización de moléculas nuevas consisten de estudios extensos y detallados que pueden tomar hasta diez años, y es durante esta etapa en la que se conocen estos posibles efectos adversos que se dan con el uso de las terapias.

Aún con todas las precauciones y estudios realizados, es posible encontrar reacciones adversas que no se detectaron en la etapa previa al mercadeo debido a que las condiciones de uso en la práctica real son muy distintas a las que se tienen durante los estudios previos a la comercialización, por esto es que deben descubrirse cuando los medicamentos están siendo utilizados. Los ensayos clínicos se realizan en grupos pequeños y selectos de individuos, obviándose a niños, mujeres embarazadas, ancianos, personas con insuficiencia renal o hepática, o que estén recibiendo otros medicamentos, entre muchas otras condiciones que ayudan a que el estudio sea mucho más controlable que la práctica clínica real.

La reacción adversa a medicamentos es una de las causas principales de morbi-mortalidad, solo en los Estados Unidos mueren por esta causa unas 100,000 personas anualmente, por lo que se hace necesario conocer con precisión, los problemas de salud que se originan con el uso de los medicamentos en nuestro país. (PNF, 2010).

La estrecha vigilancia de los medicamentos en la etapa de comercialización es de gran importancia y es también una obligación para todas las empresas que comercializan medicamentos en el país. 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, ARTICULO 91, el cual 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, a las autoridades competentes, lo que requiere establecer un sistema de Farmacovigilancia por parte de la empresa para recoger, registrar y evaluar la información sobre Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). (PNF, 2010).

II. ANTECEDENTES

A. Antecedentes históricos

Como consecuencia de la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la talidomida en Europa a partir de 1960, varios países emprendieron una incipiente vigilancia de los medicamentos. En 1968, la OMS, en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, establecido actualmente en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, o UMC, por su sigla en inglés). En el Programa participan como miembros activos 86 países; los últimos que se han incorporado son Kazajstán y Barbados, en julio de 2008.

En la región de las Américas, América Latina y el Caribe están realizando grandes esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, pero estas actividades son relativamente recientes. Desde los años noventa, 12 países han implantado sistemas de farmacovigilancia dependientes de sus organismos de regulación, y han sido reconocidos como miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS. Las otras naciones, si bien oficialmente no son todavía estados miembros, están ya en la etapa organizativa de la farmacovigilancia. Se las considera miembros asociados del Centro hasta que sus incipientes organismos de regulación sean formalmente reconocidos como cabales centros de monitoreo de reacciones adversas.

Algunas de las características diferenciales de los sistemas de notificación son que la notificación de los profesionales sanitarios es voluntaria en todos los países, salvo en España y en Francia, donde la ley establece su obligatoriedad. Algunas naciones disponen de un sistema descentralizado: Francia cuenta con 21 centros regionales y España con 17 centros autonómicos, más un centro coordinador. Canadá y el Reino Unido tienen un sistema de notificación parcialmente descentralizado. En las otras naciones existe un único centro regional. Otros países contemplan en sus programas de farmacovigilancia también la notificación de reacciones adversas a productos diferentes de los medicamentos destinados al consumo humano. Así, en Dinamarca se incluyen los de uso veterinario, y en los Estados Unidos, los dispositivos de uso médico. Además, hay países donde los sistemas de monitoreo registran los efectos adversos atribuibles a las vacunas, con independencia del programa de reacciones adversas a los medicamentos. Recientemente, otras naciones han desarrollado sistemas para monitorear

productos específicos, como antirretrovirales, antimaláricos y antihelmínticos. Los programas, apoyados en estudios de cohorte, de farmacovigilancia de antirretrovirales para los países en desarrollo son un buen ejemplo de farmacovigilancia activa que debería imitarse y extenderse. (OPS, 2010)

B. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es la ciencia y la práctica de la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos administrados con o sin receta, así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las reacciones adversas.

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e internacionales desconocidas hasta ese momento.
2. Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación riesgo beneficio y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos. (Del Valle, 2008).

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

1. El uso racional y seguro de los medicamentos
2. La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
3. La educación y la información a los pacientes. (Ruano, 2003)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.

La farmacovigilancia vela por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos y con todas las intervenciones médica. Mejora la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de medicamentos. Detecta los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunica los hallazgos oportunamente. Contribuye con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios. Fomenta el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo) y promueve la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público. (OPS, 2010)

C. Reacción adversa

Una reacción adversa según la OMS, es la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica.

Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere hablar de “efecto no deseado atribuible a la administración de...”, y reservar la definición original de la OMS para el concepto de acontecimiento adverso, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. (OPS, 2010)

1. Importancia de un sistema de farmacovigilancia

Un buen servicio de gestión de la seguridad del medicamento y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados con medicamentos y la prevención de reacciones adversas a estos. Además, es una ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, en los aspectos individual, regional, nacional e internacional. (OPS, 2010)

La farmacovigilancia estudia los efectos indeseados, o reacción adversa a los medicamentos, producidos principal, aunque no exclusivamente, por los fármacos, ya que las incumbencias de esta disciplina se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. Le atañe también el empleo de medicamentos con indicaciones que no han sido

aprobadas y que no cuentan con adecuada justificación científica; el uso de medicamentos subestándares; la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos o de otras sustancias utilizadas como tales; las evaluaciones de mortalidad relacionadas con los medicamentos; el abuso y el uso incorrecto de medicamentos, y las interacciones de medicamentos con otros remedios, sustancias químicas, alimentos y bebidas.

Durante los últimos años los medios de comunicación como la prensa escrita, televisión, Internet, entre otros, han fomentado la automedicación, induciendo al uso de medicamentos para “síntomas menores” o simplemente para “mejorar la salud”. Todo ello produce o aumenta la aparición de reacciones adversas, en su mayor parte prevenibles y evitables, pero que pueden ser causa de muerte o discapacidad, o bien prolongar la hospitalización.

La nutrición y los hábitos alimentarios en una comunidad influyen en la eficacia terapéutica y en la seguridad de los medicamentos. Si no se cuenta con una buena guía y con profesionales de la salud entrenados en farmacovigilancia, puede aumentar el riesgo de errores de medicación, de reacciones adversas prevenibles, o de ambos.

Para enfrentar los riesgos derivados del uso de medicamentos, se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias a las que compete intervenir. El éxito y los futuros resultados dependerán principalmente de la voluntad permanente de colaboración. Los responsables deben trabajar en forma concertada para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas públicas, incluidas las de los administradores sanitarios, los planificadores, los políticos y los profesionales de la salud. Sin embargo, faltan mecanismos sólidos e integrados que posibiliten dicha colaboración. El principal obstáculo suele radicar en la escasa formación de profesionales así como en la falta de recursos, de apoyo político y, sobre todo, de infraestructura científica, a esto se puede agregar también la falta de cultura de reporte de efectos que predomina en la mayoría de países subdesarrollados. Entender y afrontar estos problemas es un requisito previo indispensable para el desarrollo científico y práctico de la farmacovigilancia en el futuro. Es claro que los países de América Latina y el Caribe deben hallarse preparados para lograr progresos en la nueva farmacovigilancia.

El modelo de farmacovigilancia que se adopte debe ser a la vez sólido y flexible, ya que no siempre se aplicará en países con sistemas de salud pública y farmacovigilancia preexistentes,

sino también en países con programas débiles y deficientes. Deberá hacer hincapié en compartir los recursos humanos y en la difusión del conocimiento sobre la relación efectividad/riesgos, la colaboración, la comunicación efectiva, la integración, el entrenamiento y las capacidades edilicias. (OPS, 2010)

D. Farmacovigilancia en 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, ARTICULO 91, el cual 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, a las autoridades competentes, lo que requiere establecer un sistema de Farmacovigilancia por parte de la empresa para recoger, registrar y evaluar la información sobre Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). (PNF, 2010).

1. Obligaciones de la empresa responsable del registro

La empresa 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 aseverar la seguridad y eficacia de sus productos.

Debe de tener a su disposición, de manera permanente y continua, 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. (PNF, 2010).

2. Funciones del responsable en la empresa.

El responsable debe crear y mantener un sistema de farmacovigilancia, que asegure que la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos comunicadas al personal de la empresa responsable del registro, incluyendo a los visitantes médicos, sea recogida y agregada de forma que pueda reconocerse en un único lugar.

Debe también de asegurarse que cualquier solicitud de las autoridades competentes, sobre información adicional necesaria para la evaluación de los beneficios y riesgos de un medicamento, sea contestada de manera detallada y rápida.

Otra de las funciones que recae sobre esta persona es la preparación de los informes de farmacovigilancia que las autoridades competentes le soliciten, entre los que se incluyen los siguientes: informes periódicos de seguridad (IPS), informes de estudios post-comercialización, o sea de farmacovigilancia intensiva promovidos por las compañías farmacéuticas, o la evaluación continuada de la seguridad durante el período posterior a la autorización. (PNF, 2010).

3. De las autoridades competentes.

Las atribuciones recaen sobre el Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNF), que será la autoridad competente encargada de verificar que las empresas responsables de los registros sanitarios cumplan con las normas establecidas sobre el tema, así mismo en cumplimiento de la legislación. Las funciones del Programa Nacional de Farmacovigilancia son:

1. Velar por la seguridad y eficacia de los medicamentos que se fabrican y comercializan en el país.
2. Establecer un sistema para la recepción y evaluación de información sobre el balance beneficio-riesgo de los medicamentos.
3. Supervisar continuamente el perfil de seguridad que presenta la empresa responsable de los productos fabricados y comercializados en el país.
4. Vigilar por la funcionalidad de la Red de Farmacovigilancia del país.
5. Adoptar las medidas oportunas.

4. Informes periódicos de seguridad (IPS).

Los informes periódicos de seguridad (IPS) tienen como finalidad proporcionar a las autoridades competentes, la información actualizada a intervalos definidos, sobre la experiencia mundial en la seguridad de un medicamento después de su autorización para comercializarlo. A esos intervalos, las empresas responsables del registro facilitarán información resumida y clara, junto con una evaluación crítica del balance beneficio-riesgo del producto, a la luz de la información que se haya recabado después de la autorización.

Dicha evaluación determinará la necesidad de realizar valoraciones adicionales o cambios en las condiciones de autorización de comercialización, en la monografía del producto, en el prospecto o en el material publicitario del producto.

Una vez autorizado un medicamento en Guatemala y aunque todavía no se haya comercializado, la empresa responsable del registro estará obligada a remitir un IPS. No obstante, puede haber muchos casos en los que no sea necesario reiniciar el ciclo de presentación, o en los que se exima del requisito de presentar los IPS semestrales y anuales, debido a que muchos productos que se autorizan para su comercialización no contienen moléculas nuevas.

Todos los datos relevantes de seguridad de un medicamento, sean o no clínicos, se referirán únicamente al período que abarque el informe, referidos como datos del intervalo, excepto la información sobre la situación reguladora de solicitudes y revalidaciones de autorización, y los datos de reacciones adversas graves y no referenciadas. Estos últimos datos se proporcionarán tanto para el período en cuestión, como en resúmenes tabulados acumulativos desde la fecha de nacimiento internacional (FNI), que corresponde a la fecha de la primera autorización de comercialización del producto, concedida al titular del registro en cualquier país del mundo.

Para los medicamentos autorizados en Guatemala se considerará como FNI la fecha de nacimiento en los EE.UU. o en cualquier otro país. A efectos prácticos podrá considerarse como FNI el último día del mes en el que se autorizó el producto. El objeto principal del informe serán las reacciones adversas. Se asume que todas las experiencias adversas notificadas espontáneamente son reacciones adversas a medicamentos, salvo que el profesional sanitario notificador indique lo contrario.

La industria farmacéutica es la responsable de determinar la causalidad de los eventos adversos y cuando esto no sea posible, debe trasladar la notificación como sospecha de reacción adversa. Con relación a la notificación de casos procedentes de estudios clínicos y de la bibliografía, se excluirán sólo aquellos casos en los que tanto el notificador como el responsable del registro juzguen no relacionarlos con el fármaco.

Las notificaciones de falta de eficacia, específicamente las referentes a fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades que pongan en peligro la vida, los anticonceptivos y las vacunas, pueden representar un riesgo importante y, en este sentido, constituir un problema de seguridad. Este tipo debe comentarse en el IPS.

Toda falta de eficacia o fallo terapéutico debe notificarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia, y dependiendo de la medida en que pone en riesgo a la población deberá hacerse en forma expedita.

El aumento en la frecuencia de notificaciones de reacciones adversas ya conocidas constituye nueva información relevante.

Aunque en el IPS debe comentarse ese incremento del número de notificaciones, no se puede proporcionar directrices específicas sobre lo que constituye un aumento de la notificación o el método que debe utilizarse para su cuantificación. Los responsables del registro detallarán el método utilizado. En estos casos se juzgará si los datos reflejan un cambio significativo en la frecuencia de los RAM o en el perfil de seguridad y si se puede proporcionar alguna explicación que justifique dicho cambio, por ejemplo la población expuesta y la duración de la exposición.

En los informes no se exige la comunicación de los RAM no graves referenciadas, no obstante, a petición de la autoridad reguladora, se remitirá un listado de las que fueron comunicadas espontáneamente, como anexo al IPS. (PNF, 2010).

4.1 Requisitos de la presentación y frecuencia de los IPS.

Los IPS deben ser presentados en los intervalos siguientes desde la fecha de nacimiento internacional para cada uno de los medicamentos, salvo que se indiquen otros requisitos en la autorización de comercialización:

1. Inmediatamente a solicitud de las autoridades sanitarias.
2. Cada 6 meses durante los primeros dos años, desde la fecha de la autorización.
3. Luego anualmente los dos años siguientes.
4. En el momento de la primera solicitud de revalidación del registro sanitario.

5. Y cada 5 años a partir de entonces, junto con la solicitud de renovación.

El punto de cierre de datos puede establecerse en función de la fecha de la autorización o tomando como referencia la fecha de nacimiento internacional de la especialidad farmacéutica. Cada IPS abarcará el período de tiempo desde la última actualización y se presentará en los 60 días siguientes al punto de cierre de datos, así mismo cada IPS abarcará el período de tiempo transcurrido desde el último IPS con respecto a los productos autorizados por el procedimiento del reconocimiento mutuo. (PNF, 2010).

4.2 Un Informe por cada producto que contenga un principio activo autorizado.

Normalmente, un IPS incluirá información sobre todas las presentaciones, formulaciones y las indicaciones de la especialidad farmacéutica autorizada a una empresa responsable del registro. En ese único IPS puede ser conveniente separar los datos sobre las distintas presentaciones, indicaciones. Si posteriormente se concede otra autorización de comercialización para una especialidad farmacéutica que contenga el mismo principio activo de otra ya autorizada a ese mismo responsable, el punto de cierre de datos correspondiente a la primera especialidad farmacéutica podrá utilizarse como referencia para elaborar los IPS conjuntos, de la primera y las siguientes especialidades que contengan el mismo principio activo. No obstante, el ciclo se reiniciará tras la autorización de comercialización más reciente, salvo que se establezcan otras condiciones. (PNF, 2010).

4.3 Productos con más de un principio activo.

En el caso de una especialidad que contenga principios activos que hayan sido autorizados por separado, la información sobre la seguridad de la asociación deberá presentarse, en un IPS específico para la combinación, desglosando la información. Se recomienda la referencia cruzada entre los respectivos informes. (PNF, 2010).

5. Medicamentos autorizados a más de una empresa responsable del registro.

Cuando un principio activo se autorice a más de una empresa responsable del registro, podrá aceptarse la presentación de informes periódicos de seguridad conjuntos, siempre que los

medicamentos sean idénticos. Estos informes serán remitidos de manera independiente por el responsable del registro de ese medicamento. El punto de cierre de datos se basará en la fecha de la primera autorización del medicamento.

En caso que una empresa que mantenga acuerdo de licencia reciba datos que puedan contribuir de forma significativa al análisis de seguridad, o, influir en cualquier cambio propuesto o realizado en la información del producto presentada por la otra empresa responsable del registro, esos datos se incluirán y comentarán en el IPS, indicando la fuente, aunque se sepa que ya se han incluido en el IPS de la otra empresa responsable de registro. (PNF, 2010).

6. Circunstancias en que puede modificarse el ciclo de presentación de los IPS.

La presentación de los IPS forma parte de las condiciones normales de una autorización de comercialización. En algunos casos podrá exigirse una presentación más frecuente como condición para conceder la autorización. En otras circunstancias resultará más apropiado una presentación menos frecuente de IPS. Cuando el solicitante proponga una modificación tendrá que presentar, además de la solicitud de la autorización de comercialización, una justificación razonada para la modificación que de concederse, formará parte de las condiciones de la autorización y la autoridad competente especificará las modificaciones. El IPS no puede presentarse con una frecuencia menor de una vez cada cinco años, ya que este informe periódico forma parte de la solicitud de revalidación de una autorización. Pueden darse circunstancias en las que las autoridades requieran una modificación del ciclo.

Las modificaciones del ciclo de IPS pueden considerarse en las siguientes circunstancias:

- 6.1 Nuevas indicaciones, presentaciones, vías de administración o poblaciones no contempladas en la autorización inicial del principio activo.
- 6.2 Nueva autorización para un medicamento con:
 - 6.2.1 La misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a principios activos y excipientes.
 - 6.2.2 La misma presentación y la misma vía de administración que un medicamento ya autorizado.

El medicamento ya autorizado tendrá que haberse utilizado ampliamente en el país, para la misma indicación terapéutica, con una eficacia claramente demostrada y un nivel aceptable de seguridad para la misma indicación.

7. Información referenciada sobre seguridad.

El objetivo de un IPS es establecer si la información recogida durante el periodo que comprende concuerda con el conocimiento previo de la seguridad de un fármaco, y decidir si deben hacerse cambios en la información del producto. Para realizar esta comparación se necesita de un documento de referencia que proporcionará un enfoque práctico, eficiente y coherente de la evaluación de la seguridad y permitiría que un mismo IPS sea aceptado en todas partes.

Es habitual que las empresas responsables del registro preparen sus propios documentos de Información Básica del Producto (IBP), también conocida como monografía que incluyen la información sobre seguridad, indicaciones, dosificación, farmacología, y cualquier información relativa al producto, esta información de seguridad contenida en la IBP se puede utilizar como documentos de referencia para la elaboración de los IPS. (Constituirá la Información Básica de Seguridad del producto (IBSP)). (PNF, 2010).

8. Modelo de informe periódico de seguridad (IPS).

El responsable del registro realizará una breve presentación del producto para que el informe se entienda individualmente, haciendo una relación con los informes anteriores.

Se hará referencia no sólo al producto tratado en el informe sino también a los excluidos, explicando los motivos de su exclusión, por ejemplo, por ser objeto de un informe separado (como sería el caso de una especialidad en asociación).

Si se sabe que el IPS del mismo producto será enviado por otro responsable de registro, alguno de cuyos datos se incluyen en ese informe debe advertirse la posibilidad de duplicidad de datos. Las secciones siguientes muestran un ejemplo de IPS. Para cada uno de ellos se facilita una guía de los elementos que deben incluirse.

8.1 Situación mundial de la autorización de comercialización.

Esta sección del IPS suministrará información acumulativa. Se facilitará en forma de tabla como se indica más adelante, la siguiente información, relativa a todos los países en los que las autoridades reguladoras hayan tomado una decisión sobre la comercialización:

- 8.1.1 Fechas de la autorización de comercialización o validación.
- 8.1.2 Cualquier especificación relacionada con la autorización, como restricciones en las indicaciones si son relevantes para la seguridad.
- 8.1.3 Indicaciones terapéuticas y poblaciones especiales cubiertas por la autorización de comercialización, cuando sean pertinentes.
- 8.1.4 Denegación de autorización por las autoridades reguladoras, incluyendo el motivo de la misma.
- 8.1.5 Retirada de la solicitud por parte del responsable de registro, si el motivo está relacionado con la seguridad o la eficacia.
- 8.1.6 Fechas de comercialización si se conocen.
- 8.1.7 Nombres comerciales

Normalmente, las indicaciones, las poblaciones tratadas, por ejemplo, niños y adultos, y las presentaciones serán las mismas en muchos, si no en la mayoría, de los países en los que el producto esté autorizado. No obstante, debe reseñarse esta información cuando existan diferencias significativas en la información de seguridad comunicada debida a la diferente exposición. Pueden presentarse tablas separadas del estado de autorización para los distintos usos o formas de administración. (PNF, 2010).

9. Actualización de las medidas adoptadas por autoridades reguladoras o por el responsable del registro por motivos de seguridad.

En esta sección se detallarán los siguientes tipos de acciones relacionadas con la seguridad, tomadas durante el período de informe, y entre el punto de cierre de datos y la presentación del informe:

1. Retirada o suspensión de la autorización de comercialización.
2. Denegación de la revalidación de la autorización.
3. Restricciones en la distribución.

4. Suspensión de ensayos clínicos.
5. Modificación de la posología.
6. Cambios en las poblaciones o en las indicaciones.
7. Cambios en la formulación.

Deben describirse los motivos de seguridad que condujeron a estas acciones y adjuntarse la documentación cuando proceda, así como cualquier comunicación con los profesionales sanitarios que se haya realizado como resultado de tales acciones, adjuntando copia de las mismas. (PNF, 2010).

9.1 Cambios en la información de referencia sobre la seguridad.

Se utilizará como documento de referencia la versión en rigor al comienzo del período cubierto por el IPS, de la Información Básica del Producto de la compañía, incluyendo la Información Básica de Seguridad del Producto. Estos documentos se adjuntarán al IPS, numerado y fechados, indicando también la fecha en la que fueron revisados por última vez. Se describirán claramente los cambios de la IBSP, tales como nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, RAM o interacciones que se presenten durante el período siguiente.

Excepto en casos de emergencia, pueden tardarse algún tiempo en introducir las modificaciones deseadas en los materiales de información proporcionados a los prescriptores, farmacéuticos y consumidores. Por lo tanto, durante ese período el documento de referencia modificado podrá contener más información referenciada que la información sobre el producto existente en muchos países. Cuando existan diferencias significativas entre la IBSP y la información de seguridad de las monografías/prospectos de la especialidad aprobados en un país, la compañía realizará un comentario breve describiendo las diferencias locales y sus consecuencias sobre la evaluación global de seguridad y sobre otras acciones propuestas o ya iniciadas. Ese comentario puede hacerse en la carta de presentación o en otro anexo que acompañe a la presentación local de IPS. (PNF, 2010).

9.2 Pacientes expuestos.

Si es posible, la estimación del número de pacientes expuestos debe cubrir el mismo período de los datos de seguridad del informe. Aunque se asume que los datos precisos de exposición

son difíciles de obtener y validar, se debe proporcionar una estimación del número de pacientes expuestos, así como el método utilizado, cuando sea imposible estimar el número de pacientes-día, número de prescripciones o número de unidades de dosificación, explicándose el método empleado. Si no se dispone de estas medidas o de otras más precisas, incluirán las ventas totales. Se puede utilizar el concepto de dosis diarias definidas para estimar el número de pacientes expuestos. Cuando sea posible y relevante, se facilitarán por separado estos datos por sexo y edad, especialmente edad pediátrica vs. adulto.

Cuando el perfil conjunto de los datos apunte hacia un problema potencial, se deben presentar los detalles relativos al país con las dosis diarias recomendadas localmente u otro tipo de clasificación por ejemplo: Indicación, forma farmacéutica, etc. Cuando en el IPS se incluyan datos de RAM de estudio clínico, se proporcionará el denominador correspondiente. En los estudios en curso o enmascarados, puede hacerse una estimación de la exposición de los pacientes. (PNF, 2010).

E. Notificación de Reacciones Adversas a medicamentos (RAM).

La empresa responsable del registro, será la encargada de notificar a las autoridades del Programa Nacional de Farmacovigilancia cualquier sospecha de reacción adversa que pudiera ser causada por los medicamentos que fabrica o comercializa.

Los casos de RAM pueden proceder de cuatro fuentes de información, estas deben de incluirse en el IPS:

1. Notificaciones directas a las empresas responsables de los registros.
 - 1.1. Notificaciones espontáneas de los profesionales sanitarios.
 - 1.2. Notificaciones obtenidas en los estudios clínicos patrocinados por las empresas responsables del registro
2. Referencias bibliográficas.
 - 2.1. Notificaciones procedentes de las autoridades reguladoras.
 - 2.1.1. Notificaciones espontáneas y no espontáneas.
 - 2.2. Otras fuentes de datos.
 - 2.2.1. Notificaciones de otras compañías farmacéuticas.

2.2.2. Datos procedentes de registros espaciales, como registro de malformaciones congénitas.

2.2.3. Notificaciones de centros de control toxicológico.

2.2.4. Bases de datos epidemiológicos.

Se notificarán 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.

F. Descripción de la RAM y ámbito de aplicación.

Una reacción se considerará sospechosa, cuando el propio profesional sanitario que la notifique o el responsable del registro creen que existe una posible relación causal entre la reacción y el medicamento administrado. Toda RAM notificada por el personal sanitario, debe de ser comunicada por el responsable del registro sanitario, informando a las autoridades que probablemente su caso sea un duplicado de otro ya notificado. Se dará preferencia a las RAM que no están descritas en la literatura mundial y a aquellas que estando descritas aumenten en su frecuencia de aparición, sea que sucedan en el país o en cualquier otro lugar.

El responsable del registro sanitario tendrá que validar y realizar el seguimiento de todas las reacciones graves relacionadas con sus productos, comunicándolos a las autoridades, y facilitando toda la información clínica que sea relevante para la evaluación de la reacción. Mientras no se disponga de una terminología común y no se utilice de forma generalizada, los términos empleados para describir las RAM en los IPS procederán de la terminología estandarizada utilizada por la empresa responsable del registro sanitario.

En la medida de lo posible, se usaran los términos empleados por el notificador para describir la RAM. No obstante cuando los términos utilizados por los notificadores no sean los adecuados o carezcan de sentido médico, el responsable del registro utilizara el término de su diccionario de RAM que mejor se ajuste, para asegurar la interpretación más exacta de los términos originales. En estas circunstancias debe de tenerse en cuenta lo siguiente que el término literal del notificador se conservará con el fin de proporcionarlo si se solicita en el idioma original y traducido al español.

Si el diagnóstico del profesional sanitario notificador está ausente, el responsable del registro sanitario puede sugerir un diagnóstico para el conjunto de síntomas y datos de laboratorio comunicados. El responsable del registro sanitario debe de comunicar e intentar valorar toda la información facilitada en la notificación de un caso, por ejemplo, una alteración en un dato de laboratorio no comentada por el notificador.

Por la tanto, cuando sea necesario y oportuno, pueden presentarse dos descripciones de los signos, síntomas o diagnóstico en el listado; Primero la reacción tal como se notificó originalmente, y segundo la interpretación de la empresa responsable del registro sanitario, cuando sea diferente identificada por asteriscos u otros medios. (PNF, 2010).

1. Listados y tablas.

Dependiendo del tipo o procedencia, los casos de RAM deben de presentarse como listados de casos individuales y/o en forma tabulada.

Un listado proporciona la información fundamental recogida sobre los casos que se podrían examinar más detenidamente requiriendo entonces la comunicación del caso completo.

Las empresas responsables del registro sanitario deben de preparar un listado de estructura y contenido adecuado, tanto para los casos que les comuniquen directamente, como para los que reciban de las autoridades reguladoras o aquellas que se identifiquen a través de casos publicados normalmente bien documentados, de no ser así, es posible el seguimiento a través del autor. No obstante, la inclusión de casos individuales procedentes de otras fuentes, así como de otras empresas y de registros especiales puede no ser posible sin previa estandarización de la información, suponiendo entonces un procesamiento innecesario de dicha información. Para estos datos se considera aceptable la presentación tabulada o un resumen descriptivo de los mismos, con la finalidad de proporcionar una visión general, además de los listados de casos individuales, deben de presentarse tablas de los diversos signos, síntomas y diagnósticos de todos los pacientes, ordenados por tipo de RAM. Estas tablas deben de contener los datos de los listados de todas las RAM graves y todas las RAM no graves no referenciadas, y también aquellas para las que no se requieren listados como las no graves referenciadas. (PNF, 2010).

2. Requisitos de notificación expeditiva.

Todas las notificaciones expeditivas se remitirán de forma inmediata y, en cualquier caso, antes de que transcurran quince días desde la recepción de la información. El tiempo empezará a contar tan pronto como cualquier empleado de la empresa responsable del registro reciba la información mínima necesaria para comunicar la RAM.

3. Notificaciones espontáneas de RAM comunicados por profesionales sanitarios.

En el caso de productos autorizados, la empresa responsable del registro notificará de manera expeditiva a las autoridades competentes las sospechas de reacción adversa que le sean comunicadas por los profesionales sanitarios. Todas las sospechas de reacciones graves o inesperadas que tengan lugar en un país extranjero, tendrán que notificarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala. También se notificarán las RAM graves que la empresa responsable del registro sanitario haya encontrado en estudios de riesgo-beneficio. (PNF, 2010).

4. Notificaciones de casos publicados en la literatura mundial.

La empresa responsable del registro revisará la literatura científica mundial y notificará puntualmente las sospechas de reacciones adversas graves asociadas al uso de los principios activos contenidos en sus medicamentos. Se facilitará una copia del artículo publicado, en idioma español. (PNF, 2010).

5. Contenido de las notificaciones de sospechas de RAM graves.

Las notificaciones de reacciones adversas graves que notifique la empresa responsable del registro sanitario deben de contener información completa que incluya:

5.1 El mayor número posible de datos sobre la sospecha de RAM grave.

5.2 Un medicamento sospechoso, el que aparecerá según lo haya designado el notificador original.

5.3 Un paciente identificable.

5.4 Un notificador identificable.

Esta notificación debe de contener las palabras originales utilizadas por el notificador para describir la sospecha de reacción adversa grave, traducidas, cuando sea necesario, al idioma español. La empresa responsable del registro podrá exponer su opinión sobre la existencia de una relación causal entre los productos sospechosos y las reacciones notificadas, indicando los criterios en los que han basado su evaluación. (PNF, 2010).

6. Requisitos de Notificación en situaciones especiales.

Ante la notificación de uso durante el embarazo, la empresa responsable del registro realizará el seguimiento de todos los informes remitidos por profesionales sanitarios, de pacientes con embarazos en los que el feto podría haber sido expuesto a los medicamentos.

Cuando los informes procedan de consumidores, se intentará contactar con el profesional sanitario que atienda al paciente.

Cuando un principio activo, o alguno de sus metabolitos, tengan una semivida larga, ese hecho se tendrá en cuenta al considerar la posibilidad de exposición de un feto, es decir, tiene que considerarse los medicamentos administrados antes del período de gestación.

Si el embarazo tiene un desenlace anormal, que el profesional sanitario considere que pudiera deberse a un fármaco, el caso se notificará de forma expeditiva con otros informe de anomalías durante el embarazo, se incluirán también en el IPS junto con los datos agregados de la exposición global y se detallarán los desenlaces normales / anormales. Los informes obtenidos de registros prospectivos también se incluirán y evaluarán en el IPS.

Si entre un IPS y el siguiente, el responsable de registro tiene noticias de una señal de un posible efecto teratogénico, como una agrupación de desenlaces anormales similares, tendrá que informar de inmediato a todas las autoridades reguladoras del país. (PNF, 2010).

7 Repercusión de la RAM notificada sobre el perfil global de seguridad de un producto y su monografía.

Cuando la RAM notificada influye en el perfil de seguridad establecido del producto, la empresa responsable del registro lo indicara en la notificación y tendrá que indicar que acciones propone con relación a la autorización de comercialización y al resumen de las características del producto.

Esto ocurrirá, por ejemplo, cuando la notificación enviada corresponda a una serie de casos similares o relacionados que se notifiquen simultáneamente, o cuando existen evidencias sólidas a favor de una relación causal para una reacción grave o inesperada. Y cuando se sugieren cambios de naturaleza, severidad o frecuencia de RAM esperadas o cuando se identifican nuevos sistemas de riesgo. La información incluirá también los datos básicos que han utilizado para estimar dicha frecuencia, como datos sobre el número total de notificaciones y el número de pacientes expuestos. (PNF, 2010).

8 Notificaciones por falta de eficacia.

Normalmente las notificaciones sobre la falta de eficacia de un producto no tendrán que comunicarse de forma expeditiva, pero si comentarse en el correspondiente IPS, en algunas circunstancias estos informes de falta de eficacia sí deben tratarse como casos expeditivos a efectos de su notificación. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades potencialmente mortales, vacunas y anticonceptivos son ejemplos de clases de medicamentos cuya falta de eficacia si pueden justificar una notificación expeditiva. Por ejemplo, los antibióticos utilizados en situaciones graves frente a las que el medicamento no era en realidad apropiado para el agente infeccioso tendrán que notificarse. Sin embargo, los casos de infección grave en los que la falta de eficacia del medicamento parezca deberse a la aparición de una nueva cepa resistente de una bacteria hasta entonces considerada sensible, si se comunicarán de forma expeditiva.

La falta de eficacia de los agentes anti-neoplásicos se notificará sistemáticamente de forma expeditiva, salvo que dicha ineficacia suponga un cambio en el balance beneficio-riesgo, como cuando se obtiene una eficacia menor de la esperada o una tasa de mortalidad mayor de la esperada debido a progresión de la enfermedad. (PNF, 2010).

9 Notificación de casos de sobredosis.

El responsable de registro tendrá que notificar de inmediato a las autoridades competentes los casos de sobredosis accidental o intencionada, que produzca sospechas de reacciones adversas graves. Esto incluye notificaciones que indiquen que la toma del fármaco sospechoso condujo a intenciones suicidas y a una sobredosis posterior del mismo fármaco u otra medicación.

Los informes de sobredosis no asociados a reacciones adversas no se comunicarán como reacciones adversas. Serán objeto de un seguimiento rutinario para asegurar que la información sea lo más completa posible con respecto a los síntomas iniciales, el tratamiento y el resultado de la sobredosis. (PNF, 2010).

G. Presentación de casos individuales.

1. Consideraciones generales.

Pueden obtenerse datos de seguimiento de casos individuales después de su inclusión en un IPS. Si esta información fuera pertinente para la interpretación del caso por tener una repercusión importante en la descripción o el análisis del mismo, por ejemplo, se presentará en el IPS siguiente, y señalándose la corrección o aclaración respecto a su descripción anterior.

En lo que respecta a la bibliografía, el responsable de registro debe revisar la información de seguridad de sus especialidades aparecidas en las revistas médico-científicas relevantes y utilizar uno o más servicios de búsqueda y revisión de la bibliografía con este objetivo.

Los casos publicados pueden haberse recibido también como notificaciones espontáneas, proceder de un estudio clínico o de otras fuentes. Hay que tener cuidado de incluir estos casos sólo una vez. Además, si el caso se publica, debe advertirse y facilitarse la cita bibliográfica, cualquiera que sea la fuente primaria.

En Guatemala, no se requiere la presentación de notificaciones espontáneas no confirmadas médicamente procedentes de consumidores o de profesionales no sanitarios, no obstante estas

notificaciones deben presentarse como listados y/o tablas resumen en anexos únicamente previa solicitud específica de las autoridades reguladoras. Estas notificaciones no deben considerarse en la discusión del IPS. (PNF, 2010).

2. Casos presentados en forma de listados.

En los listados se deben incluir los siguientes tipos de casos y debe evitarse la duplicación de casos que procedan de la bibliografía y de las autoridades reguladoras:

2.2 Todas las reacciones graves y las no graves no referenciadas de las notificaciones espontáneas.

2.3 Todas las reacciones graves relacionadas con el fármaco por el investigador o por el promotor, ocurridas durante un estudio o en uso compasivo.

2.4 Todas las reacciones graves y las no graves, no referenciadas, procedentes de la bibliografía.

2.5 Todas las reacciones graves procedentes de las autoridades reguladoras.

3. Presentación del listado.

Los listados deben incluir a cada paciente solo una vez, independientemente de cuantas reacciones adversas se comuniquen en cada caso. Si son más de una, deben mencionarse todas, pero el caso se debe presentar por el signo, síntoma o diagnóstico más grave, según el criterio del Responsable de registro. Puede darse el caso que el mismo paciente presente diferentes RAM en distintas ocasiones, con varias semanas de diferencia en un ensayo clínico. Esas reacciones deberían considerarse por separado, como notificaciones distintas. En distintas circunstancias, el mismo paciente puede incluirse más de una vez en los listados, y de ser posible se debe hacer una referencia cruzada en los listados. Los casos deben tabularse por órganos y sistemas por el método estándar.

En el caso del IPS para productos en co-marketing, los listados deben incluir el nombre de la especialidad farmacéutica / principio activo tal como lo notifica el notificador. En los listados deben aparecer los siguientes encabezados.

- 3.1 Número de referencia del caso del Responsable de Registro
- 3.2 País en el que ocurrió el caso
- 3.3 Fuente: ejemplo, ensayo clínico, bibliografía, espontánea, autoridad reguladora, etc.
- 3.4 Edad y sexo
- 3.5 Dosis diaria del fármaco sospechoso y cuando proceda, forma y vía de administración.
- 3.6 Fecha de inicio de la reacción, y si no está disponible, una estimación de la duración del tratamiento hasta la aparición de la RAM. En caso de una RAM que se sabe que apareció tras la suspensión de tratamiento, estimación del lapso, si es posible puede ir en la sección de comentarios
- 3.7 Fechas de tratamiento y si no se dispone de ellas, la mejor estimación de la duración del mismo
- 3.8 Descripción de la reacción tal como se notificó, y cuando sea necesario, tal como la interpreta el responsable de registro traducida al español cuando sea pertinente.
- 3.9 Desenlace en el paciente por ejemplo: recuperación, muerte, mejoría, secuelas, desconocido. Este debe iniciar las consecuencias de la RAM para el paciente, utilizando el peor de los desenlaces en el caso de varias RAM.
- 3.10 Comentarios si son relevantes: valoración de la causalidad si la compañía no está de acuerdo con la del notificador, medicamentos concomitantes sospechosos de desempeñar un papel en las reacciones directamente o por interacción;

indicación para el tratamiento; resultados de la retirada/re-exposición si se dispone de ellos.

Dependiendo de la especialidad o de las circunstancias puede ser útil o práctico para la presentación e interpretación de los datos, elaborar más de un listado por ejemplo para distintas formas de administración o indicaciones. (PNF, 2010).

4. Tablas resumen.

Normalmente se presentará un resumen de cada uno de los listados. Estas tablas contienen, por lo general, más términos que pacientes. Podría ser útil separar las reacciones graves y las no graves, las reacciones referenciadas y las no referenciadas; u otros tipos de desgloses como sería por la fuente de la notificación.

Se suministrará una tabla resumen de las reacciones no graves referenciadas comunicadas espontáneamente.

Los términos utilizados en estas tablas deben ser los utilizados por el responsable del registro para describir el caso, excepto en los casos procedentes de las autoridades reguladoras, los datos de reacciones graves obtenidos de otras fuentes se presentarán generalmente sólo en tabla resumen. Si se considera de utilidad, se podrán clasificar las tablas por fuente de información o país.

Cuando el número de casos sea muy pequeño o la información insuficiente para cualquiera de las tablas, se podrá proporcionar una descripción narrativa en vez de una tabla formal.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los datos de las tablas resumen, al igual que los listados de los que proceden, deben corresponder al mismo intervalo.

Sin embargo, para las RAM que sean a la vez graves no referenciadas, se deberán proporcionar los datos acumulados, es decir, todos los casos notificados hasta ese momento, bien sea en forma tabulada o descriptiva. (PNF, 2010).

5. Análisis de los casos individuales por el responsable de registro.

Esta sección puede utilizarse para comentar brevemente datos relativos a los casos individuales. Por ejemplo, un comentario sobre hallazgos graves o inesperados en cuanto a su naturaleza, importancia médica, mecanismo, frecuencia de comunicación, etc. aquí los comentarios se orientarán hacia los casos individuales, sin confundirlos con la valoración que figura en el apartado “Evaluación Global de la Seguridad”. (PNF, 2010).

6. Estudios.

Deben comentarse todos los estudios terminados clínicos, no clínicos, epidemiológicos que proporcionen información de seguridad y que puedan tener un impacto sobre la información del producto, los estudios que estén ya planeados o en curso y los ya publicados, que aborden temas de seguridad. (PNF, 2010).

7. Estudios recientes promovidos por la empresa responsable

Deben describirse todos los estudios que contengan información de seguridad importante y que se haya analizado durante el periodo que abarca el IPS, incluidos los de investigaciones epidemiológicas, toxicológicas y de laboratorio. El diseño y los resultados se presentan con claridad, atendiendo a las normas usuales de análisis y descripción de los datos que se aplican en los informes de estudios clínicos y no clínicos. La documentación completa se adjuntará si se considera pertinente. (PNF, 2010).

8. Nuevos estudios de seguridad planeados, iniciando o en curso durante el periodo del informe.

Debe describirse los estudios nuevos planeados o realizados específicamente para estudiar alguna cuestión de seguridad real o hipotética con sus objetivos y propósitos, fecha de comienzo, fecha de finalización prevista, número de sujetos, un resumen del protocolo. (PNF,

Cuando sea posible y relevante para los estudios en curso se detallará si se ha previsto en el protocolo del estudio a realizar un análisis intermedio. Cuando el estudio se termine, y se analice, los resultados finales deben presentarse en el IPS siguiente. (PNF, 2010).

9. Estudios de seguridad publicados.

Deben resumirse las publicaciones de la bibliografía médica y científica que contengan hallazgos de seguridad importantes positivos o negativos y comentarse los resúmenes publicados de reuniones científicas relacionadas.

10. Información relativa a la eficacia.

Se debe describir y explicar cualquier notificación de falta de eficacia de un producto utilizado para prevenir o tratar enfermedades graves o que pongan en peligro la vida cuando dicha ineficacia sea médicamente relevante y presenta un riesgo significativo para la población tratada.

11. Información de última hora.

En esta sección debe presentarse cualquier información nueva importante recibida tras el punto en el que la base de datos se cerró para analizar el mismo y preparar el informe. Un ejemplo lo constituirán casos nuevos relevantes o datos de seguimiento importantes. Estos datos nuevos deben tenerse en cuenta en la evaluación global de la seguridad.

12. Evaluación global de la seguridad.

Se realizará un análisis conciso de los datos presentados, teniendo en cuenta cualquier información de última hora a la que seguirá una evaluación por parte del responsable de registro de la importancia de los datos recogidos durante el período, desde la perspectiva de toda la experiencia acumulada, resaltando cualquier información nueva sobre:

- 12.1 Cambio en las características de las reacciones referenciadas, por ejemplo intensidad, desenlace, población diaria.
- 12.2 Reacciones graves no referenciadas
- 12.3 Aumento de la frecuencia de notificación de reacciones referenciadas, incluyendo un comentario, si se cree que reflejan un cambio significativo en su incidencia.

El informe también debe abordar explícitamente cualquier problema de seguridad sobre las siguientes cuestiones y se mencionará la ausencia de información en cada caso:

- 12.4 Interacciones farmacológicas
- 12.5 Experiencia con sobredosis intencionadas o accidentales y su tratamiento.
- 12.6 Abuso o mal uso del fármaco.
- 12.7 Experiencias positivas o negativas durante el embarazo o la lactancia.
- 12.8 Experiencia en grupos de pacientes especiales (por ejemplo, niños, ancianos, insuficiencias orgánicas).
- 12.9 Efectos del tratamiento prolongado.

13. Conclusión.

La conclusión debe indicar qué datos de seguridad ya no concuerdan con la experiencia acumulada previa y con la información de referencia sobre seguridad (IBSP) así como especificar y justificar cualquier reacción recomendada e iniciada.

Una vez tomada la decisión de modificar la ficha técnica, el responsable de registro tendrá que remitir una solicitud de variación al mismo tiempo que presenta el IPS, que cuando esa no sea posible indicará un lapso de tiempo para su presentación. (PNF, 2010).

H. Buenas prácticas de farmacovigilancia

Una farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Se funda en la recolección de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, es decir, la notificación de casos. (OPS, 2010)

Como la farmacovigilancia efectiva depende de la contribución de muchas personas con formación muy diversa, para obtener un sistema de farmacovigilancia coherente es importante desarrollar guías de procedimientos operativos estándares, que describan los detalles prácticos del flujo de información. Estas guías deben aclarar y unificar la información sobre:

1. Qué constituye un evento adverso notificable.
2. Quién debe notificar una observación de sospecha de problemas relacionados con los medicamentos.
3. La disponibilidad y práctica de diligenciamiento de formularios de notificación o tarjetas amarillas.
4. Los procedimientos para el envío o recolección de informes.
5. Las rutinas de evaluación, seguimiento y procesamiento de las notificaciones de casos en los centros de farmacovigilancia.
6. Los procedimientos para el análisis de la información en su conjunto y de los posibles cursos de acción.
7. Las buenas prácticas de comunicación.
8. Los indicadores que se usarán para medir el progreso del sistema de monitoreo.

Para cumplir con estas buenas prácticas de farmacovigilancia:

1. Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas o problemas relacionados con medicamentos deben registrarse de acuerdo con el principio de veracidad de los datos suministrados.
2. Deben documentarse rigurosamente todas las notificaciones cuando la gravedad de la reacción adversa sospechada así lo requiera o cuando no se hubiesen registrado precedentes de ella (es decir, al señalársela como novedosa).
3. La información sobre cualquier sospecha de reacción adversa u otro problema relacionado con medicamentos debe poder corroborarse verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales, de ser posible.
4. Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieren identificar a las personas involucradas, respetando su privacidad y las normas de confidencialidad.
5. Debe tratarse la información manteniendo la fiabilidad de los datos, con palabras iguales o similares a las empleadas en la notificación.

6. Han de cumplirse escrupulosamente los plazos establecidos para la comunicación de sospecha de reacciones adversas graves, para asignarles la máxima prioridad.

Cada persona que intervenga en la evaluación de una reacción adversa debe estar calificada por educación, formación y experiencia para realizar su labor.

1. Debe tratarse con reserva toda información aún no validada.
2. Toda la información relacionada con reacciones adversas debe registrarse, manejarse y almacenarse de modo que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.
3. Antes de comunicar una reacción adversa a la comunidad científica, debe habérsela notificado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.
4. Se deberán establecer los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad en los procesos de generación, gestión y tratamiento de la información sobre reacciones adversas.
5. La información recogida en las notificaciones de sospecha de reacción adversa no será utilizada en ningún caso para realizar juicios de valor acerca de la intervención médica.

I. Sistemas informáticos

Cuando se utilicen sistemas informáticos, deberán estar validados. Se aplicarán procedimientos que incluyan las siguientes operaciones:

1. Funcionamiento general.
2. Mantenimiento.
3. Seguridad.
4. Control del acceso y copias de seguridad.

Las copias de seguridad de la información se deben hacer regularmente. Los registros se conservarán por lo menos cinco años, o de acuerdo con la legislación de cada país. Además, debe haber una lista de las personas autorizadas para introducir y modificar datos; solo ellas tendrán acceso a la documentación, y cualquier acceso deberá quedar registrado.

Toda modificación de los datos originales durante el procesamiento debe posibilitar el acceso a los datos anteriores y a los comentarios correspondientes, y garantizar el rastreo de esa información. Se indicará el motivo del cambio, que habrá de quedar registrado.

Se han de realizar controles periódicos de la calidad de los datos para detectar errores sistemáticos de codificación y procesamiento de los datos. Serán los responsables del centro quienes decidan qué programas informáticos se utilizarán. La base de datos debe tener los campos necesarios para evaluar los análisis de casos y el seguimiento. Utilizar programas de computación (*software*) improvisados para procesar las notificaciones de reacciones adversas puede no resultar eficiente con respecto al costo. Existen programas comerciales probadamente eficaces que pueden adaptarse a las necesidades locales y al idioma del usuario. (OPS, 2010).

J. Evaluación de notificaciones

Para que las notificaciones puedan influir en la seguridad se requiere el análisis de expertos y la difusión de la lección aprendida. La sola recolección de los datos contribuye poco a mejorar la seguridad de los pacientes. El análisis de expertos y la supervisión de los datos son necesarios para determinar las tendencias del seguimiento. El sistema de respuesta es más importante que el sistema de notificación.

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

1. Calidad de la información: exhaustividad e integridad de los datos, calidad del diagnóstico, seguimiento.
2. Codificación: los nombres de los medicamentos se deben registrar de manera sistemática, con arreglo al Diccionario de medicamentos de la OMS o mediante el sistema de clasificación ATC de la OMS. Para codificar las reacciones adversas se utilizará la WHO-ART o MedDRA.
3. Importancia: con respecto a la detección de nuevas reacciones, la regulación de medicamentos y el valor educativo o científico, deben responderse, en particular, estas preguntas:
 - a. ¿Medicamento nuevo? los medicamentos comercializados que llevan menos de cinco años en el mercado se consideran normalmente “nuevos medicamentos”.
 - b. ¿Reacción desconocida? Por ejemplo, la reacción no está incluida en la ficha técnica autorizada o resumen de las características del producto (en inglés *SPC: Summary of Product Characteristics*). También es importante saber si la reacción está descrita en la literatura, por ejemplo, en el Formulario Nacional, en Martindale, o en *Meyler's side effects of drugs*, o consultar al UMC si existen antecedentes en otros países.

- c. ¿Reacción grave? Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en una persona. Puede calificarse como leve, moderada o grave, según haya afectado —y si lo hizo, en qué medida—, o no, el desarrollo de las actividades cotidianas del paciente.
8. Identificación de notificaciones duplicadas. Ciertas características de un caso (sexo, edad, fecha de nacimiento, fechas de exposición al medicamento, y otras) sirven para identificar una notificación duplicada.
9. Evaluación de la causalidad o imputación. Se han desarrollado diferentes procedimientos para determinar la estructura de probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos, como por ejemplo la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Estos procedimientos se basan principalmente en los siguientes aspectos: la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento, la plausibilidad médica o farmacológica (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo), y la probabilidad o exclusión de otras causas.

K. Secuencia cronológica

El tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa puede determinarse de la siguiente manera:

1. Administración previa del medicamento y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
2. Administración del medicamento antes de la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado o el proceso fisiopatológico; por ejemplo: agranulocitosis que aparece tres meses después de la suspensión del medicamento.
3. No se dispone de información suficiente para determinar la secuencia cronológica o temporal.
4. Según los datos de la notificación, no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, o bien la secuencia es incompatible con el mecanismo de acción o el proceso fisiopatológico (por ejemplo, una neoplasia que se produce a los pocos días de comenzado el tratamiento). (OPS, 2010).

III. JUSTIFICACIÓN

La respuesta de los diferentes pacientes a los medicamentos tiene una amplia variación dependiendo de la categoría del fármaco, se estima que entre el 20 y el 75% de los pacientes a nivel mundial no presentan una respuesta terapéutica adecuada. Adicionalmente muchos pacientes pueden tener una reacción adversa al medicamento, las cuales se definen como cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas. El uso de medicamentos por la población es cada vez mayor dado el gran número de estos en el mercado y la fuerte inversión de la industria farmacéutica en publicidad dirigida a la comunidad, al cuerpo médico y al personal que realiza la dispensación. Además al ingresar una nueva molécula al mercado los efectos de esta normalmente no han sido evaluados en nuestra población y cuando salen al mercado se hace necesario implementar un sistema de información que permita detectar, evaluar, entender y prevenir los eventos adversos que se presenten.

Los eventos adversos a medicamentos causan morbilidad, pueden ser causa de muerte o discapacidad, pueden producir o prolongar la hospitalización, y representan un costo para el sistema de salud nacional, el cual podría ser reducido, teniendo en cuenta que la mayoría de eventos adversos a medicamentos pueden ser prevenibles y evitables

Guatemala cuenta con 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, con el objetivo principal de coordinar los esfuerzos en salud pública y privada sobre la Seguridad y Eficacia de los medicamentos y para ello tiene formada una red de farmacovigilancia con el Instituto Guatemalteco del Seguro Social, Centro Médico Militar y Salud Pública, para supervisar y evaluar permanentemente los medicamentos autorizados para su uso y comercialización en el país, ya que se pueden presentar reacciones adversas, incluso no descritas, dada la diversidad racial, genética, geográfica, dietética, cultural, además de los posibles cambios en la manufactura y almacenamiento. (PNF, 2010).

Toda la información relevante debe ser compartida entre la empresa farmacéutica responsable del registro sanitario del medicamento, los laboratorios fabricantes, los distribuidores y el Programa Nacional de Farmacovigilancia, de manera que todas las partes involucradas en las actividades de farmacovigilancia puedan asumir sus respectivas obligaciones y responsabilidades. Ello requiere un intenso intercambio de información entre el responsable del registro y el Programa de

Farmacovigilancia, y establecer al mismo tiempo procedimientos para evitar duplicaciones, garantizar la confidencialidad y asegurar la calidad de los sistemas y datos. (PNF, 2010).

Actualmente la cultura del reporte de eventos adversos a la autoridad de salud y a los laboratorios fabricantes es inexistente en el país y en gran parte se debe a la falta de sistemas de farmacovigilancia funcionales en los laboratorios farmacéuticos locales. Debido a esta falta de vigilancia de medicamentos y por ser también un requisito para su comercialización, se plantea un sistema de farmacovigilancia para la industria farmacéutica local que pueda ser consultado para su implementación.

IV. OBJETIVOS

A. Objetivo General.

Trazar un sistema de farmacovigilancia aplicable a la industria farmacéutica nacional.

B. Objetivos Específicos.

1. Determinar las responsabilidades regulatorias por parte de la empresa farmacéutica que deben ser cumplidas.
2. Determinar los aspectos básicos que se necesitan para conformar un sistema de farmacovigilancia para la industria.
3. Diseñar un sistema para generar información oportuna y confiable que permita la generación de señales y la delineación de estrategias para la mitigación de riesgos identificados a través del proceso de análisis de información originada por el reporte de eventos adversos a medicamentos.
4. Trazar un plan de entrenamientos en farmacovigilancia para las posiciones claves dentro de la empresa para la obtención de información de eventos adversos.

V. METODOLOGÍA

A. Tipo de estudio

Descriptivo y cualitativo.

B. Universo de trabajo

Normativas y lineamientos internacionales que rigen los sistemas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica de Guatemala.

C. Muestra

Normativas vigentes que rigen los sistemas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica de Guatemala y de la Organización Panamericana de la Salud, OPS.

D. Método para obtención de información

1. Se hizo una revisión bibliográfica.
2. Se consultaron las normativas de farmacovigilancia vigentes de Guatemala.
3. Se consultaron los documentos internacionales de farmacovigilancia de la Organización Panamericana de la Salud, OPS.
 - 3.1 Se determinaron las características básicas necesarias para el sistema.
 - 3.2 Se determinó a los responsables del sistema.
 - 3.3 Se determinaron los canales de comunicación y de la distribución de la información de farmacovigilancia.
 - 3.4 Se determinaron los requerimientos de farmacovigilancia de Guatemala.
4. Se planteó el sistema de farmacovigilancia para la industria farmacéutica de Guatemala.

E. Método para análisis de datos

1. Análisis descriptivo

VI. RESULTADOS

Según las directrices emitidas por la Organización Mundial de la Salud, el Programa Nacional de Farmacovigilancia y por la normativa 19-2009 establecida por el departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), el sistema de farmacovigilancia aplicable a las empresas farmacéuticas dueñas de la licencia de comercialización de medicamentos en el país debe contemplar los aspectos siguientes:

Tabla 1. Obligación de la industria farmacéutica sobre el reporte de efectos inesperados de los productos de los cuales son dueños de la autorización de comercialización.

ARTICULO 91. DE LA OBLIGACION DE DECLARAR DE FABRICANTES Y DISTRIBUIDORES.
Los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos están obligados a declarar a EL DEPARTAMENTO, los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan.

Fuente: Reglamento para el Control Sanitario de Medicamentos y Productos Afines, Número 712-99, en el título V, capítulo I.

La normativa 19-2009 del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, dependencia de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, MSPAS, describe las obligaciones específicas con las que las empresas dueñas de la autorización de comercialización de medicamentos deben cumplir.

Tabla 2. Artículo 9, obligación de la empresa autorizada para la comercialización de medicamentos, de conformidad con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica.

Numeral	Descripción
9.1	Llevar un registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas y fallo terapéutico que se produzcan dentro y fuera del ámbito nacional.
9.2	Registrar y comunicar a El Centro Coordinador de Farmacovigilancia de forma inmediata, y en cualquier caso dentro de los quince días calendario siguientes a la recepción de la información, todas las sospechas de reacciones adversas graves que ocurran dentro del territorio nacional y que le hayan sido notificadas por profesionales

	de salud o cualquier otra sospecha de reacción adversa grave que ocurra en el país y de la que puede esperarse razonablemente que tenga conocimiento.
9.3	Realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas, en los que existan sospechas razonables de que el causante es un principio activo de un medicamento registrado en el país.
9.4	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 razonablemente tengan conocimiento, sean comunicadas.
9.5	Presentar a El Centro Coordinador de Farmacovigilancia los registros de todas las sospechas de reacciones adversas en forma de informe periódico de seguridad, que incluya una evaluación científica de los beneficios y riesgos asociados al medicamento. Dicha presentación deberá realizarse según calendario establecido.
9.6	Realizar cuando se precise, estudios post-autorización para confirmar, cuantificar o caracterizar riesgos potenciales de los medicamentos autorizados en el país.
9.7	Comunicar inmediatamente a El Centro Coordinador de Farmacovigilancia toda nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo o bien pueda requerir la modificación de la ficha técnica, prospecto o ambos.
9.8	Comunicar de forma inmediata a El Centro Coordinador de Farmacovigilancia, cualquier restricción, suspensión o prohibición impuestas por las autoridades competentes de cualquier país.
9.9	Llevar a cabo los planes de Farmacovigilancia y de gestión de riesgos que para cada medicamento se establezcan, incluyendo los estudios que las autoridades competentes juzgue necesarios para evaluar la seguridad del medicamento o para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.
9.10	No comunicar al público datos de Farmacovigilancia relativos a un medicamento autorizado sin contar con la autorización de El DEPARTAMENTO. El titular de la autorización de comercialización se asegurará que la información se presente de manera objetiva y no sea engañosa, sin omitir información de seguridad relevante. La falta de comunicación a EL DEPARTAMENTO o difundir la información sin respetar los términos previstos será considerado como incumplimiento y se adoptarán medidas necesarias para garantizar el cumplimiento de esta obligación.

9.11	Llevar a cabo en el país, las medidas reguladoras adoptadas por razones de seguridad para los medicamentos del que es titular, así como todas aquellas medidas y estudios incluidos en el plan de gestión de riesgos y que se prevean realizar en el país.
9.12	Establecer los procedimientos adecuados para que se cumpla con el deber de notificar todas las informaciones relativas a la utilización de los medicamentos que promocionan, indicando especialmente las reacciones adversas que profesionales de la salud y/o pacientes les comuniquen.

Fuente: Normativa 19-2009 del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, dependencia de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, MSPAS.

Tabla 3. Persona responsable del sistema de farmacovigilancia de la empresa farmacéutica.

ARTÍCULO 10. PROFESIONAL RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA DE LAS EMPRESAS FABRICANTES DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
La empresa autorizada para la comercialización de un medicamento de uso humano deberá disponer, de manera permanente y continua, de un profesional adecuadamente calificado como responsable en materia de Farmacovigilancia. La empresa comunicará a EL PROGRAMA el nombre de este responsable para su registro.

Fuente: Normativa 19-2009 del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, dependencia de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, MSPAS.

Tabla 4. Artículo 11, funciones de la persona responsable del sistema de farmacovigilancia de la empresa farmacéutica.

Artículo	Descripción
11.1	Crear y mantener un sistema para recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas notificadas al personal de la empresa y a los visitantes médicos.
11.2	Preparar y presentar a EL PROGRAMA los informes periódicos de seguridad a los que se refiere el artículo 9.5 de la presente normativa.
11.3	Asegurar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional de EL PROGRAMA, necesaria para poder evaluar los beneficios y riesgos de

	un medicamento, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento que se trate.
11.4	Facilitar a El Centro Coordinador nacional de Farmacovigilancia cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y riesgos asociados a un medicamento, incluida la información sobre estudios de seguridad post-autorización.

Fuente: Normativa 19-2009 del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, dependencia de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, MSPAS.

Tabla 5. Artículo 12, información y modificación de las condiciones de autorización por motivos de seguridad.

Artículo	Descripción
12.1	La empresa responsable de la autorización de comercialización está obligada a difundir entre los profesionales de la red nacional de salud, pública o privada, al menos la monografía, junto con las informaciones que establece la normativa correspondiente.
12.2	Cuando a criterio de EL PROGRAMA se considere necesario que la empresa autorizada para la comercialización informe a los profesionales de la red nacional de salud, pública o privada, de nuevos datos relativos a aspectos de seguridad de un medicamento, antes de su difusión, deberá consensuar el texto previamente con EL PROGRAMA.
12.3	Cuando la empresa conozca nueva información relevante que afecte la seguridad de un medicamento, deberá actualizar el expediente de autorización y registro. El incumplimiento de dicho deber podrá ser causa de suspensión o revocación, de conformidad con lo establecido en el Reglamento respectivo.
12.4	Siempre que lo considere oportuno, EL PROGRAMA podrá solicitar a la empresa, a través de su responsable de Farmacovigilancia, un informe actualizado de evaluación de la relación riesgo-beneficio del medicamento autorizado para la comercialización.

Fuente: Normativa 19-2009 del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, dependencia de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, MSPAS.

Tabla 6. Información mínima para el reporte de eventos adversos individuales.

Notificador identificable.
Paciente identificable.
Evento adverso.

Medicamento sospechoso.

Fuente: PNF, 2010.

Tabla 7. Procedencia de los eventos adversos.

PROCEDENCIA	EJEMPLOS
Notificaciones directas a las empresas responsables de los registros.	Notificaciones espontáneas de los profesionales sanitarios. Notificaciones obtenidas en los estudios clínicos patrocinados por las empresas responsables del registro.
Referencias bibliográficas.	Revistas científicas.
Notificaciones procedentes de las autoridades reguladoras.	Notificaciones espontáneas y no espontáneas.
Otras fuentes de datos	Notificaciones de otras compañías farmacéuticas. Datos procedentes de registros espaciales, como registro de malformaciones congénitas. Notificaciones de centros de control toxicológico. Bases de datos epidemiológicos.

Fuente: PNF, 2010.

Esquema 1. Flujo de información.

La Organización Panamericana de la Salud delinea los procedimientos que deben estar escritos para el sistema de farmacovigilancia.

Tabla 8. Procedimientos estándar de operación necesarios.

Procedimiento estándar de operación	Contenido
-------------------------------------	-----------

Recolección y transmisión de la información	Recepción de las notificaciones. Validación de la información. Documentación de la reacción adversa. Obtención de información complementaria. Transmisión de las notificaciones.
Actividades de carácter administrativo.	Carga de datos en la base de datos. Archivo de la documentación. Protección de los registros informáticos. Modificación de datos.
Evaluación de notificaciones y elaboración de informes.	Aceptación y rechazo de notificaciones. Elaboración de la información de retorno (retroalimentación). Evaluación y codificación de notificaciones. Elaboración de informes. Prevención de duplicaciones. Detección y manejo de señales o alertas.

Fuente: OPS, 2010.

Tabla 9. Identificación de los procedimientos estándar de operación.

Nombre del procedimiento y código que se le ha asignado.
Fecha de su redacción definitiva.
Nombre y firma de la persona que lo ha elaborado.
Nombre y firma del responsable que lo ha aprobado.
Nombre y firma del responsable de garantía de calidad.
Nombre de los procedimientos operativos de trabajo relacionados.
Circulación de ejemplares: es preciso definir qué personas, departamentos o secciones deben recibir copias.

Fuente: OPS, 2010.

El informe de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, describe algunas características a tomar en cuenta para el establecimiento de un sistema informático que sirva para el control de la información de la seguridad de los medicamentos.

Tabla 10. Lineamientos para el uso de sistemas informáticos.

- Copias de seguridad de la información frecuente.
- Conservar los registros por lo menos cinco años o según la legislación de cada país.
- Lista de personas autorizadas para introducir o modificar datos.
- Acceso restringido y registro de cada uno de ellos.
- Toda modificación de los datos originales durante el procesamiento debe posibilitar el acceso a los datos anteriores y a los comentarios correspondientes.
- Garantizar el rastreo de la información de las modificaciones realizadas.
- Descripción de los motivos de los cambios.
- Realizar controles periódicos de la calidad de los datos.
- La base de datos debe tener los campos necesarios para evaluar los análisis de casos y el seguimiento.

Fuente: OPS, 2010.

Tabla 11. Criterios para definir causalidad.

Criterio	Descripción
Probada o definitiva	Un acontecimiento clínico, incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición al medicamento concluyente.
Probable	Un acontecimiento clínico, incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

<p style="text-align: center;">Posible</p>	<p>Un acontecimiento clínico, incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La información con respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.</p>
<p style="text-align: center;">Dudosa o no relacionada</p>	<p>Un acontecimiento clínico, incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de modo más plausible por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.</p>
	<p>La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento utilizado.</p> <p><i>Efecto de la retirada del medicamento sospechoso</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El efecto indeseable mejora con la retirada del medicamento independientemente del tratamiento instituido (esto excluye, obviamente, los casos de una única administración). El período de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el proceso fisiopatológico. 2. La reacción no mejora con la retirada del medicamento (las reacciones mortales quedan obviamente exceptuadas). 3. No se ha retirado el medicamento sospechoso y tampoco presenta mejoría el cuadro. 4. No se ha retirado el medicamento y el cuadro mejora, pero debe excluirse la aparición de tolerancia. 5. En la notificación no se informa sobre la retirada del medicamento. 6. La reacción adversa tiene desenlace mortal, o bien el efecto indeseado resulta irreversible. Es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas

<p>Condicional</p>	<p>con la administración de medicamentos durante el embarazo.</p> <p>7. A pesar de que el medicamento no fue retirado, el cuadro mejora gracias al desarrollo de tolerancia.</p> <p><i>Efecto de la re-administración del medicamento sospechoso</i></p> <p>La re-administración del medicamento en forma accidental, o inducida en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque en el segundo caso caben a veces objeciones éticas. La re-exposición puede ser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Positiva: la reacción aparece nuevamente ante la re-administración del medicamento sospechoso. 2. Negativa: no reaparece la reacción adversa. 3. No hubo reexposición, o no fue informada la readministración del medicamento. 4. El efecto indeseable tiene consecuencias irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones con secuelas permanentes). <p><i>Existencia de una causa alternativa</i></p> <p>También se evalúan causas alternativas, que pueden ser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La explicación alternativa tiene mucho más peso etiológico que la relación causal con el medicamento. 2. Hay una posible explicación alternativa, pero tiene menos peso que la posible reacción adversa al medicamento. 3. No hay suficiente información en el informe recibido como para poder evaluar la explicación alternativa. 4. No se dispone de datos suficientes como para descartar una explicación alternativa. Esta evaluación permite resumir toda la información necesaria para valorar la posible relación causal entre el medicamento y la reacción adversa.
---------------------------	--

Fuente: OPS, 2010.

Tabla 12. Prioridad en la programación de entrenamientos de farmacovigilancia.

Visitadores médicos.
Personal de programa de soporte a pacientes.
Promotores de ventas.
Asistentes y secretarias.
Personal de seguridad de la empresa.
Resto de la organización.

Fuente: experimental.

Tabla 13. Contenido del entrenamiento en Farmacovigilancia.

¿Qué es un evento adverso?
Tipos de eventos adversos.
Importancia del reporte de eventos adversos.
¿Qué es la farmacovigilancia?
¿Qué es un reporte inicial y qué es un reporte de seguimiento?
Datos mínimos a recolectar.
Datos de importancia para completar el reporte.
Tiempos límites de reporte.
Directrices para el reporte de eventos adversos para el personal de la empresa.
Explicación del formato de reporte (si hubiere).

Fuente: experimental.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados fueron obtenidos de las normativas y directrices que deben ser aplicadas por las empresas que comercializan productos farmacéuticos en el país. El análisis se realizó desde la parte obligatoria, solicitada por la autoridad de salud, y después se delinearon los elementos con los que debe contar un sistema de farmacovigilancia que se acople a dichos requerimientos. Estos elementos son universales y se enlistan en distintos documentos internacionales, como el de las “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas” de la Organización Panamericana de la Salud y del documento elaborado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia, con el nombre de “Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Producto Biológico y Afines”.

Como se muestra en la tabla 1, la vigilancia de la seguridad de los medicamentos corre a cargo de la empresa que sea dueña de la licencia de comercialización de los mismos. Esta obligación implica que el sistema no solo debe existir sino también demostrar que es efectivo, ya que de lo contrario sanciones pueden ser impuestas hasta incluso perder la licencia de comercialización.

La obligación no se limita solo al reglamento especificado en la tabla 1, existe también la normativa a la que se hace referencia en la tabla 2, en la cual se desglosan las actividades básicas que el área de farmacovigilancia de la empresa debe llevar a cabo. Según el artículo 9.1, todas las sospechas de reacciones adversas que se tengan de un fármaco deben registrarse detalladamente y se extiende tanto a las que sucedan dentro del país como a las que sucedan internacionalmente. Y es que, el dueño de la licencia debe mantener un monitoreo internacional, si sus productos son comercializados en el extranjero, para que la experiencia de uso del producto no se limite solamente a los pacientes nacionales sino que los datos se amplíen a una población mayor, para que las posibles alertas de seguridad sean incluso previstas antes de que ocurran dentro del país.

En el apartado 9.2, el reglamento especifica un tiempo prudencial de 15 días calendario para que el laboratorio reporte estos eventos a la autoridad de salud, el tiempo empieza a contar desde que el primer empleado de la empresa se entera de los cuatro criterios mínimos (tabla 6) y no desde que el evento ocurrió. Normalmente, este reporte se puede realizar en el formato de reporte de farmacovigilancia que maneje la empresa y debe presentarse en la ventanilla única del MSPAS. Debe hacerse el máximo esfuerzo por completar la información concerniente al evento, por lo tanto, deben adjuntarse también, los datos del paciente: iniciales, otros datos relevantes de identificación, género, edad peso talla. Medicamentos sospechosos: marca registrada, DCI, lote, indicaciones, forma farmacéutica y contenido de principio activo, dosis diaria, vía de administración, fecha de inicio y momento del día, fecha de término y duración del tratamiento. Otros tratamientos: las mismas

informaciones que para medicamentos sospechosos. Detalle sobre sospecha: descripción completa, fecha de inicio, fecha de término, información sobre suspensión y re-administración del medicamento, lugar de ocurrencia, resultado.

En cuanto al monitoreo que se describe en la tabla 2, numeral 9.3 sobre las publicaciones científicas a nivel mundial en las que se traten temas relacionados con eventos adversos que se atribuyan a alguna droga que sea comercializada en el país, esto se hace para que la autoridad de salud esté informada sobre los posibles riesgos que corren los pacientes que consumen algún producto farmacéutico y que haya sido reportado así a nivel mundial. Este monitoreo debe ser periódico y también registrado. Los eventos encontrados se deben de reportar según el procedimiento normal del reporte de eventos adversos.

En el artículo 9.8, el reglamento indica como una obligación para la empresa, informar de forma inmediata cualquier restricción, suspensión o prohibición impuestas por la autoridades competentes de cualquier país en donde sean comercializados sus productos. De nuevo se observa que la autoridad recurre a la información de experiencias de uso de los medicamentos en el extranjero, esto con el fin de evitar la exposición innecesaria de los pacientes a ellos.

El área de Farmacovigilancia debe contar con los procedimientos de operación pertinentes para el procesamiento, reporte, almacenamiento y demás actividades que realice dicha unidad (tabla 2, numeral 9.12). Es necesario disponer de la descripción escrita de las actividades relacionadas con una notificación de sospecha de reacción adversa. Para decidir si determinado proceso se ha realizado bien, es preciso poder cotejarlo con la normativa descrita en la tabla 2.

Los procedimientos estándar de operación, también conocidos como SOP (por sus siglas en inglés) son parte muy importante de la documentación de un sistema de garantía de calidad. Se definen como las instrucciones escritas y detalladas para lograr uniformidad en la realización de una actividad específica y constituyen la base para las auditorías internas o externas. Es decir, según estos procedimientos se evaluarán las actividades que estén indicadas en ellos. En la tabla 8 se describen los procedimientos con los que debe contar la empresa para la farmacovigilancia.

Es importante identificarlos correctamente y llevar un control de cambios adecuado para garantizar que la información contenida en ellos sea la más actual y que la persona responsable de tales cambios quede registrada, es decir, toda la información debe ser trazable. En la tabla 9 se enumeran los elementos con los que se deben identificar estos procedimientos.

En la tabla 3, se describe que el artículo 10 del reglamento obliga a la empresa responsable a designar a un responsable del sistema que responda ante la autoridad de salud y que lleve el control de todos los eventos individuales, que elabore los informes periódicos de seguridad y que alerte sobre

los posibles riesgos nuevos que tengan que ver con un medicamento. El sistema debe ser dirigido por un químico farmacéutico o un médico, por la experiencia y por la formación profesional que ambos poseen en este campo. En la tabla 4 se describen las atribuciones y actividades que deben estar a cargo del responsable del sistema de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia según la OMS es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con esto. Es decir, se dedica a recoger información de señales de eventos adversos nuevos y también los ya existentes, debido a que la experiencia que se tiene con respecto a los medicamentos en su etapa de estudios clínicos previos a la venta, es muy distinta a la experiencia que se puede obtener en la etapa de comercialización.

Pueden detectarse señales nuevas debido a que el uso de la droga en la comercialización no está sujeta al estricto control de uso que se da en los ensayos clínicos y también porque la droga llega a una mayor cantidad de pacientes, pudiendo desencadenar reacciones adversas distintas a las ya conocidas en la etapa previa a su venta. Otra razón es que al haber una mayor cantidad de pacientes que se exponen a las drogas, las frecuencias con que los eventos adversos ocurren también varían, por lo que es necesario que el sistema se enfoque también en estas variables. Por estas razones se encuentra la gran importancia de esta actividad en la práctica médica actual, ya que al momento de identificarse señales de posibles eventos adversos, se procede a hacer la labor de prevención, actualizando la información de seguridad de los productos y comunicando las nuevas experiencias a los médicos, para asegurar así que se evite que los pacientes sufran efectos adversos innecesarios.

Según el artículo 12 de la normativa, descrito en la tabla 5 de los resultados, la comunicación de todo lo concerniente con la seguridad de uso de un producto, corre a cargo de la empresa responsable de su comercialización en el país. La normativa insiste en que la comunicación debe ser oportuna, inmediata y veraz, ya que de ello depende que los profesionales de salud que recetan sus productos estén enterados de los posibles riesgos del consumo de los medicamentos haciendo que de esta manera se puede evitar que más pacientes se vean afectados por posibles eventos adversos. Este procedimiento debe realizarse a petición de la autoridad de salud.

Un sistema ideal debe enfocarse en el reporte espontáneo de eventos adversos. La espontaneidad es la piedra angular de toda actividad de farmacovigilancia, debido a que es la mejor forma de obtener información clara, transparente, real y sin condicionarla. Por lo tanto, el sistema debe contemplar que la información provenga de comentarios, reportes o informes de médicos, pacientes, o personas afines a los pacientes, que realmente les preocupen, para que estas quejas sean reales y no condicionadas.

En la tabla 7 se explican algunas de las fuentes de información de las que pueden provenir los eventos adversos espontáneos. El sistema debe contemplarlas para que todos los trabajadores que entren en contacto con estas procedencias reporten lo que les informen. Para esto se debe contar con un programa de entrenamientos para que toda la empresa esté enterada de la forma correcta de actuar ante un reporte de evento adverso.

En la tabla 12 se describen en orden de prioridad los colaboradores que deben recibir el entrenamiento en el tema para que conozcan el procedimiento a seguir en la cadena de información del reporte y cumplir así con los procedimientos de la empresa y los reglamentos del país. En primer lugar se encuentran los visitantes médicos ya que son los que tienen contacto directo con el médico quien es una fuente de posibles reportes de eventos adversos. Los programas de soporte a pacientes, son programas que sirven para auxiliar a los pacientes de un producto en cuanto a cuestiones técnicas de los mismos y llevar también el control de sus terapias, estos están ubicados en segundo lugar ya que tienen contacto directo con los pacientes, por lo que podrían recibir reportes con mucha facilidad.

En el tercer lugar se encuentran los promotores de ventas quienes entran en contacto con el personal de las farmacias, pudiendo existir también reportes. Las asistentes y secretarías, quienes contestan los teléfonos, correos electrónicos o faxes son también otro punto de entrada de información de eventos adversos y por lo tanto deben ser entrenadas en el procedimiento.

Los guardias de seguridad, en empresas que cuentan con ellos durante las 24 horas del día y 7 días de la semana son otro punto de entrada de reportes, ya que podrían recibir llamadas telefónicas o visitas de pacientes que pudieran reportar algún evento adverso en horarios no hábiles. Y por último la empresa en general, todos deben ser entrenados porque todos representan a la empresa, por lo tanto son fuente oficial de información de farmacovigilancia para la autoridad de salud.

En la tabla 13 se describe el contenido que debe ser cubierto en los entrenamientos para todo el personal de la empresa. Debido a que las señales se recogen por informantes espontáneos, es necesario conocer qué es un evento adverso para reportarlo y que este se sume a la información estadística de seguridad del producto. El tema de farmacovigilancia actualmente en nuestro país aún es nuevo y por lo tanto la cultura de reporte no existe, por lo que es necesario dar a conocer desde lo más básico para crear consciencia de la importancia de este tema para los pacientes que consumen los medicamentos. Los conceptos que se deben conocer son básicos y universales y deben ser conocidos por toda la empresa, ya que cualquiera puede ser una fuente de entrada de información de eventos.

Es muy importante que durante el entrenamiento se explique el procedimiento por medio del cual se deben reportar los eventos, los canales y la información que estos deben de contener. Es

imperativo dar a conocer una dirección de correo electrónico o número telefónico o algún otro medio de recepción de reportes para centralizar toda la información proveniente de un producto en el departamento de farmacovigilancia.

La calendarización queda a criterio de la empresa ya que se depende de la cantidad de tiempo disponible que tengan los colaboradores para recibir esta capacitación. Se considera que los puestos más clave en la recepción de información de eventos adversos deben ser entrenados al menos una vez al año, para recordar conceptos y garantizar que el proceso se realice correctamente.

Es importante mantener un registro activo de las personas que son capacitadas durante un período de tiempo, esto para asegurar que el entrenamiento esté llegando a todas las personas que debe llegar y mejorar el porcentaje de éxito de que las personas ya capacitadas reporten todos los eventos que sean conocidos.

La forma de presentación de los entrenamientos queda a total discreción de la persona encargada del sistema de farmacovigilancia así como las posibles evaluaciones para saber qué temas necesitan ser reforzados para tratarlos a la mayor brevedad posible. Como en todo proceso en el que humanos estén involucrados, se podría esperar un porcentaje de error, es decir casos que no se reporten y efectivamente se reciban. La importancia de las capacitaciones en el tema es vital porque con ellas se busca disminuir ese porcentaje de casos que no son reportados y cumplir así con la normativa del país y los reglamentos internacionales.

El control de toda la información que se obtenga del reporte de eventos tanto para el reporte individual de casos como para la elaboración de los informes periódicos de seguridad, necesita de la ayuda de un sistema informático. Actualmente las normativas vigentes locales no exigen tal sistema, sin embargo, por buenas prácticas de farmacovigilancia, se debe tomar en cuenta porque incluso convierte todo el sistema en algo más sencillo y eficaz de trabajar. Para este sistema, según Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la OPS, el sistema debe estar validado, es decir, la empresa debe estar segura que el sistema funciona adecuadamente a lo largo del tiempo. Las operaciones del funcionamiento general, el mantenimiento, la seguridad y el control del acceso y copias de seguridad deben estar validadas. En la tabla 10, se describen las características que deben tomarse en cuenta al momento de poner en marcha un sistema informático.

La empresa farmacéutica debe entender con claridad que todos los colaboradores que trabajan para ella, ya sea que estos estén por contrato de tercera parte o que formen parte de la planilla de trabajadores, todos representan a la empresa como tal ante la autoridad de salud, ante los clientes y ante los pacientes. En el diagrama 1, se ejemplifica el flujo de información que existe cuando se detecta un evento adverso individual. El primer colaborador que represente a la empresa ante la

persona que reporta, recibe el reporte inicial. Según la experiencia a nivel mundial el principal colaborador que detecta eventos adversos es el que forma parte de la fuerza de ventas, es decir, los visitadores médicos. Generalmente es el médico que receta el producto el que reportará sobre un evento adverso que le preocupe que haya detectado en la práctica clínica con sus pacientes. Sin embargo, esto no queda solamente restringido a ellos, muchas veces es el mismo paciente el que reporta los eventos y de igual forma, el flujo de información y los mecanismos que se deben llevar a cabo continúan siendo los mismos.

En el segundo paso de este flujo de información, la empresa debe procesar la información, es decir adecuarla a los formatos y procesos internos que tengan para estos reportes, después debe analizar la información que recibe por medio de un equipo de médicos o investigadores calificados que le den al evento la causalidad o la no causalidad del producto en cuestión y por último, la empresa debe reportar el evento adverso independientemente de su causalidad a las autoridades de salud. Según la OPS, para la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad), se aplica el algoritmo de Naranjo y sus colaboradores (anexo I). Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la re-administración del medicamento sospechoso o la re-exposición, y la posible existencia de causas alternativas. También puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser fácil de aplicar. En el Anexo I se encuentra el algoritmo de Naranjo y en el Anexo II el algoritmo de la FDA que se utilizan para determinar dicha causalidad.

Según el algoritmo de Naranjo, las sospechas de reacciones adversas quedarían clasificadas en las cuatro categorías siguientes: 1) reacción adversa probada o definida, 2) probable, 3) posible y 4) no relacionada o dudosa, descritas en la tabla 11. Es razonable postular que, en algunos casos, el cuadro presentado no representa un efecto indeseable del medicamento implicado, aunque exista una relación temporal y no haya una causa alternativa; de este modo, se agregaría una categoría de causalidad que es la condicional.

En el último paso del esquema 1, toda la información que se genera por los reportes de eventos adversos deben ser presentados periódicamente a la autoridad de salud en forma de informes periódicos de seguridad, la obligación de estos se menciona en el numeral 9.5. Además de los

informes periódicos, esta información sirve también para la generación de alertas que incluso podrían llevar al retiro del producto del mercado para el bienestar de la población que lo consume. La información de seguridad que sea adjunta a los productos farmacéuticos en forma de insertos, es también actualizada con la información obtenida del reporte de eventos individuales, es por esto que la farmacovigilancia tiene un efecto directo en la salud de los pacientes.

El sistema de farmacovigilancia es una cadena de actividades que une desde el paciente que está siendo tratado con un producto de una empresa específica hasta la autoridad de salud, que es la que debe enterarse y tener registrada toda la información de seguridad del producto en cuestión. Una de las grandes agencias de seguridad de medicamentos a nivel mundial es la FDA (Food and Drug Administration) quien vela por la autorización de terapias nuevas y también monitorea la seguridad de estos medicamentos de reciente invención y de los ya existentes. Por lo tanto, la empresa farmacéutica debe reportar también a la FDA la información de sus productos, debido a que también lleva un historial de registro de los productos. Este mismo organismo emite señales nuevas e incluso informaciones acerca de productos a los cuales queda suspendida la aprobación que ellos mismos emiten en casos extremos en los que se haya demostrado, debido al reporte de eventos adversos en la comercialización, que los productos no son seguros para el consumo humano.

En esta gran cadena que involucra incluso a los profesionales de la salud, al programa nacional de farmacovigilancia y a los ya mencionados, es la empresa dueña de la autorización de comercialización la que debe generar todos los datos de seguridad nuevos y debe también informar a todas las partes interesadas en caso de que un producto haya demostrado falta de seguridad en su uso, siempre por el bienestar de sus pacientes.

VIII. CONCLUSIONES

- Las responsabilidades regulatorias de las empresas dueñas de la autorización de comercialización de productos fueron descritas según lo reglamentado en la Normativa 19-2009 del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, dependencia de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud y del Reglamento para el Control Sanitario de Medicamentos y Productos Afines, Número 712-99, en el título V, capítulo I, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.
- Los aspectos básicos necesarios que debe contener un sistema de farmacovigilancia para la industria farmacéutica nacional fueron descritos según las normativas vigentes del país, las directrices especificadas por el Programa Nacional de Farmacovigilancia y el documento internacional de la Organización Panamericana de la Salud en el que se describen las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Estos aspectos variarán dependiendo del nivel de complejidad que maneje cada empresa farmacéutica con sus productos, sin embargo debe estar regido por las normas mencionadas y también por los procedimientos estándar de operación que deben ser escritos por la persona a cargo del sistema de farmacovigilancia.
- Al ser la piedra angular de la farmacovigilancia la espontaneidad, el sistema debe girar en torno a todos los colaboradores de la organización. Toda la empresa en general es la encargada de nutrir de datos de reportes de eventos al sistema ya que todos representan a la organización frente a los clientes, frente a los pacientes y ante la autoridad de salud del país. La confiabilidad del sistema dependerá del apego a los procedimientos estándar de operación internos que se delineen para estos procesos. Las estrategias de mitigación de riesgos están ya delineadas por el Programa Nacional de Farmacovigilancia en las que se designa como responsable de la puesta en marcha de estas estrategias a la empresa dueña de la autorización de comercialización. Todos los aspectos fueron descritos con éxito en el presente trabajo.
- Debido a que el sistema de farmacovigilancia gira alrededor de las personas que laboran en la empresa, es de importancia vital que todos estén capacitados en el tema para que sepan cómo actuar en caso de recibir un reporte de eventos adversos y para que sigan el procedimiento delineado por la empresa para garantizar el reporte a todas las instancias que corresponden dentro de los límites de tiempo especificados en los reglamentos. El orden de prioridad del personal que debe ser capacitado fue descrito así como los temas que necesitan ser tratados. La coordinación, enseñanza y refuerzo del plan de capacitación corre a cargo de la persona encargada del sistema.

IX. RECOMENDACIONES

- El sistema de farmacovigilancia que ponga en marcha la empresa farmacéutica debe estar apegado a los lineamientos descritos en los reglamentos citados. El mayor esfuerzo debe ser concentrado en el delineamiento de responsabilidades, el flujo de información desde la recepción de los eventos adversos y también se debe garantizar el registro y presentación de todos los datos que requiera la autoridad de salud para mantener vigente la licencia de comercialización del producto en el país.
- La empresa debe enfatizar como parte de los valores y de la cultura organizacional para todos sus trabajadores el reporte de eventos adversos de los productos que comercializa. Al ser esto un punto débil general en la cultura nacional, la empresa debe elaborar planes de educación continua con respecto a esta actividad así como trabajar en su promoción para lograr insertar la idea en su personal de que es una actividad que ofrece un valor agregado al servicio que proveen para sus pacientes.
- El sistema puede enfocarse en lineamientos internacionales tanto de la Organización Panamericana de la Salud como de la Organización Mundial de la Salud, ya que estos son claros y aportan muchos puntos de importancia que garantizan que el sistema pueda funcionar y también ayuda a tratar los aspectos débiles para reforzar el sistema.
- La persona responsable del sistema debería de contar con formación académica orientada a la salud, ya sea un médico o un químico farmacéutico, debido a que estos perfiles tendrán los conocimientos y la experiencia para tratar las distintas enfermedades y también eventos adversos de una forma eficaz y sin demorar el proceso de reporte.

X. BIBLIOGRAFÍA

- Castel JM, Figueras A, Pedros C, Laporte JR, Capella D. (2003). Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug Saf.* 26(14):1049-55.
- Castilla EE et al. (1996). Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology.* 54: 273–277.
- Chinchilla, C. (2005). Perfil farmacoterapéutico del paciente. Universidad de Burgos, FIBS. España.
- De Abajo, FJ; Madurga, M; Olalla JF; Palop, R (eds). (1992). La Farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- De Abajo FJ, Madurga M, Montero D, Martín-Serrano G. (2003). La Farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr. Aten Primaria.* 5:683-706.
- Del Valle, M. (2008). Farmacovigilancia del Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
- Edwards R, Olsson S. (2003) The WHO International Drug Monitoring Programme. *Side Effects of Drugs. Annual J.K. Aronson.* Pp (26) 548-557.
- El Salvador. (2009). Comisión Técnica Subregional de Medicamentos. Programa Subregional de Farmacovigilancia. OPS- AECI. San Salvador-El Salvador. Página 20.
- Guatemala. (2001). MSPAS. Normativa 19-2001.
- Guatemala. (2002). MSPAS. Normativa 18-2002.
- Guatemala. (2002). MSPAS. Normativa - 2008.
- Guatemala. MSPAS. (2005)Notificación espontánea de sospechas de Reacciones Adversas. Pp. 1-20.
- Guatemala. (2009). MSPAS. Normativa del Subcomité de Farmacovigilancia. Hospital Roosevelt.
- Guatemala. MSPAS. Programa Nacional de Farmacovigilancia. (2010). Directrices de farmacovigilancia para las empresas responsables del registro sanitario de un medicamento o producto biológico y afines.
- Lazarou J et al. (1998). Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association.* pp 279:1000–1005.
- Linquist AM. (2003). Seeing and observing in international pharmacovigilance. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional.
- Laporte, JR., Tognoni G. (1993). Principios de Epidemiología del Medicamento. 2º Edición. Editorial MASSON-SALVAT. España. Pp. 95-115.
- Madurga M. y De Abajo FJ. (2004). Farmacovigilancia: análisis y gestión de los riesgos de los medicamentos. Aula de la Farmacia. España.

- Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, et al. (1997). Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf*; 16:355-365.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
- OMS. (1995). Pautas para la buena práctica clínica en ensayos con productos farmacéuticos. En: *Uso de Medicamentos Esenciales. Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Anexo 3 (OMS, Serie de Informes Técnicos N° 850).
- OMS. (1998). *Effective communications in pharmacovigilance: the Erice Report*. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional.
- OMS. (2001). *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia*. Ginebra.
- OMS. (2002). *Drug Safety*. Pp. 485-87.
- OMS. (2002). *Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
- OMS. (2002). *Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
- OMS. (2002). *Dialogue in pharmacovigilance – more effective communication*. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional.
- OMS. (2004). *La Farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra-Suiza.
- OPS. (2010). *Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Documento Técnico No. 5*. Washington DC.
- Pannikar V. (2003). The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. 2:11.
- Ruano, Y. (2003). *Reseña Histórica del Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala*. Ministerio de Salud. Guatemala.
- van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. (2001). *Medicine benefits and risks*. En: *International Textbook of Clinical Pharmacology*. John Wiley & Sons, Chichester.
- Viso Gurovich, F. (2003). *Farmacovigilancia en los Servicios Farmacéuticos del Hospital. Internado Rotatorio y de los Servicios Farmacéuticos Universitarios*, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de Salud, Facultad de Farmacia. México.

XI. ANEXOS

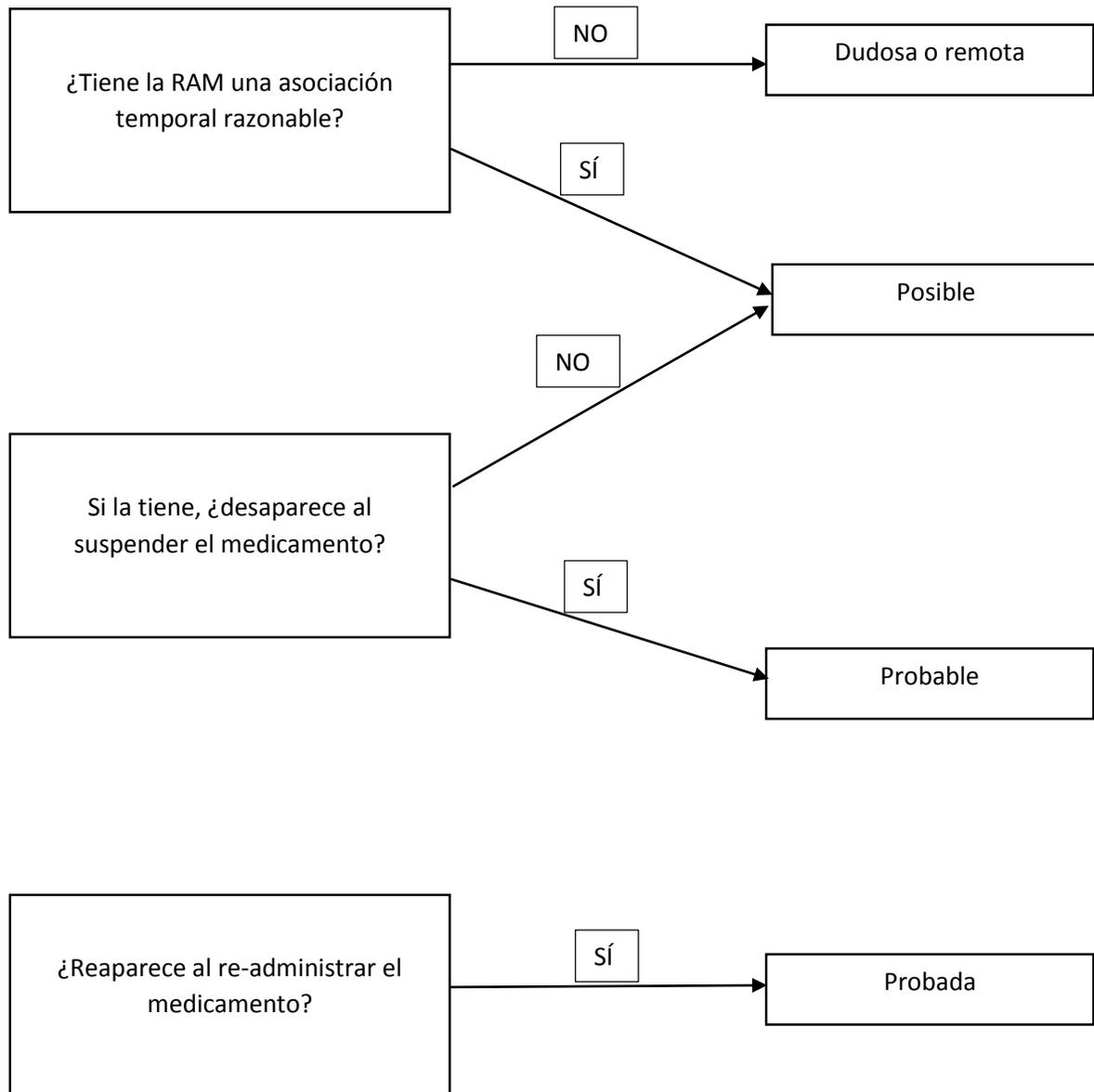
A. ANEXO I. Algoritmo de Naranjo y sus colaboradores.

Pregunta	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la re-administración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Puntuación: *Definida:* 9 o más puntos. *Probable:* 5 a 8 puntos. *Posible:* 1 a 4 puntos. *Dudosa:* 0 o inferior.

ANEXO II. Algoritmo de causalidad, de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).



ANEXO III. Resumen de responsabilidades en farmacovigilancia.

Pacientes, público	Cumplir con el tratamiento prescrito y notificar los eventos adversos a los profesionales de la salud y otros trabajadores sanitarios con quienes se hallen en contacto.
Profesionales de la salud	<p>Diagnosticar los eventos adversos.</p> <p>Manejar los eventos adversos.</p> <p>Remitir a los pacientes con eventos adversos graves y muy graves a los hospitales de cabecera para su manejo e investigación.</p> <p>Realizar una evaluación de causalidad básica.</p> <p>Notificar toda sospecha de reacción adversa grave o inesperada u otros problemas relacionados con el uso de medicamentos.</p> <p>Enviar dicha información lo más pronto posible al centro local o nacional correspondiente, mediante la tarjeta amarilla.</p> <p>Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos,</p> <p>Cooperar con los responsables técnicos del sistema nacional de farmacovigilancia.</p> <p>Mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen, o administren.</p> <p>Educación de los pacientes.</p> <p>Prevenir errores.</p> <p>Promover el uso racional de medicamentos.</p> <p>Seguir los tratamientos guía.</p> <p>Comunicarse con los pacientes y el público.</p> <p>Asistir a reuniones para recibir información del centro de farmacovigilancia que corresponda.</p> <p>Adoptar las medidas que indique el centro local de farmacovigilancia.</p>
Hospitales y otros centros de internación	<p>Distribuir los formularios de notificación a todos los profesionales sanitarios del hospital.</p> <p>Recibir, valorar y procesar las notificaciones de sospecha de reacciones adversas enviadas por los profesionales del hospital.</p>

	<p>Complementar con el notificador la información necesaria que no haya estado inicialmente disponible.</p> <p>Identificar las notificaciones válidas y enviarlas al centro coordinador.</p> <p>Enviar al centro coordinador antes de las 24 horas la información sobre los casos graves o mortales ocurridos en el hospital.</p> <p>Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.</p> <p>Revisar y depurar las notificaciones recibidas para evitar duplicaciones.</p> <p>Profundizar y revisar la literatura científica disponible. Proponer y desarrollar estudios farmacoepidemiológicos en su hospital, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos.</p> <p>Dar respuesta a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por los profesionales del hospital.</p> <p>Promover programas de formación de los profesionales y técnicos de la salud del hospital en materia de farmacovigilancia y farmacoepidemiología, y participar activamente en ellos.</p> <p>Respetar las normas y procedimientos establecidos por la autoridad nacional de salud del país.</p> <p>Brindar retroalimentación a los notificadores.</p>
<p>Centros locales de farmacovigilancia</p>	<p>Liderar el equipo de farmacovigilancia de su región.</p> <p>Implementar, desarrollar y potenciar las notificaciones en su ámbito territorial.</p> <p>Recibir, evaluar y procesar las notificaciones en su ámbito territorial.</p> <p>Enviar la notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves al centro coordinador del sistema nacional de farmacovigilancia en el plazo máximo de 10 días naturales.</p> <p>Editar y distribuir tarjetas de notificación.</p> <p>Documentar y validar información sobre notificaciones, verificar su autenticidad y coherencia con los originales.</p> <p>Mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones.</p> <p>Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.</p>

	<p>Dar respuesta de las notificaciones a los profesionales en tiempo y forma, y estimular su participación.</p> <p>Archivar y custodiar todas las notificaciones.</p> <p>Desarrollar métodos para obtener señales o alerta precoces.</p> <p>Contribuir al progreso científico.</p> <p>Dar respuesta a las peticiones de información a profesionales y autoridades sanitarias.</p> <p>Promover y participar en la formación de profesionales sanitarios.</p> <p>Participar en las reuniones del sistema nacional de farmacovigilancia.</p> <p>Establecer un sistema de garantía de calidad que asegure las buenas prácticas de farmacovigilancia.</p> <p>Coordinar y completar la investigación de los eventos adversos.</p> <p>Notificar los eventos adversos y los detalles del seguimiento al centro coordinador y al responsable del sistema nacional de farmacovigilancia.</p> <p>Evaluar la relación de causalidad.</p> <p>Tomar las decisiones sobre el medicamento en el ámbito local.</p> <p>Tomar la decisión según aconsejó el comité de expertos de seguridad.</p> <p>Entrenar y supervisar los equipos de salud y los centros locales.</p>
<p>Centro nacional de farmacovigilancia</p>	<p>Actuar como centro de referencia de farmacovigilancia.</p> <p>Recibir, evaluar, codificar y cargar en la base de datos las notificaciones remitidas por los laboratorios farmacéuticos.</p> <p>Vigilar la seguridad y confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencia de datos.</p> <p>Coordinar las actividades de los centros periféricos.</p> <p>Verificar que toda notificación de sospecha de reacciones adversas graves sucedidas en el territorio nacional se registre y comunique lo más pronto posible.</p> <p>Administrar la base de datos del sistema nacional de farmacovigilancia.</p> <p>Garantizar la calidad de la base de datos.</p> <p>Desarrollar métodos para obtener señales de alerta precoces.</p> <p>Coordinar el seguimiento de las publicaciones sobre reacciones adversas ocurridas.</p>

	<p>Velar por que los datos de las notificaciones recogidas se ajusten a lo establecido en las buenas prácticas de farmacovigilancia.</p> <p>Establecer contactos con centros nacionales de farmacovigilancia de otros países.</p> <p>Actuar como centro nacional de referencia en el Sistema Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.</p> <p>Informar a los comités terapéuticos y a todos los organismos competentes acerca de las medidas urgentes relacionadas con problemas de seguridad de los medicamentos.</p> <p>Realizar estudios destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos.</p> <p>Promover la información y formación en farmacovigilancia en todos los servicios de salud del país.</p> <p>Instrumentar la devolución de los resultados de las notificaciones a los notificadores (profesionales sanitarios), ya que son los pilares del sistema de notificación.</p>
Comité de expertos	<p>Evaluar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos y emitir recomendaciones cuando sea necesario.</p> <p>Proponer estudios e investigaciones en materia de farmacovigilancia.</p> <p>Colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del sistema de farmacovigilancia en la evaluación de estudios posteriores a la autorización.</p> <p>Prestar asesoramiento técnico.</p>
Laboratorio farmacéutico	<p>Informar toda sospecha de reacción adversa grave recibida de un profesional sanitario.</p> <p>Llevar registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas.</p> <p>Designar a un profesional calificado como responsable de las tareas de farmacovigilancia, con dedicación de tiempo completo.</p> <p>Proponer modificaciones en la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.</p> <p>Garantizar un sistema de archivo que permita conservar la documentación.</p> <p>Establecer un programa de auditorías.</p>
Autoridad reguladora nacional	<p>Desarrollar políticas nacionales y planes de acción.</p> <p>Crear un sistema nacional de farmacovigilancia.</p> <p>Designar y crear un centro oficial coordinador.</p>

	<p>Notificar y gestionar las sospechas de reacciones adversas.</p> <p>Elaborar y revisar informes periódicos de seguridad.</p> <p>Realizar la evaluación continua de la relación beneficio/riesgo durante el período posterior a la autorización de los medicamentos.</p> <p>Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales o alertas.</p> <p>Supervisar los estudios de seguridad posteriores a la autorización.</p> <p>Llevar a cabo la revisión periódica de la literatura científica sobre reacciones adversas espontáneas a los medicamentos autorizados.</p> <p>Cooperar con los centros de farmacovigilancia en temas de seguridad de medicamentos.</p> <p>Verificar que los laboratorios farmacéuticos cuenten con programas de seguimiento de los medicamentos.</p> <p>Controlar las actividades de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos.</p> <p>Inspeccionar el cumplimiento de las buenas prácticas de farmacovigilancia por los laboratorios farmacéuticos.</p>
--	--

FUENTE: OPS, 2010.



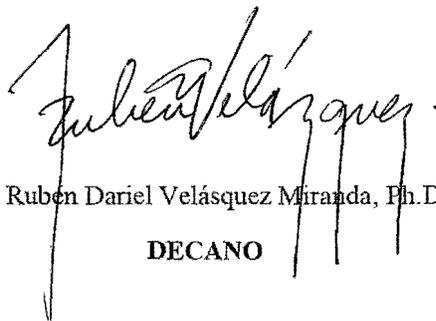
Ángel Esteban Miranda González

AUTOR



Dra. Carolina Arévalo Valdez

DIRECTORA



Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda, Ph.D.

DECANO