

X edición

# Orientaciones para la participación en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de Chile



## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>4</b>
<b>BASES DEL FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA</b> .....	<b>4</b>
<b>EVENTOS NOTIFICABLES AL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA</b> .....	<b>5</b>
<b>CRITERIOS MÍNIMOS PARA LA NOTIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAM Y ESAVI</b> .....	<b>5</b>
<b>RESPONSABLES DE LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA Y SUS FUNCIONES</b> .....	<b>7</b>
<b>ENCARGADO DE FARMACOVIGILANCIA Y SUS FUNCIONES</b> .....	<b>7</b>
<b>PLAZOS ESTABLECIDOS PARA LA NOTIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS</b> .....	<b>8</b>
<b>FORMATO AUTORIZADO PARA NOTIFICAR LAS SOSPECHAS DE RAM Y ESAVI</b> .....	<b>9</b>
<b>MEDIO DISPONIBLE PARA LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM Y ESAVI</b> .....	<b>9</b>
<b>SISTEMA DE NOTIFICACION DE PUBLICO GENERAL</b> .....	<b>9</b>
<b>DESTINO DE LOS REPORTES DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA UNA VEZ QUE HAN SIDO ENVIADOS A TRAVÉS DEL SVI</b> .....	<b>10</b>
<b>FISCALIZACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA SOBRE FARMACOVIGILANCIA</b> .....	<b>10</b>
<b>CANALES DE CONSULTAS Y SOLICITUDES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOVIGILANCIA</b>	<b>10</b>
<b>DEFINICIONES</b> .....	<b>11</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>14</b>

## INTRODUCCIÓN

Cuando un medicamento o vacuna es introducido en el mercado, la cantidad de personas expuestas al producto aumenta significativamente en comparación con las fases previas de investigación clínica. Esta ampliación en el uso puede permitir la detección de efectos adversos poco frecuentes, toxicidad crónica tras uso prolongado, o interacciones medicamentosas que no habían sido identificadas previamente.

Una vez que un medicamento o vacuna recibe la autorización de comercialización, deja atrás el entorno controlado de los estudios clínicos para convertirse en un producto de uso público y legal. En general, hasta ese momento, su eficacia y seguridad han sido evaluadas principalmente a corto plazo y en un número limitado de personas, pertenecientes a grupos de pacientes cuidadosamente seleccionados. La información obtenida durante las distintas fases de investigación clínica, aunque suficiente para su aprobación por la autoridad sanitaria, no permite prever con certeza cómo se comportará el producto en la práctica clínica habitual, especialmente en lo que respecta a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de desarrollo lento, las cuales son más susceptibles de ser detectadas en la etapa posterior a la comercialización.

Por esta razón, existe la necesidad de evaluar de manera continua el perfil de seguridad de los medicamentos, incluyendo vacunas. Una de las estrategias para llevar esta actividad a cabo, es la implementación de un programa de Farmacovigilancia, destinado a conocer, evaluar, prevenir y/o reducir los efectos nocivos de los medicamentos para el paciente y mejorar así la salud pública.

## OBJETIVO

Este documento tiene como finalidad proporcionar orientación clara y detallada sobre la vigilancia de las reacciones adversas a medicamentos y vacunas en Chile. Además, busca fomentar la vigilancia continua y la notificación oportuna de estos eventos para mejorar la seguridad de los pacientes y la salud pública en general.

## BASES DEL FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

El Instituto de Salud Pública (ISP) es la autoridad sanitaria responsable de la vigilancia de la seguridad de las especialidades farmacéuticas registradas y de aquellas que, no estando registradas, han sido autorizadas para su uso en investigación científica o provisional (Art.216 DS N°3).

El Programa Nacional de Farmacovigilancia, a cargo del Subdepartamento Farmacovigilancia del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), tiene como responsabilidad conocer y evaluar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) recibidas. Además, analiza otros mecanismos de comunicación establecidos por la autoridad sanitaria, como los informes Periódicos de Seguridad, e información procedente de fuentes de información confiable, como la Organización Mundial de Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), así como información proveniente de agencias reguladoras internacionales, todo ello con el fin último de identificar riesgos relacionados con el uso de medicamentos en el país.

Cuando surge información relevante, el ISP publica notas de seguridad con recomendaciones y puede establecer medidas especiales de farmacovigilancia, pedir estudios adicionales o adoptar acciones para reducir riesgos y mantener el equilibrio beneficio-riesgo, incluyendo modificaciones a las autorizaciones sanitarias. Sus objetivos son conocer la frecuencia de RAM y ESAVI en Chile, detectar aumentos, identificar factores de riesgo y prevenir daños a los pacientes, promoviendo así un uso seguro y racional de los medicamentos.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia está conformado por los programas ministeriales de salud establecidos mediante resolución, los establecimientos asistenciales públicos y privados, los profesionales de la salud, y los titulares de registros y autorizaciones sanitarias. Además, pueden participar voluntariamente otras entidades como universidades, centros de información toxicológica y de medicamentos, asociaciones científicas, colegios profesionales, entidades administradoras de planes de salud, y la ciudadanía en general. Las funciones y responsabilidades de cada uno de estos actores están definidas en la Norma Técnica N°140.

Según lo dispuesto en los artículos 217 a 220 del DS N°3 y en la Norma Técnica N°140, el sistema se basa en la notificación de sospechas de RAM, incluyendo ESAVI, enviadas por parte de profesionales de la salud, establecimientos asistenciales y titulares de registros y autorizaciones sanitarias. La ciudadanía también puede contribuir voluntariamente con sus reportes.

Las disposiciones específicas sobre el flujo de actividades y responsabilidades en el sistema de notificación de ESAVI están detalladas en la *Guía de Vacunación Segura*.

La información de seguridad evaluada se comunica mediante notas informativas, comunicados de prensa, publicaciones especializadas, material de difusión y contenido en el sitio web institucional, siguiendo los procedimientos establecidos en el sistema de gestión de calidad interno. En situaciones excepcionales, se pueden emitir comunicaciones individuales dirigidas a notificadores u otros actores relevantes del sistema (referentes, autoridades, afectados u otras partes interesadas).

## **EVENTOS NOTIFICABLES AL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

En Chile se debe notificar cualquier evento médico perjudicial para el paciente que se presente durante el tratamiento con un medicamento, cuando se sospeche una relación causal con dicho tratamiento, aunque no esté necesariamente probada. Esto incluye todas las sospechas de reacción adversa de las que se tome conocimiento, que involucren cualquier medicamento, vacunas (en cuyo caso se denominan ESAVI), productos biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos, productos homeopáticos y gases medicinales.

Especialmente, se debe reportar las sospechas de reacciones adversas serias, que serán aquellas que cumplan al menos una de las siguientes condiciones:

- Ponga en peligro la vida o sea mortal
- Implique incapacidad o invalidez grave
- Cause o prolongue la hospitalización
- Genere anomalías congénitas

También, las personas de la comunidad que experimenten un efecto indeseable y que, en su opinión, ha sido provocado o agravado por el uso de un medicamento, pueden informarlo a su médico o farmacéutico y sugerirle que éste lo reporte a la autoridad sanitaria.

**NOTA:** Si se sospecha a la vez de un medicamento y una vacuna como posibles causantes del evento adverso observado, se debe realizar el reporte por ambas vías (RAM y ESAVI). Debe mencionar en la descripción del evento que se sospecha del otro producto farmacéutico y que se ha realizado el reporte a través del otro formulario.

## **CRITERIOS MÍNIMOS PARA LA NOTIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAM Y ESAVI**

Todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas deben contar como mínimo con los siguientes datos:

- Paciente individualizable
- Información del evento (RAM o ESAVI)
- Identificación del medicamento o vacuna sospechosa
- Relación temporal entre la administración del medicamento o vacuna sospechosa y la aparición del evento
- Consecuencias y tratamiento del evento
- Información del notificador

Para más detalle respecto a cada uno de estos temas y su importancia en la notificación, sugerimos revisar el *material complementario del Sistema de Vigilancia Integrado*.

**También se debe notificar:**Reporte de búsqueda de literatura

El Titular del Registro Sanitario debe monitorear periódicamente y de manera estandarizada la información científica de seguridad de sus productos. Los casos de reacciones adversas publicados, ocurridas en Chile, serán considerados como reportes espontáneos, aun cuando deriven de estudios clínicos, y la cita bibliográfica debe presentarse en el reporte. Si la procedencia, marca o nombre comercial del producto no está especificado, el titular del registro debe asumir su producto como sospechoso, aunque el reporte debe especificar que la marca comercial no fue identificada. Si en un artículo se sospecha de otros productos farmacéuticos, además del que está sujeto a revisión, igualmente la notificación debe ser realizada.

NOTA: Si un reporte es publicado por el Instituto de Salud Pública no deberá ser considerado como un hallazgo de literatura y por lo tanto no deberá ser reportado.

Reportes relacionados con abuso

Las situaciones de abuso o dependencia, cuando correspondan a un efecto no conocido previamente, o cumplan alguno de los criterios para ser calificadas como serias.

Errores de medicación

Los errores de medicación que involucren un daño al paciente deben ser reportados en el programa nacional de farmacovigilancia, además, los que no provoquen daño en el paciente también pueden ser reportados.

Faltas de eficacia

Al sospechar de una falta de eficacia de un producto farmacéutico, lo adecuado es realizar el *checklist práctico para faltas de eficacia*. Esto permitirá evaluar los problemas más comunes que puedan afectar el resultado terapéutico, y además permitirá valorar la existencia de problemas de calidad del producto. En caso de sospechar un problema de calidad, este deberá ser canalizado a través de una *denuncia a la calidad*.

En caso contrario, este caso deberá ser reportado a través del SVI, seleccionando falta de eficacia como tipo de evento e incluyendo el resultado obtenido tras la aplicación del checklist.

Son de especial utilidad los reportes de falta de eficacia de los siguientes medicamentos:

- Los pertenecientes a grupos farmacológicos expuestos a potencial desarrollo de resistencia: antimicrobianos, antituberculosos, antirretrovirales, entre otros.
- Medicamentos cuya falta de eficacia represente un alto riesgo de daño para el paciente: quimioterápicos, terapia anticoagulante, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, anestésicos generales y anestésicos locales, entre otros.
- Medicamentos de impacto en la opinión pública: vacunas, anticonceptivos y otros tratamientos hormonales, entre otros.
- Medicamentos Biotecnológicos
- Otros medicamentos que determine la agencia reguladora.

Casos de intoxicación aguda o crónica, incluyendo casos de intoxicaciones accidentales y voluntarias

Estos casos también pueden reportarse al sistema nacional de farmacovigilancia.

**RESPONSABLES DE LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Todos los profesionales de la salud, incluyendo médicos, químicos farmacéuticos, enfermeros, matronas, odontólogos, kinesiólogos, entre otros, tienen el deber de notificar toda sospecha de reacción adversa de las que tomen conocimiento durante su práctica habitual.

Según las funciones de cada uno de estos profesionales, existen otras responsabilidades asociadas a la farmacovigilancia, entre ellas:

Los directores técnicos de los centros asistenciales deben velar porque los casos ocurridos en el establecimiento a su cargo sean reportados al sistema nacional de farmacovigilancia. Ellos podrán delegar esta tarea en un encargado de farmacovigilancia, cuyo nombre y datos de contacto deberán ser informados al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Los directores técnicos de farmacias y/o recetarios Magistrales, y prescriptores de formulaciones magistrales y oficinales, deben reportar los casos ocurridos en el ejercicio de sus funciones, al sistema nacional de farmacovigilancia.

Los titulares de registro sanitario (TRS) de los medicamentos, deberán contar con un director técnico o asesor técnico a cargo de estas funciones, quien podrá delegarlas en un encargado de farmacovigilancia, cuyo nombre y datos de contacto deberán ser informados al subdepartamento de farmacovigilancia.

Los titulares de las autorizaciones sanitarias otorgadas para uso provisional de medicamentos sin registro sanitario deben reportar los casos que involucren a los productos de su titularidad, según lo establecido en el art. 21 del DS N°3.

También pueden colaborar en el reporte los centros toxicológicos y centros de información de medicamentos.

Los pacientes que experimenten un efecto indeseable y que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de un medicamento, pueden reportarlo a través del sistema de reporte de pacientes o, alternativamente, informarlo a su médico o farmacéutico y sugerirle que éste lo reporte a la autoridad sanitaria.

En todos los casos, se aconseja evitar el reporte cuando se tiene certeza de que el caso ha sido ya reportado previamente.

## **RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA Y SUS FUNCIONES**

El responsable de *Farmacovigilancia* es el individuo que tiene la responsabilidad de que las funciones de farmacovigilancia en un determinado establecimiento, mandatado por el marco normativo, se ejecuten. Por defecto, es el director técnico del establecimiento (Norma Técnica N°140). Éste debe velar, entre otras responsabilidades, por la implementación de un sistema de farmacovigilancia en su establecimiento, que permita recopilar y evaluar la información sobre reacciones adversas a medicamentos y vacunas, pudiendo delegar las funciones técnicas en un Encargado de Farmacovigilancia.

## **ENCARGADO DE FARMACOVIGILANCIA Y SUS FUNCIONES**

El encargado de farmacovigilancia es el individuo que se hace cargo de las funciones de farmacovigilancia, por delegación del director o asesor técnico. Será el representante del director técnico ante el Instituto de Salud Pública en temas de seguridad de medicamentos. Este debe estar domiciliado en Chile, al igual que su subrogante.

El Encargado de *Farmacovigilancia* de los Centros Asistenciales tiene, al menos, las siguientes funciones:

- Recolectar y enviar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que acontezcan en el establecimiento, dentro de los plazos establecidos en el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de uso humano y llevar un registro de los casos detectados en el establecimiento;
- Recibir y difundir, en la medida de lo posible, información sobre seguridad de medicamentos enviada desde el Instituto de Salud Pública u obtenida desde otras fuentes autorizadas; y
- Estar disponible para ser contactado desde el Instituto de Salud Pública ante la eventual necesidad de completar información referente a un caso notificado desde el establecimiento.
- Además, podrán proporcionar a los TRS información pertinente al cumplimiento de sus obligaciones en materia de farmacovigilancia, con apego a las disposiciones legales y normativas vigentes.

Los encargados de *Farmacovigilancia* de la Industria Farmacéutica tienen como funciones, al menos, las siguientes:

- Mantener un sistema de Farmacovigilancia que permita recopilar y evaluar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos notificados al titular de registro sanitario, con el fin de enviarlas oportunamente al Instituto de Salud Pública, en los formularios autorizados al efecto, siempre en idioma español y para los medicamentos que comercializan en el país
- Preparar y enviar al Instituto de Salud Pública, en los plazos establecidos, los Informes Periódicos de Seguridad para aquellos principios activos que indique el Instituto de Salud Pública mediante resolución fundada;

- Presentar, en los plazos establecidos, los Planes de Manejo de Riesgo y desarrollar las eventuales acciones que le indique el Instituto de Salud Pública mediante resolución fundada; así también, deberá velar por su implementación;
- Dar respuesta inmediata a cualquier requerimiento de información por parte de Instituto de Salud Pública, la que se solicita con el fin de evaluar los beneficios y riesgos de los medicamentos, por los medios y en los plazos que dicha entidad disponga, los cuales establecerá de acuerdo con las disposiciones generales contenidas en la Ley 19.880, ley sobre bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la administración del Estado;
- Conservar la documentación respectiva de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, a fin de completar o realizar el seguimiento en caso necesario;
- Realizar una continua evaluación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos bajo su titularidad durante el periodo post-comercialización y comunicar inmediatamente a la autoridad competente cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación;
- Recolectar la información de seguridad de los estudios post-comercialización de medicamentos de los cuales tengan registro;
- Informar, contra solicitud del ISP, respecto de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos contempladas en los Planes de Manejo de Riesgos.

Para cumplir adecuadamente estas obligaciones, se espera que el Encargado de Farmacovigilancia cuente, a lo menos, con la siguiente preparación y/o conocimientos:

- Conocer las disposiciones legales que norman la actividad en Chile.
- Conocer los documentos técnicos emanados desde el Instituto de Salud Pública, acerca de la Farmacovigilancia.
- Haber participado de alguna instancia estructurada de capacitación en Farmacovigilancia, en la que se hayan abordado los elementos teóricos y aspectos técnicos que rigen la actividad.
- Es recomendable que, además, cuente con conocimientos en fisiología, fisiopatología, farmacología, toxicología y epidemiología.

## **PLAZOS ESTABLECIDOS PARA LA NOTIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

### Profesionales de la Salud y Centros asistenciales

Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos o vacunas que cumplan algún criterio de seriedad se deberán comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia dentro de las 72 horas siguientes a la toma de conocimiento del hecho.

Las sospechas de reacciones adversas que no cumplan alguno de los criterios para clasificarse como una reacción adversa seria (ver definición), deberán notificarse dentro del plazo de 30 días corridos.

### Titulares de Registro Sanitario

Deberán comunicar todas las sospechas de reacción adversa a medicamentos o vacunas (RAM/ESA-VI) ocurridas en Chile de la que tomen conocimiento. Las reacciones serias (ver definición), inesperadas o que involucren medicamentos de reciente comercialización (con menos de 5 años de su introducción en Chile), deberán ser notificadas de forma inmediata y en un plazo máximo de 15 días corridos a partir de la toma de conocimiento del hecho por parte del titular.

Las sospechas de RAM o ESAVI ocurridas en Chile que no cumplan alguno de los criterios mencionados en el párrafo anterior, deberán ser notificadas dentro de 30 días corridos desde la toma de conocimiento. Además, los titulares de registro sanitario deberán enviar un resumen mensual de todos los casos notificados al ISP, durante los 5 primeros días hábiles del mes siguiente al que se informa.

## FORMATO AUTORIZADO PARA NOTIFICAR LAS SOSPECHAS DE RAM Y ESAVI

Los formatos autorizados (Resolución N°873) se encuentran disponibles dentro del Sistema de Vigilancia Integrada (SVI). Para tener acceso al formulario de notificación, tanto el establecimiento como el usuario deberán estar correctamente registrados en SVI.

Si un caso es notificado en un formulario fuera de la plataforma SVI, este no será reconocido ni gestionado hasta que se envíe en el formato y medio correcto.

La información relacionada al llenado de un reporte de sospecha RAM, se encuentra disponible en el manual de reporte RAM Profesional, disponible en [Material complementario RAM](#)

En cuanto al llenado de un reporte de ESAVI, podrá encontrar información en el manual para el reporte de ESAVI profesional, disponible en [Manuales SVI – Vacunas ESAVI](#)

### Envío de información de seguimiento de un caso

El seguimiento se realiza al evento reportado a través del Sistema de Vigilancia Integrada. En este apartado es posible incluir datos respecto a la evolución del paciente de la RAM/ESAVI reportada o debido a la obtención de nuevos antecedentes.

En caso de ser necesario corregir información compartida inicialmente, esto deberá ser comunicado a través del seguimiento.

Si el paciente presenta otro evento adverso de forma posterior al reporte, no relacionado al reporte inicial, no debe notificarse como seguimiento, sino que como un nuevo caso de sospecha de reacción adversa.

## MEDIO DISPONIBLE PARA LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM Y ESAVI

El [Sistema de Vigilancia Integrada](#), es el medio único de notificación de sospechas de reacciones adversas para RAM y ESAVI.

Para acceder a información respecto del sistema, visite la sección [materiales complementarios](#) en la web del Instituto de Salud Pública.

En el caso de los profesionales que se desempeñen en un establecimiento (centro asistencial, farmacia, titular de registro sanitario, etc.), deberán canalizar el registro en el sistema y la notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través del encargado de farmacovigilancia de su establecimiento.

Los profesionales de la salud que reporten sospechas de RAM y ESAVI de los que hayan tomado conocimiento en el ejercicio de su desempeño profesional, deberán usar el acceso a SVI para notificación profesional.

## SISTEMA DE NOTIFICACION DE PUBLICO GENERAL

El reporte de público general en el SVI permite que cualquier persona, sin formación en salud, comunique al ISP la sospecha de una RAM y/o ESAVI. Este proceso busca aportar información clave sobre la seguridad de los medicamentos y vacunas, recopilando datos básicos del paciente, del evento presentado, del producto administrado y de las acciones tomadas. La notificación temprana y completa de estos eventos contribuye a la vigilancia nacional, apoyando la toma de decisiones para proteger la salud pública.

La población general puede realizar la notificación de sospechas de RAM y/o ESAVI directamente al ISP, a través del portal “Notificación Público General” seleccionando el tipo de reporte que desea ingresar. Adicionalmente puede ingresar seguimientos de sus casos. Los reportes de público general no tienen plazos establecidos dado que no son obligatorios, a diferencia de los reportes de profesional.

Nota: El acceso al SVI para notificación de público general es para uso exclusivo de usuarios que no son profesionales de la salud.

## **DESTINO DE LOS REPORTES DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA UNA VEZ QUE HAN SIDO ENVIADOS A TRAVÉS DEL SVI**

Una vez que se envía un reporte de sospecha de RAM o ESAVI al ISP, el Subdepartamento de Farmacovigilancia tiene la responsabilidad de validar, priorizar y evaluar la información recibida. Esta evaluación se realiza considerando criterios de riesgo, y cuenta con el apoyo de comités de expertos en farmacovigilancia general y en farmacovigilancia de vacunas, integrados por profesionales tanto internos como externos al ISP.

Es importante tener en cuenta que este proceso realizado por el ISP se hace con fines regulatorios, y no sustituye ni condiciona el manejo clínico individual de los pacientes afectados por ellas, el cual es de responsabilidad exclusiva del equipo médico tratante y del establecimiento donde se ha realizado la atención sanitaria.

La información evaluada sirve como base para el proceso de detección de información de seguridad, el cual puede derivar en medidas regulatorias o comunicacionales orientadas a preservar una relación beneficio-riesgo favorable de un producto farmacéutico. Tanto la evaluación como la toma de decisiones asociadas se llevan a cabo conforme a los procedimientos establecidos en el sistema de gestión de calidad institucional del ISP.

Posteriormente, los datos son enviados a los repositorios externos cuya alimentación está comprometida por acuerdos internacionales, como la Base mundial de datos de Uppsala Monitoring Centre y la base de datos regional de ESAVI de OPS.

Por otro lado, el registro de los reportes individuales queda disponible a través del SVI para las instituciones desde las cuales estos reportes se han generado, como también para los referentes territoriales definidos en el sistema.

## **FISCALIZACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA SOBRE FARMACOVIGILANCIA**

El Instituto de Salud Pública está facultado para fiscalizar y sancionar, previa instrucción del respectivo sumario sanitario, las infracciones a las disposiciones del marco normativo vigente.

Estas fiscalizaciones están orientadas principalmente a los titulares de registros sanitarios, y son ejecutadas por inspectores especializados en la materia. Para transparentar los aspectos a los que se debe dar cumplimiento, el ISP ha publicado la "*Lista de Chequeo para Inspecciones en Farmacovigilancia a Titulares de Registro Sanitario*". Este documento es una herramienta que permite a los titulares de registro sanitario conocer el documento con el cual serán evaluados en las visitas con fines de inspeccionar el sistema de farmacovigilancia implementado y, a la vez, facilita el proceso de inspección, objetivando sus resultados.

## **CANALES DE CONSULTAS Y SOLICITUDES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOVIGILANCIA**

El Instituto de Salud Pública dispone de la oficina OIRS (Oficina de informaciones, reclamos y sugerencias) a través de la cual se pueden hacer consultas sobre farmacovigilancia, y el funcionamiento del SVI, entre otros temas de competencia de la institución.

## DEFINICIONES

- **Abuso:** Uso excesivo intencionado, permanente o esporádico, de un medicamento, que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos.
- **Beneficio (terapéutico):** Habitualmente se expresa como el efecto terapéutico demostrado que tiene un producto, aunque también debe incluir la valoración subjetiva del paciente acerca de estos.
- **Categorías de causalidad RAM:** Clasificación utilizada por el Centro nacional de Farmacovigilancia para evaluar las sospechas de RAM, y que corresponde al método de evaluación descrito por el Centro colaborador de OMS, Uppsala Monitoring Centre. Este método clasifica las sospechas de RAM en:
  - **Definitiva:** un acontecimiento clínico, incluyendo 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 otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (rechallenge) concluyente.
  - **Probable:** un acontecimiento clínico, incluyendo 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, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco presente una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición.
  - **Posible:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
  - **Improbable:** un acontecimiento clínico, incluyendo 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 forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
  - **Condicional/No clasificada:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
  - **No evaluable/ Inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.
- **Categorías de causalidad ESAVI:** El análisis de causalidad es definido como la revisión sistemática de la información de un caso de un ESAVI, el cual tiene como objetivo determinar la probabilidad y plausibilidad de una asociación causal entre un evento adverso y la(s) vacuna(s) administrada(s). Este análisis se concluye asignando la categoría de causalidad más adecuada para el evento en cuestión:
  - **Consistente:** es razonable considerar que el evento está relacionado con la inmunización y se han descartado causas alternativas que pudieran haber causado el evento.
  - **Inconsistente:** resulta más razonable y plausible considerar que el evento puede haber sido causado por otros factores, tales como la enfermedad de base, una enfermedad concomitante, otros medicamentos administrados, alergias alimentarias, entre otros antecedentes médicos que pueda tener el paciente.
  - **Indeterminado:** existe una relación temporal entre el evento y la inmunización, pero no hay suficiente evidencia que logre probar o descartar la asociación con la vacuna (se utiliza en caso de eventos no descritos con nuevas vacunas), o bien existen factores tanto a favor como en contra de la asociación con la vacuna.
  - **Inclasificable:** No es una clasificación como tal, sino un “estado” de la notificación y se utiliza para indicar que faltan antecedentes para evaluar el caso.
- **Causalidad:** Es la relación de asociación entre el medicamento administrado y el evento adverso observado. Para evaluar cada evento adverso de acuerdo con su causalidad, el ISP utiliza el método de causalidad establecido por la Organización Mundial de Salud (OMS), conocido como Método de Causalidad de la OMS.

- **Confidencialidad:** Mantenimiento de la privacidad de los pacientes, profesionales de la salud e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y toda la información médica personal. El ámbito de la confidencialidad en la práctica de la FV corresponde al paciente, al notificador, al centro asistencial, al ISP y al titular del registro sanitario o cualquiera entidad involucrada en una sospecha de RAM.
- **Efecto Colateral:** Cualquier efecto no deseado de un medicamento que se produce a las dosis normalmente usadas en el hombre, el cual está relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento.
- **Error de Medicación:** Acontecimiento que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento, mientras que la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor. Este puede resultar en daño al paciente.
- **ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización):** Cualquier ocurrencia médica que sigue a la inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de una vacuna, es decir, se trata de una sospecha que debe ser investigada y a la que se debe aplicar una metodología de análisis de casos para establecer si existe la posible relación causal con la vacuna. Básicamente, es cualquier reacción negativa que ocurre después de la vacunación, independientemente de si la vacuna es la causa.
- **EVADIE:** Evento Adverso de Interés Especial o Adverse Event of Special Interest (AESI), corresponde a un evento médicamente significativo, definido e identificado recientemente, que tiene el potencial de tener una asociación causal con una vacuna, pero que aún no se confirma. Este tipo de evento debe ser monitorizado cuidadosamente y confirmado por estudios específicos adicionales. Ejemplo de AESI: Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia, Síndrome de Guillain Barré, Miocarditis/Pericarditis, Anafilaxias, entre otros
- **Evento Adverso (EA):** Cualquier evento médico perjudicial para el paciente que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.
- **Falta de Eficacia:** Falla inesperada de un medicamento para producir el efecto deseado, según lo determinado por la investigación científica previa.
- **Formulario de Notificación:** Formulario Oficial para el reporte de sospechas de reacciones adversas, aprobado mediante resolución.
- **Informe Periódico de Seguridad (IPS; en inglés PSUR, Periodic Safety Update Report):** Documento elaborado por el titular del Registro Sanitario, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tenido conocimiento en el período de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento.
- **Notificación espontánea:** Método de FV utilizado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia, que consiste en la comunicación al ISP, por parte de un profesional de la salud, o de otra entidad, de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que éste toma conocimiento, incluidos la dependencia, el abuso, el mal uso y la falta de eficacia, en un formulario expresamente creado para tal fin.
- **Notificador:** Profesional de la salud o persona que ha sospechado una reacción adversa y la ha reportado al ISP.
- **Plan de Manejo de Riesgos (PMR):** Documento en el que el solicitante o titular de un Registro Sanitario especifica los riesgos relevantes del medicamento y establece un plan para la realización de las actividades de FV necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos. Debe cumplir con los requisitos formales establecidos por el Instituto de Salud Pública.
- **Previsibilidad:** se refiere a cualquier evento previsible y, por ende, evitable. En farmacovigilancia está ligado al concepto de error de medicación.
- **Programa Nacional de Farmacovigilancia:** Es el conjunto de actividades que realiza el Instituto de Salud Pública en relación con la recolección de datos, su evaluación y la elaboración de información sobre las reacciones adversas a medicamentos provenientes de todo el país y la ejecución de las acciones que de ello se deriven.
- **Relación beneficio/riesgo de un medicamento:** Es la relación entre el beneficio esperado y el riesgo documentado o esperado que puede derivarse de una intervención terapéutica determinada que involucre un medicamento. Para que un medicamento pueda obtener o mantener una autorización sanitaria, esta relación debe ser favorable.

- **Riesgo:** Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón.
- **Relación Temporal:** Tiempo transcurrido entre la exposición al medicamento o vacuna y la aparición de la reacción adversa.
- **Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):** Es una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el ser humano.
  - Reacción Adversa Seria: Cualquier RAM o ESAVI que cumpla una de las siguientes condiciones:
    - Ponga en peligro la vida o sea mortal,
    - Implique incapacidad o invalidez grave
    - Cause o prolongue la hospitalización
    - Genere anomalías congénitas
- **Reacción Adversa Inesperada:** Es una reacción adversa que no se menciona en la monografía del producto, o en los folletos de información al paciente o al profesional autorizados en el respectivo registro sanitario.
- **Señal:** Información comunicada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, siendo dicha relación previamente desconocida o documentada de forma incompleta. Generalmente se necesita más de un reporte para generar una señal, dependiendo de la seriedad del evento y de la calidad de la información.
- **Subdepartamento de Farmacovigilancia:** Corresponde al área técnica del Instituto de Salud Pública de Chile responsable de coordinar el Programa Nacional de Farmacovigilancia.
- **Tipo de reacciones adversas a medicamentos (Tipos de RAM):** Se refiere a la clasificación de las RAM de acuerdo con la forma en la cual acontecen, la cual se utiliza para efectos de análisis ejecutados por el Centro Nacional de Medicamentos, y se desglosa como sigue:
  - **Reacciones Adversas tipo A (reacciones del fármaco):** Son aquellas que se deben a los efectos farmacológicos (aumentados); son relativamente frecuentes ( $> 1\%$ ), dosis dependientes, pueden prevenirse y se pueden reproducir en forma experimental. Se previenen usando dosis más apropiadas para cada paciente individual.
  - **Reacciones Adversas tipo B (reacciones del paciente):** No guardan relación con los efectos farmacológicos. Son raras, poco frecuentes, suceden en una muy baja proporción de pacientes ( $< 1\%$ ), no están relacionados con la dosis, son impredecibles, pueden ser serias y a veces mortales, su causalidad es incierta. Pueden ser reacciones inmunológicas o no inmunológicas y no se pueden prevenir, salvo en lo relativo a la exposición al riesgo.
  - **Reacciones Adversas tipo C:** Se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”, a menudo por razones desconocidas. Estos efectos pueden ser serios y frecuentes, pueden estar relacionados con efectos prolongados, no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco, su mecanismo es desconocido y son difíciles de detectar como casos individuales.
  - **Reacciones adversas de otro tipo:** Son aquellas cuyo mecanismo no permite clasificarlas en los tipos anteriores; entre ellas, de aparición retardada, falta de eficacia y RAM por suspensión del tratamiento.
- **Titular de Registro Sanitario:** Persona natural o jurídica, nacional o extranjera domiciliada en Chile, a cuyo nombre figura un registro sanitario.
- **Uppsala Monitoring Center (UMC):** Es una fundación independiente sin fines de lucro y un centro de servicio internacional de investigación científica ubicado en la ciudad de Uppsala, Suecia. Es el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el monitoreo internacional de medicamentos y gestiona aspectos técnicos y científicos de la red mundial de farmacovigilancia de la OMS. Se dedica a promover un uso más seguro de los medicamentos entre ellos las vacunas, para los pacientes en todo el mundo, utilizando la ciencia de la farmacovigilancia para explorar y comprender los riesgos y beneficios de los medicamentos.
- **Verificación:** Los procedimientos que se realizan en FV para asegurar que los datos contenidos en una notificación coinciden con las observaciones originales.

## REFERENCIAS

1. Decreto Supremo No. 3 de 2010 del Ministerio de Salud. Aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano.
2. Norma General Técnica 0140 del Ministerio de Salud sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos farmacéuticos de uso Humano.
3. Resolución 1287 de 2012 del Instituto de Salud Pública; Modifica los plazos para presentar ante el ISP las sospechas de reacciones adversas para los titulares de registro sanitario.
4. Resolución 0108 de 2013 de Instituto de Salud Pública; Aprueba instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad, elaborado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
5. Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas.2022
6. Organización Panamericana de la Salud; Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, 2010.
7. Organización Mundial de la Salud; The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia.2001.
8. Centro de Farmacoepidemiología y Uso Racional de Medicamentos, Universidad Nacional de Córdoba; Curso libre de Farmacología II; Farmacovigilancia, Reacciones Adversas, Notificaciones. 2009. [revisado 26/07/2012] [disponible en: <http://www.cfe-fcm.unc.edu.ar/archivos/2009/APUNTES%20PDF%202009/02%20-%202009%20-%20APUNTE%20FVG.pdf>].
9. Consejo Nacional de la Cultura y las Artes. Recomendaciones para nombrar y escribir sobre pueblos indígenas. [revisado 04/03/2015] [disponible en <http://www.cultura.gob.cl/wpcontent/uploads/2014/09/Recomendacionespara-nombrar-y-escribir-sobre-los-pueblosindigenas.pdf>]
10. Resolución N°873 de 2024 de Instituto de Salud Pública. Aprueba el Sistema de Vigilancia Integrada (SVI) del Instituto de Salud Pública de Chile para la notificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos y Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación e Inmunización, en lo correspondiente a los módulos RAM, ESAVI y RAM/ESAVI público general, con sus respectivos formularios.