

Farmacovigilancia en El Salvador: El Rol de la industria farmacéutica

Pharmacovigilance in El Salvador, the role of the industry

Marilyn Olinda Deleon Castro ¹; Verónica Maria Palomo Campos ²

¹ Dirección Nacional de Medicamentos

² Centro Nacional de Farmacovigilancia, Ministerio de Salud

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:

24 de junio de 2022

Aceptado:

14 de septiembre de 2022

Publicado:

4 de noviembre de 2022

Resumen

La evolución de la farmacovigilancia y el funcionamiento actual del sistema de farmacovigilancia en El Salvador, permite especificar el papel y las diferentes responsabilidades que la industria farmacéutica posee en esta materia. Conforme a la base legal para el funcionamiento adecuado de los sistemas de farmacovigilancia, el objetivo de este artículo es dar a conocer las diferentes actividades que la industria debe realizar para garantizar su cumplimiento, desde la etapa precomercialización hasta la post comercialización y durante todo el ciclo de vida de un medicamento.

Entre las actividades que la industria debe realizar se encuentra el monitoreo continuo de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización (ESAVIS) y otros problemas relacionados a los medicamentos, así como, la realización de investigaciones en relación con los productos farmacéuticos que se fabriquen, importen, almacenen o distribuyan en El Salvador, siendo indispensables para la planificación y el registro de la evolución de la seguridad de un medicamento, los Planes de Gestión de Riesgos (PGR) y los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), respectivamente.

La implementación de las diferentes actividades de farmacovigilancia buscan la identificación y la prevención de la exposición a nuevos

riesgos relacionados con el uso de los medicamentos en los seres humanos, promover la seguridad del paciente y garantizar el uso racional de los medicamentos, por lo que el conocimiento temprano de posibles riesgos y su oportuna gestión a través de las actividades de farmacovigilancia es una garantía de protección en el uso seguro de los medicamentos, tanto para población salvadoreña como para la propia compañía farmacéutica.

Palabras clave

farmacovigilancia en El Salvador; rol de la industria farmacéutica; importancia de la farmacovigilancia.

Abstract

The evolution of pharmacovigilance, as well as the current operation of the Pharmacovigilance System in El Salvador, allows us to specify the role and the different responsibilities that the pharmaceutical industry has in terms of pharmacovigilance. In accordance with the legal basis for the proper functioning of pharmacovigilance systems, this article aims to present the different activities that the pharmaceutical industry must carry out to guarantee compliance with pharmacovigilance, taking into account the different activities that must be implemented from the pre-marketing stage to the post-marketing stage and throughout the life cycle of medicine.

Among the activities that the industry must carry out is the continuous monitoring of Adverse Drug

Reactions (ADR), Adverse Events Following Immunization (AEFI), and other drug-related problems, as well as conducting research in relation to pharmaceutical products that are manufactured, imported, stored or distributed in El Salvador, the Risk Management Plans (RMP) and the Periodic Safety Updates Reports (PSUR) are essential for planning and recording the evolution of the safety of a medicine, respectively.

The implementation of the different pharmacovigilance activities seeks to identify and prevent exposure to new risks related to the use of medicines in humans, as well as to promote patient safety and guarantee the rational use of medicines, therefore, early knowledge of possible risks and their time management through pharmacovigilance activities is a guarantee of protection in the medicines safety use, both for the Salvadoran population and for the pharmaceutical company itself.

Keywords

Pharmacovigilance in El Salvador; role of the pharmaceutical industry; importance of pharmacovigilance.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2019) define la farmacovigilancia como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con los fármacos. Dentro de los objetivos de la farmacovigilancia se encuentran la detección temprana de las reacciones adversas, detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas ya conocidas, identificación de factores de riesgo, identificación de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas y estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo, así como la difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos.

La Ley de Medicamentos, en el artículo 48, menciona que: "Todo lo relacionado a los procesos de farmacovigilancia es competencia del Ministerio de Salud". En el Reglamento Técnico Salvadoreño RTS 11.02.02:16 Productos Farmacéuticos Medicamentos para Uso Humano. Farmacovigilancia, también se establece que las actividades de farmacovigilancia de los medicamentos autorizados para su comercialización y distribución a nivel nacional, será realizada por el Ministerio de Salud, MINSAL, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), así mismo dice, en su inciso 6.3, que el MINSAL, por medio del CNFV y la DNM, coordinarán la ejecución de las acciones encaminadas al cumplimiento de las actividades contenidas en dicho reglamento técnico, puesto que, del resultado de toda actividad de monitoreo derivan medidas para minimizar riesgos, algunas de ellas son de tipo administrativo o regulatorio, que son competencia exclusiva de la DNM, en cambio las medidas comunicacionales y de prevención son realizadas por ambas instituciones.

En cumplimiento al referido reglamento el CNFV fue creado en el 2016 por acuerdo ministerial No 1053. En dicho acuerdo, el artículo 1 especifica: "Créase el Centro Nacional de Farmacovigilancia", CNFV, como una instancia dependiente del Ministerio de Salud (MINSAL), responsable de coordinar las actividades de farmacovigilancia de los medicamentos autorizados para su comercialización y distribución a nivel nacional, y, en el artículo 2, dice que el CNFV establecerá los mecanismos de coordinación necesarios con la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). De igual forma, deberá establecer mecanismos de comunicación con los establecimientos de salud públicos y privados, con los profesionales de salud y las personas naturales o jurídicas que sean responsables del registro sanitario, fabricación, importación, distribución y comercialización, a fin de garantizar el uso seguro y efectivo de los medicamentos.

el 21 de julio de 2022 entró en vigencia la Norma Técnica de Farmacovigilancia, la cual detalla de manera más específica en sus artículos 10, 11, 21 y 22, las atribuciones del CNFV y de la DNM, así como las responsabilidades de la industria farmacéutica en lo relativo a la farmacovigilancia.

En consecuencia, para El Salvador es de suprema importancia la ejecución de actividades de farmacovigilancia, de tal modo que se puedan realizar actividades de minimización de riesgos de forma oportuna y así, dar garantías de una relación beneficio/riesgo favorable en las condiciones de uso de los medicamentos que se comercializan en el país.

Rol de los actores que conforman el sistema de farmacovigilancia

El sistema nacional de farmacovigilancia en El Salvador está conformado por todas las Instituciones del Sistema Nacional Integrado de Salud: Dirección Nacional de Medicamentos, Ministerio de Salud, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Fondo Solidario para la Salud, Comando de Sanidad Militar, Instituto Salvadoreño de Bienestar Magisterial, Instituto Salvadoreño de Rehabilitación Integral, Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología y un representante de los Hospitales del Sector Privado, dentro de los cuales existen referentes de farmacovigilancia para cada establecimiento de salud y en cada laboratorio farmacéutico nacional e internacional, dentro de los cuales hay un profesional médico o farmacéutico, responsable del manejo de toda la seguridad de cada medicamento comercializado en nuestro país. Estos profesionales trabajan en temas relacionados con la farmacovigilancia y la farmacoepidemiología, con el fin de garantizar el uso seguro de los medicamentos.

La industria farmacéutica debe asegurar el registro y mantenimiento de toda la información relativa a la vigilancia de los medicamentos y vacunas de su competencia, y adoptar mecanismos de comunicación con el CNFV y la DNM, para informar de forma expedita cualquiera de los eventos relacionados con sospechas de ESAVI, RAM

y otros problemas que tienen que ver con medicamentos, o para realizar investigaciones con relación a los productos farmacéuticos que fabriquen, importen, almacenen o distribuyan; así como, tomar parte en las investigaciones cuando el CNFV o la DNM lo solicite, garantizando la transparencia y accesibilidad a toda la información sobre las investigaciones.

Todo esto, permite realizar de forma continua, una evaluación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos y vacunas comercializados en nuestro país para que, posteriormente, se puedan comunicar las medidas sanitarias de seguridad adoptadas derivadas de las investigaciones de farmacovigilancia.

Rol de la industria farmacéutica

Considerando la aplicación y el cumplimiento de las buenas prácticas de farmacovigilancia, en esta sección se analiza el papel y las diferentes responsabilidades de la industria farmacéutica en esta materia, en el contexto de las exigencias del marco regulatorio de El Salvador.

Las diferentes actividades de farmacovigilancia exigidas para la industria farmacéutica se desglosan en la reglamentación vigente la cual corresponde al RTS 11.02.02:16 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Farmacovigilancia, específicamente en el artículo 6.7 en donde se detallan las responsabilidades de los productores y distribuidores de medicamentos en las acciones de farmacovigilancia. Complementariamente la Norma Técnica de Farmacovigilancia detalla, en su capítulo VI, lo relacionado a supervisión, auditoria y monitoreo de actividades de farmacovigilancia.

Designación del referente de farmacovigilancia

De acuerdo con el literal A, del artículo 6.7, del RTS 11.02.02:16, y con los artículos 21 y 22 de la Norma Técnica de farmacovigilancia, todo titular de registro sanitario, importador, exportador, droguería y distribuidor, deben contar con una persona calificada y responsable, de las actividades de

farmacovigilancia, la cual debe estar de forma permanente y continua para la ejecución de dichas asignaciones. El titular de autorización de comercialización debe presentar ante el CNFV y en copia a la DNM, el nombre y los datos de contacto del profesional responsable designado como referente de farmacovigilancia, así como, la información del suplente que lo sustituirá en los casos que aplique. Por otra parte, los cambios en la designación deben ser debidamente comunicados al CNFV y a la DNM, para que se cuente con la información debidamente actualizada.

Es importante que el referente de farmacovigilancia cuente con una descripción de puesto de trabajo en donde se especifique claramente las funciones y responsabilidades que debe realizar, además, el departamento de farmacovigilancia también contará con una estructura jerárquica definida, sin olvidar especificar la relación entre el referente de farmacovigilancia con el resto del personal de la compañía farmacéutica, incluyendo la jerarquización entre el referente de farmacovigilancia y los que realizan las demás funciones de farmacovigilancia.

Cualificación del referente de farmacovigilancia.

El Titular de Autorización de Comercialización (TAC), debe asegurarse que el referente de farmacovigilancia cuente con conocimientos teóricos y prácticos adecuados para la realización de actividades de farmacovigilancia. El referente debe tener habilidades para la gestión de los sistemas de farmacovigilancia, así como, conocimientos especializados en áreas relevantes como la farmacovigilancia, la farmacoepidemiología, la farmacología, la medicina, las ciencias farmacéuticas, la epidemiología, la bioestadística, la toxicología y otras relacionadas; además, es importante que se evalúe la calificación del referente antes de su nombramiento ante el CNFV, por ejemplo, verificando las calificaciones universitarias, conocimiento de los requisitos de farmacovigilancia en El Salvador y su experiencia.

Planes de Gestión de Riesgos

La presentación de los Planes de Gestión de Riesgos (PGR), es una actividad que se encuentra respaldada en el artículo 6.7, literal D, del RTS 11.02.02:16, y por los artículos 11 y 21 de la Norma Técnica de Farmacovigilancia, en la que se especifica la obligatoriedad para los TAC de realizar, de forma continua, una evaluación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos nuevos, biológicos y huérfanos, presentando a la DNM los informes periódicos de seguridad y los PGR, así mismo, el artículo 6.4, literal G, del mencionado RTS, establece que el CNFV debe mantener un registro, en conjunto con la DNM, de los planes de gestión de riesgo post comercialización de los medicamentos nuevos, biológicos, biotecnológicos y huérfanos en el mercado nacional.

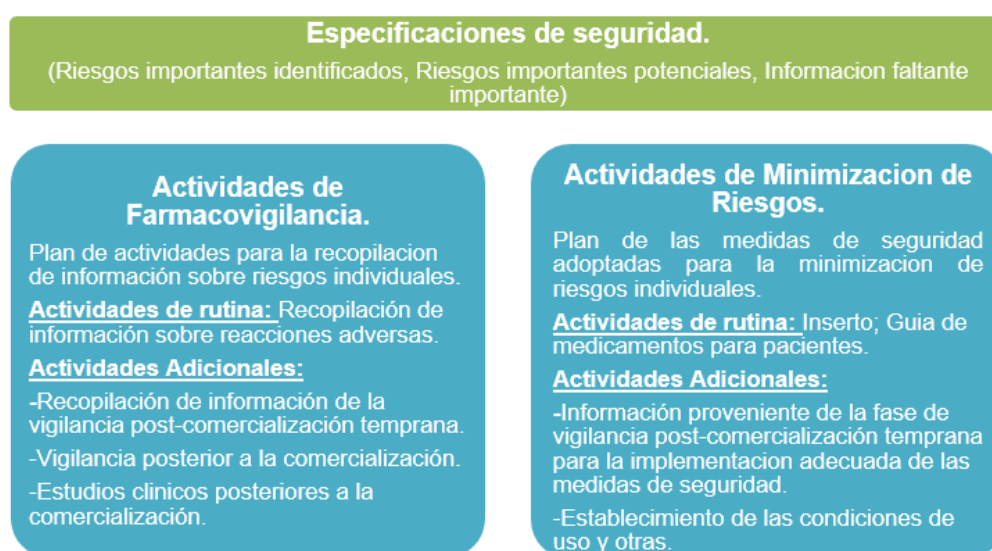
Considerando que un medicamento se autoriza sobre la base de que, al momento de la autorización, la relación riesgo/beneficio se considera positiva para la población objetivo, en general, podemos decir que un medicamento se asociará con reacciones adversas y estas variarán en términos de gravedad, probabilidad de aparición, efecto en pacientes individuales e impacto en la salud pública. Sin embargo, no todas las reacciones adversas y los riesgos se habrán identificado en el momento en que se conceda una autorización de comercialización y algunos solo se descubrirán y caracterizarán en la fase posterior a la autorización. El objetivo de los PGR es documentar el sistema de gestión de riesgos que se considere necesario para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento.

Los PGR constan de los siguientes tres elementos: 1) Especificación de seguridad: reacciones adversas importantes identificadas como relacionadas al uso del medicamento, riesgos sobre los que no se tiene plena certeza de relación con el medicamento (riesgos potenciales), e información faltante importante. 2) Actividades de Farmacovigilancia: actividades de recogida de información que se realizan en la post-comercialización. 3) Actividades de

minimización de riesgos: medidas de seguridad adoptadas para minimizar los riesgos, que consisten en el suministro de información a los profesionales sanitarios y establecimiento de las condiciones de uso, entre otras. Con respecto a las actividades de farmacovigilancia y minimización de riesgos, existen dos tipos de actividades como son las "rutinarias" y "adicionales".

Las actividades de rutina son aquellas que los TAC llevan a cabo comúnmente para todos los medicamentos, específicamente la recopilación de información sobre reacciones adversas a los medicamentos y el suministro de información mediante prospectos de medicamentos, entre otros. Las actividades adicionales son las que se realizan individualmente en función de las propiedades particulares del medicamento, tales como la "vigilancia post comercialización temprana" para nuevos medicamentos o "encuestas de resultados de uso", "estudios clínicos post comercialización" y "distribución de materiales para asegurar el uso adecuado de medicamentos que requieren precaución". La información más importante que deben contener los PGR se detalla en la *figura 1*

Figura No. 1 Resumen de los elementos más importantes del PGR



Fuente: elaboración propia

Los riesgos potenciales importantes que deben incluirse en los PGR son aquellos riesgos que, cuando se caractericen más y si se confirman, tendrían un impacto en la relación riesgo/beneficio del medicamento. Cuando exista una justificación científica de que un resultado clínico adverso podría estar asociado con el uso no aprobado, el uso en poblaciones no estudiadas o el resultado del uso a largo plazo del producto, la reacción adversa debe considerarse un riesgo potencial y, si se considera importante, debe incluirse en la lista de problemas de seguridad como un riesgo potencial importante. Los riesgos potenciales importantes incluidos en los PGR, generalmente, requerirían una evaluación adicional como parte del plan de farmacovigilancia.

La información faltante importante, para la planificación de la gestión de los riesgos se refiere a las lagunas en el conocimiento sobre la seguridad de un medicamento para cierta utilización prevista, por ejemplo, uso a largo plazo o para uso en poblaciones particulares de pacientes, para las que no hay conocimiento suficiente para determinar si el perfil de seguridad difiere del caracterizado hasta el momento de presentación.

El objetivo general de la gestión de riesgos es garantizar que los beneficios de un medicamento en particular superan los riesgos en el mayor margen alcanzable. El objetivo principal y el enfoque de los PGR sigue siendo el de una planificación adecuada de la gestión de riesgos a lo largo del ciclo de vida de un medicamento.

El sistema de gestión de riesgos será proporcional a los riesgos identificados y a los riesgos potenciales del medicamento, así como, a la necesidad de datos de seguridad posteriores a la autorización.

Los PGR son documentos dinámicos que deben actualizarse a lo largo del ciclo de vida del producto o productos farmacéuticos. Esto incluye la adición de preocupaciones de seguridad cuando sea necesario, pero también, medidas que caractericen aún más el perfil de seguridad y la eliminación o reclasificación de las preocupaciones de seguridad.

Algunos riesgos potenciales importantes pueden ser eliminados de las especificaciones de seguridad en los PGR, por ejemplo, cuando la acumulación de datos científicos y clínicos no respaldan la suposición inicial o se ha demostrado que el impacto en el individuo es menor de lo previsto, lo que hace que el riesgo potencial no se considere importante, o cuando no hay una expectativa razonable de cualquier actividad de farmacovigilancia para caracterizar el riesgo.

En ciertas circunstancias, si el riesgo está completamente caracterizado y se maneja adecuadamente, se pueden eliminar riesgos importantes identificados de las especificaciones de seguridad, por ejemplo, para productos comercializados durante mucho tiempo para los que no hay actividades adicionales de vigilancia farmacéutica pendientes y/o las actividades de minimización de riesgos que recomiendan medidas clínicas específicas, para abordar el riesgo se han integrado completamente en la práctica clínica estándar, como la inclusión en los protocolos de tratamiento o en las guías clínicas.

A medida que el conocimiento sobre el perfil de seguridad de un medicamento aumente con el tiempo, también cambiará, los PGR. Dado el objetivo general de obtener más información sobre la relación riesgo/beneficio en ciertas poblaciones excluidas en la fase previa a la autorización, se espera que a medida que el producto madure, la clasificación como información faltante ya

no sea apropiada una vez que se disponga de nuevos datos, o cuando no haya expectativas razonables de que las actividades de farmacovigilancia viables existentes o las futuras, puedan caracterizar aún más el perfil de seguridad del producto con respecto a las áreas de información faltante.

Con la excepción de algunos registros de pacientes, se espera que con el tiempo las actividades adicionales de farmacovigilancia en los PGR se completen y, por lo tanto, se retiren del documento.

Informes Periódicos de Seguridad

Los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), son documentos de farmacovigilancia destinados a proporcionar una evaluación de la relación riesgo/beneficio de un medicamento, para su presentación por parte de los TAC en períodos de tiempo definidos, durante la fase posterior a la autorización.

La obligatoriedad para la presentación de IPS en El Salvador, así como su periodicidad, se establece en el artículo 6.7 literal E, del RTS 11.02.02:16, y en los artículos 11 y 21 de la Norma Técnica de Farmacovigilancia, en donde se especifica que el titular del registro, debe presentar a la DNM los IPS y Planes de Gestión de Riesgos relacionados en el numeral 4, del artículo 11, de manera semestral durante los primeros dos años y de manera anual, durante los siguientes tres años de comercialización del producto en El Salvador, y posteriormente, en cada renovación del registro o cuando la DNM lo estime conveniente. Para este caso es importante mencionar que cuando exista un riesgo elevado, en cuanto a la seguridad del medicamento, los PGR y los IPS podrán ser solicitados al TAC en cualquier momento de la comercialización del medicamento. La frecuencia de presentación de los IPS según lo detallado en la referida norma, se resumen en la tabla No.1, la cual se detalla a continuación. Para la presentación de los IPS se toma en consideración la fecha de nacimiento a nivel internacional (International Birth Day).

Tabla 1. Frecuencias de presentación de los Informes Periódicos de Seguridad

Periodo de tiempo	Frecuencia
Primer año	Cada 6 meses
Segundo año	Cada 6 meses
Tercer año	Cada año
Cuarto año	Cada año
Quinto año	Cada año
A partir del sexto año	Cada 5 años.

Fuente: Elaboración propia

El objetivo principal de los IPS es presentar un análisis exhaustivo, conciso y crítico de la relación riesgo/beneficio del medicamento, teniendo en cuenta la información nueva o emergente en el contexto de la información acumulada sobre riesgos y beneficios. Por lo tanto, los IPS son herramientas para la evaluación posterior a la autorización en momentos definidos del ciclo de vida de un producto.

Para los efectos de la gestión beneficio/riesgo del ciclo de vida de un medicamento, es necesario seguir evaluando los riesgos y beneficios en la práctica médica cotidiana, y el uso, a largo plazo, en la fase posterior a la autorización. Esto puede extenderse a la evaluación de poblaciones y criterios de valoración que no pudieron investigarse en los ensayos clínicos previos a la autorización. Puede surgir una relación riesgo/beneficio diferente en la medida que la farmacovigilancia revela más información sobre la seguridad. Por lo tanto, el TAC debe reevaluar la relación riesgo/beneficio de sus propios medicamentos y poblaciones expuestas. La información urgente de seguridad debe comunicarse a través de los mecanismos apropiados ya sea a la DNM o al CNFV.

Los IPS no están destinados, en primer lugar, a la notificación de nueva información significativa de seguridad o eficacia ni a proporcionar los medios por los que se detectan nuevos problemas de seguridad. Se reconoce que la revisión de los datos en los IPS puede dar lugar a la identificación de nuevos problemas de seguridad.

Notificación espontánea

Los reportes de sospechas de reacciones adversas son de gran importancia para la detección de señales y la valoración del perfil riesgo/beneficio de los medicamentos, por lo que, en El Salvador se cuenta con un sistema de notificación espontánea como mecanismo de comunicación para las unidades que ejercen la farmacovigilancia, lo cual permite obtener un reporte individual de casos. Para tal fin, el CNFV-MINSAL cuenta con un sistema de notificación en línea denominado: "Notifacedra" y los formularios de RAM (hoja amarilla) y ESAVI (hoja celeste). Las situaciones que generarán notificación espontánea deben comunicarse al CNFV tales como: casos individuales o series de casos de sospechas de reacciones adversas e inesperadas a un medicamento y vacunas, rumores de brotes de eventos leves o conglomerados relacionados a la vacunación, brotes de intoxicación por uso de medicamentos y otros problemas relacionados a medicamentos que puedan poner en riesgo la salud de la población.

Los plazos para la notificación espontánea, en el caso de representantes de industria, son: para sospechas serias de ESAVI y RAM con desenlace mortal, deben notificarse en un plazo no mayor de 72 horas, a partir de la fecha que se identificó el evento adverso; para el caso de las sospechas de ESAVI y RAM serias, es decir que pongan en peligro la vida de los pacientes, deben notificarse en un periodo no mayor de 15 días calendario, a partir de la fecha que se identificó el evento adverso; y para el caso de sospechas de ESAVI y RAM no serias, el plazo de notificación será no mayor a 30 días calendario posteriores a la detección del acontecimiento adverso, por medio de los mecanismos establecidos por el CNFV.

En los casos que amerite o que el CNFV lo requiera, posterior a la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves incluyendo ESAVI, los sistemas de farmacovigilancia de las unidades efectoras realizarán el seguimiento activo a las notificaciones emitidas y enviarán un reporte completo al CNFV en un plazo no mayor a 30 días calendario, conteniendo toda la

información disponible, relevancia del caso, implicaciones de los hallazgos y la experiencia previa con el uso del medicamento.

Mantenimiento de la información de seguridad actualizada

Las compañías farmacéuticas deben realizar un seguimiento activo de la nueva información de seguridad, basada en bibliografía científica publicada a escala mundial, para detectar cambios en el perfil de seguridad de los principios activos que forman parte de las especialidades, para las cuales son titulares de la autorización de comercialización en El Salvador. La regulación nacional les requiere realizar, de forma continua, una evaluación de la relación beneficio/riesgo de sus medicamentos, con especial énfasis en los medicamentos que contienen nuevas moléculas, ya sean de síntesis química o de origen biológico (incluidos biotecnológicos y vacunas), y todos aquellos detallados en el numeral 22 del Artículo 21, de la norma técnica.

Las variaciones en el perfil de seguridad deben verse reflejadas en la información de sus productos, la cual es comunicada a profesionales de la salud y a los pacientes y/o sus cuidadores, mediante la actualización de la ficha técnica o monografía del medicamento y prospecto de literatura para pacientes o inserto.

En complemento con las actividades de actualización que los titulares deben de realizar, la DNM y el CNFV mantienen un monitoreo activo de publicaciones científicas internacionales, en particular de los resultados de las investigaciones que realizan autoridades de alta vigilancia, en virtud de nuevas señales de seguridad, las cuales han sido detectadas, validadas y confirmadas para su posterior análisis y evaluación, mediante estudios clínicos o farmacoepidemiológicos no intervencionales, resultados que suelen ser publicados por los comités internacionales de seguridad de medicamentos de diferentes agencias, tales resultados técnicos y científicos, que sirven como una importante referencia bibliográfica para la toma de medidas regulatorias a nivel local.

Es importante mencionar que las medidas administrativas a adoptar para la minimización de riesgos se basan, como en todo proceso regulatorio, en una evaluación de la relación beneficio/riesgo, por lo tanto, variarán en dependencia del nivel de riesgo detectado (ANMAT, 2009), de forma general podríamos clasificarlas como se muestra en la *tabla 2*, donde se detalla además, del posible nivel de riesgo, los tipos de defectos o problemas de seguridad detectados y una lista de posibles medidas regulatorias a adoptar.

Tabla 2. Ejemplos de algunas posibles medidas regulatorias a tomar en virtud del nivel de riesgo detectado

Nivel de riesgo detectado	Tipos de defectos o problemas de seguridad detectados	Medidas regulatorias posibles
Riesgo inminente o grave para la salud.	Típicamente se relacionan a defectos de calidad.	La medida regulatoria que procede es la retirada de lotes del mercado, la puesta en cuarentena de lotes potencialmente afectados y en casos de reincidencia o tras la detección de un problema generalizado puede darse la clausura temporal parcial o total de las actividades o servicios del laboratorio fabricante o droguería.
Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso.	Cambios en el perfil de seguridad que incluyan la identificación de nuevos riesgos o modificaciones en cuanto a un riesgo ya conocido que, para su gestión no requieren cambios en el régimen de utilización, como restricciones a una población en particular o cambios posológicos.	Incorporación de la nueva información de seguridad a la monografía o ficha técnica del producto y al prospecto de literatura para pacientes o inserto, incorporación de información para aclarar especificidades de las reacciones adversas, brindando recomendaciones para la detección temprana o el tratamiento de las mismas, o nueva información para aclarar la forma apropiada de utilizar el producto y su administración, la utilización de bajas dosis, terapias alternativas o uso concomitante con otro medicamento con el objetivo de prevenir riesgos. La comunicación directa a profesionales de la salud o a la población en general podría considerarse apropiada a fin de que se haga un uso correcto del medicamento.
Riesgo aceptable únicamente en determinadas condiciones de uso	Cambios en el perfil de seguridad que incluyan la identificación de nuevos riesgos o modificaciones en cuanto a un riesgo ya conocido que, para su gestión requieren cambios en el régimen de utilización.	En este caso las medidas de comunicación por sí solas pueden considerarse insuficientes por lo que puede considerarse necesario cambios en el régimen de la comercialización, implicando modificaciones tales como una reducción de la dosis recomendada, restricción de las indicaciones terapéuticas, eliminación de una o más indicaciones, restricciones a grupos poblacionales específicos, restricciones de uso hospitalario exclusivo, recomendación de la realización de pruebas de seguimiento clínicas o analíticas, introducción de nuevas reacciones adversas, contraindicaciones, advertencias, precauciones o interacciones medicamentosas e
Nivel de riesgo detectado	Tipos de defectos o problemas de seguridad detectados	Medidas regulatorias posibles
		incluso la eliminación de información, en particular porque en un inicio puede haberse comunicado que no se disponía de información o que los riesgos de un particular no eran conocidos y con la nueva información de seguridad puede sustentar la existencia o no de ese riesgo particular, etc.
Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso (relación beneficio riesgo no favorable)	Cambios en el perfil de seguridad que incluyan la identificación de nuevos riesgos o modificaciones en cuanto a un riesgo ya conocido que, para el cual se considera que no existe una medida que permita minimizarlo.	Retirada de lote(s) del producto del mercado y regularmente con afectación de todos los productos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo, según el caso pueden tomarse medidas de suspensión o cancelación del Registro Sanitario, con la consecuente destrucción de lotes de los productos implicados.

Fuente: elaboración propia

Tales medidas tienen en cuenta la aceptabilidad social del riesgo en función del beneficio que procura y como se ha mencionado, las medidas pueden ser diversas, en virtud del análisis del nivel de riesgo identificado, pudiendo implicar medidas de comunicación, restricciones de uso y en última instancia medidas administrativas de retirada inmediata de un medicamento en particular o de todos aquellos que comparten un mismo principio activo. Estas decisiones son basadas en evidencias, experiencia, objetividad y transparencia.

Estudios post autorización

La regulación técnica salvadoreña sobre farmacovigilancia expresa en el numeral 6.7, literal F, del RTS 11.02.02:16, y del numeral 12 del artículo 11 de la Norma Técnica de Farmacovigilancia, que la responsabilidad recae en los titulares de comercialización para la realización de estudios de farmacovigilancia post autorización. La realización de dichos estudios, sean estos intervencionales o no, surgen como una medida adicional de farmacovigilancia, a raíz de riesgos emergentes o de aquellos que no se encuentran apropiadamente caracterizados durante las etapas no clínicas y clínicas, en particular las que representan un aspecto de seguridad relevante por su seriedad o potencial impacto en la salud pública.

Los estudios post comercialización pueden ser definidos desde la etapa de registro, cuando en cumplimiento de las buenas prácticas de farmacovigilancia, en lo referente al análisis y la gestión de los riesgos, es identificado y comunicado a la agencia reguladora, mediante los PGR, que existe información faltante de seguridad, la cual es relevante en el contexto de las indicaciones autorizadas y el uso previsto; por ejemplo, cuando un medicamento está dirigido para su uso en adultos con ciertos factores de riesgo como obesidad, enfermedad renal, enfermedad hepática, inmunosupresión, entre otros; sin embargo, las formas más graves de tales comorbilidades han sido criterios de exclusión de los estudios clínicos, es previsible el potencial uso en esas poblaciones, o al menos su interés en

utilizarlo, sin embargo, no se dispone de información suficiente para establecer el perfil de seguridad y eficacia en ellas, en tales casos, debe complementarse con estudios post comercialización, en ese particular de seguridad y eficacia en esas poblaciones en específico. Cabe mencionar que los elementos éticos son relevantes en la realización de los estudios post comercialización, ya sea estos observacionales o intervencionales y si fuese de este último tipo, el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, también serían relevantes.

En muchos casos a raíz de los diferentes mecanismos de vigilancia y comunicación de riesgos que se han establecido entre la agencia reguladora, el titular de autorización de comercialización, los profesionales de la salud y los pacientes, es posible detectar nuevos riesgos no identificados inicialmente, en algunos casos porque el entorno de los ensayos clínicos demanda el control de variables y condiciones de uso que, en la práctica clínica habitual, no es posible de mantener bajo control o porque la incidencia de una reacción adversa es muy rara pero importante por su seriedad o impacto, y es visible únicamente tras la exposición de un gran número de pacientes, en tales condiciones surge lo que conocemos como señal de seguridad.

CIOMS(2010) provee una síntesis de lo que Hauben y Aronson publicaron (2009), sobre una revisión sistemática y un análisis lexicográfico de varias definiciones de señal, la cual es definida como aquella información que surge de una o múltiples fuentes (observacionales y experimentales), que sugiere una nueva posible asociación causal, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida, entre una intervención (medicamento) y un acontecimiento o conjunto de acontecimientos relacionados adversos (o beneficiosos), que merece atención clínica, reguladora o social y que se juzga, que tiene la suficiente verosimilitud para justificar una acción para verificarla (y en caso necesario llevar a cabo acciones para su minimización/prevención).

Una vez validada una señal, esta es sometida a análisis y evaluación, auxiliándose de estudios post comercialización para la cuantificación del riesgo y la posterior toma de medidas regulatorias. Entre los análisis que encontramos están los estudios farmacoepidemiológicos, que podrían tener diversos diseños dependiendo del objetivo. Los lineamientos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés), en su guía sobre buenas prácticas de farmacovigilancia (GVP, por sus siglas en inglés) Módulo VIII – Estudios de seguridad posteriores a la autorización (Rev 3) (EMA, 2017), en su anexo 1, proporciona una breve descripción de los principales tipos de estudios y métodos farmacoepidemiológicos, así como, los tipos de recursos de datos que cada uno requiere.

Conclusiones

Finalmente podemos concluir que sobre la base legal de la obligatoriedad de cumplimiento para la industria farmacéutica en materia de farmacovigilancia, no debe entenderse como una medida punitiva la exigencia de los requerimientos técnicos administrativos establecidos en la regulación salvadoreña, ya que por el contrario, el conocimiento temprano de posibles riesgos asociados a los medicamentos a través de las actividades de farmacovigilancia es una garantía de protección tanto para población salvadoreña como para la compañía farmacéutica.

Referencias bibliográficas

- 1.Elizabet Montpart Costa, M Pilar Martín Barea. La industria farmacéutica y la farmacovigilancia. Vol 22 núm 6 junio 2003 ámbito farmacéutico. disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-la-industria-farmaceutica-farmacovigilancia-13049118>
- 2.European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. 22 June 2012. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-their-quality-systems_en.pdf
- 3.European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). 28 Mach 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
- 4.Anmat.gov.ar. 2009. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia [en línea] Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/guia_bpf.pdf [Consultado el 20 de junio de 2022].
- 5.Hausen M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Safety*, 2009, 32(2):99-110.
- 6.Reglamento Técnico Salvadoreño RTS 11.02.02:16. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso Humano. Farmacovigilancia.
- 7.European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). 9 December 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf
- 8.Cioms.ch. 2010. Aspectos prácticos de la detección de señales en farmacovigilancia. [en línea] Disponible en: <https://cioms.ch/sd7fdh93gewd882ds/uijkwqd230sdidjs-yellow/SECURED-CIOMS-Report-WG-VIII-2010.pdf> [Consultado el 20 de junio de

2022].

- 9.European Medicines Agency. (2017, 9 octubre). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). Recuperado 5 de julio de 2022, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf
- 10.OMS indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Disponible en <http://apps.who.int/iris>.
- 11.COMISCA. Portal Regional de notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano Noti-FACEDRA. Consultado en fecha 06 de julio de 2022. Disponible en <https://notificacentroamerica.net>
- 12.Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Post-marketing Safety Measures. Consultado en fecha 06 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/drugs/rmp/0001.html>