

EXPERIENCIAS EXITOSAS DE FARMACOVIGILANCIA EN COORDINACION CON PROGRAMAS DE SALUD PUBLICA EN LAS AMERICAS: EL CASO DE URUGUAY, MEXICO, PERU Y BRASIL

Rojas R^{1,6}, Álvarez S^{2,6}, Becerril MC^{3,6}, Simioni F^{4,6}, Fernández S^{5,6}

¹ Organización Panamericana de la Salud (OPS)

² Dirección General de Medicamentos, Insumos y Dispositivos Médicos (DIGEMID) – Perú

³ Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) – México

⁴ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Brasil

⁵ División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública – Uruguay

⁶ Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia – Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF)

RESUMEN

Dada la alta exposición a medicamentos a la cual se ven expuestas las poblaciones en el marco del trabajo de los programas de salud pública (PSP), la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda la cooperación efectiva entre programas de forma que, al institucionalizar un procedimiento de coordinación entre las unidades de farmacovigilancia y los PSP, se obtengan resultados positivos en función de la seguridad del paciente. Este documento presenta el resumen de las experiencias de Uruguay, México, Perú y Brasil respecto a este trabajo conjunto como marco referencial para la región, en función de la obtención de resultados positivos para la seguridad de los pacientes.

INTRODUCCION

Definida como la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos u otros problemas posibles relacionados con medicamentosⁱ, la farmacovigilancia incluye en su campo de acción de igual forma a los productos herbales, los medicamentos tradicionales y complementarios, los hemoderivados, los biológicos, las vacunas e incluso los dispositivos médicos. Al igual que la farmacovigilancia de medicamentos, la farmacovigilancia de vacunas pretende detectar eventos adversos temprano para activar evaluaciones precisas del riesgo y respuestas apropiadas (evaluación del riesgo) al problema. Esto asegura la minimización de los efectos negativos sobre los individuos. La farmacovigilancia de vacunas también pretende reducir el potencial impacto negativo de los programas de inmunizaciónⁱⁱ (masivos).

Muchos programas de salud pública (PSP) se basan en la administración directa de medicamentos y vacunas para la profilaxis, tratamiento y control de una enfermedad. Las intervenciones asignadas a alcanzar una meta específica (ej. reducción de tasas de morbilidad y mortalidad) incluyen la movilización de recursos a nivel nacional e internacional para apoyar los diferentes aspectos del programa incluyendo la distribución gratuita de medicamentos.ⁱⁱⁱ

Los programas de salud pública (PSP) a cargo de las Autoridades Nacionales (inmunizaciones, tuberculosis, malaria, chagas, leishmaniasis, VIH/SIDA, etc.) movilizan una gran cantidad de medicamentos e insumos médicos, generando una exposición elevada en términos de individuos que consumen o utilizan un producto determinado para la prevención, tratamiento o paliación de alguna condición médica. La alta exposición de las poblaciones a los mencionados productos incrementa considerablemente la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos relacionados con medicamentos. Por lo tanto, cobra gran importancia la necesidad de mejorar el conocimiento de la relación beneficio/riesgo de las vacunas y otros medicamentos para minimizar sus efectos nocivos sobre la población^{iv} y de tener esquemas claros de vigilancia. Otro de los factores preponderantes para el éxito de las prácticas de inmunización es el uso de inmunobiológicos de calidad comprobada. La responsabilidad de la calidad, seguridad y eficacia del producto biológico recae en el fabricante en primer lugar. Sin embargo, la autoridad sanitaria nacional de cada país es responsable de establecer procedimientos para garantizar que los fabricantes y los productos importados o de producción nacional cumplan con los criterios requeridos, y de trabajar en conjunto con otros actores a nivel nacional (ej. PAI) para asegurar el uso y el monitoreo apropiado de los medicamentos a todo nivel.

Para que una vacuna sea utilizada en los servicios de salud, debe pasar por un extenso proceso de varios años, desde el desarrollo del producto y los estudios pre-clínicos y clínicos (fases I, II y III) que garanticen su seguridad e inmunogenicidad, hasta su aprobación y registro sanitario. Los ensayos clínicos previos a la comercialización (fases I a III) deben determinar la mayor cantidad de eventos adversos. Sin embargo, estos estudios presentan una serie de limitaciones considerables como, por ejemplo, el reducido número de personas expuestas a la vacuna, lo que impide la identificación de eventos adversos inusuales o poco frecuentes. Por otra parte, la duración de dichos estudios no permite identificar eventos tardíos, es decir aquellos que se producen años después de la exposición. Por estas razones, la vigilancia de eventos adversos post-comercialización es fundamental en el proceso de identificación de nuevas informaciones sobre la seguridad de las vacunas. Incluso después de la utilización a gran escala, es necesario que se mantenga la vigilancia sobre los posibles eventos adversos que no fueron detectados en fases anteriores. A partir de informaciones obtenidas en las fases I a III y de los datos de farmacovigilancia, puede llegarse a necesitar la realización de estudios de fase IV. Los estudios clínicos de fase IV, realizados en el período en que el producto ya cuenta con un registro, no son exigidos en forma primaria por las autoridades reguladoras pero a menudo son convenidos entre las industrias y las autoridades como una condición para la aprobación del nuevo medicamento. Los estudios de fase IV se pueden iniciar a partir de señales de farmacovigilancia o sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) colabora con sus Estados Miembros, algunas fundaciones e iniciativas de salud global y otros socios en el mundo para promover la seguridad y eficacia de los medicamentos involucrados en los programas de salud pública. Varios proyectos se

encuentran en curso para fortalecer la farmacovigilancia a nivel global en las áreas mencionadas. **Algunos ejemplos** son: el Programa de Farmacovigilancia de Antirretrovirales (ARV) - financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates -, el esquema de monitoreo de efectos adversos de las terapias de combinación basadas en artemisinina (ACT) en seis países africanos (apoyado financieramente por la Comisión Europea) o el Programa de Farmacovigilancia de nifurtimox y benznidazol iniciado en 2009 por el Programa de la OMS para el Control del Chagas.^v

En este sentido es necesario que en los países se realice una aproximación conjunta e integral a estos temas desde todos los actores involucrados a nivel gubernamental. Por este motivo, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda el establecimiento de relaciones claras, efectivas y bien definidas entre los programas nacionales de farmacovigilancia y los PSP que, por costumbre, han establecido esquemas de trabajo separados con poca o nula cooperación entre sí. A nivel de las Américas, la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) actualmente se encuentra trabajando en la elaboración de un estándar regional de procedimiento para la comunicación de Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación o Inmunización (ESAVI) articulando las unidades de Farmacovigilancia de las ARN con los Programas de Inmunizaciones (PAI) en los países.

Este documento presenta la experiencia de cuatro Estados Miembros de la OMS en las Américas que han instituido mecanismos de cooperación entre los programas de inmunización y VIH/SIDA, y los programas de Farmacovigilancia, como un marco referencial para el trabajo en la región en función de la obtención de resultados positivos para la seguridad de los pacientes y de un mejor flujo de información y comunicación entre los entes públicos involucrados.

PRESENTACION DE CASOS

MEXICO

Antecedentes

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) como organismo encargado de llevar a cabo dichas actividades para la operación de la Farmacovigilancia en el país establece diferentes líneas de trabajo con la finalidad de darle el tratamiento requerido y la especificidad a cada uno de los insumos que se considera necesario vigilar, entre las cuales se encuentran las vacunas.

Las vacunas son utilizadas para la prevención de enfermedades principalmente y son requeridas en el esquema Nacional de Vacunación, estas son muy seguras y efectivas. Sin embargo, los programas de vacunación cada día se vuelven más complejos, así como las estructuras y

combinaciones de nuevas vacunas hacen que existan diferentes riesgos potenciales que pueden alterar su eficacia y su seguridad y provocar riesgos innecesarios.

La Farmacovigilancia en vacunas que se está desarrollando en el país consiste en un sistema de vigilancia que no solo involucra el monitoreo de los Eventos Temporalmente Asociados a las Vacunas, siendo ésta una de las funciones implícitas como Autoridad Reguladora de Medicamentos: el término de Farmacovigilancia en vacunas actualmente engloba el monitoreo de los ETAVS, la investigación de los ETAVS graves, vigilancia de la calidad, vigilancia del almacenamiento y distribución, y de los componentes que permitan establecer si existe relación causal de los ETAVS con las vacunas. Así, también incluye la capacidad de realizar el análisis y la gestión de riesgos para una mejorada toma de decisiones de la misma forma que colabora en la realización de estudios epidemiológicos adecuados para probar hipótesis para la evaluación mediante medidas de asociación (riesgo relativo y absoluto) cuando sea apropiado o así se requiera.

Problemática y soluciones

Durante el proceso de implementación de la Farmacovigilancia de vacunas (2002 a la fecha) se han podido observar algunas diferencias significativas comparadas con los medicamentos que se redactan como problemática y a las cuales se han generado algunas aproximaciones:

1. Dentro del sistema de Salud existen dos centros que contemplan la función de recolección y sistematización de los ETAVS a nivel federal, ambos pertenecen a diferentes organizaciones dentro de la misma Secretaría de Salud: estos son el CNFV de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) - como parte de la autoridad reguladora de medicamentos - y el Centro Nacional para la salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) de la Dirección General de Epidemiología que, a través del sistema de vigilancia epidemiológica, lleva acabo las relaciones formales y funcionales, para participar coordinadamente con las instituciones del sistema nacional de salud por medio de su estructura y llevar a cabo, de manera oportuna y uniforme, la vigilancia epidemiológica en el país. Para el caso de ETAVS realizan la investigación de casos y la evaluación de casos graves con el apoyo del comité de evaluación (siendo farmacovigilancia miembro por invitación de este comité).

Solución: En 2002 se genera el documento donde se establecen las principales funciones, roles y responsabilidades de cada entidad según su ámbito de competencia y sus actividades cotidianas (Manual Técnico de Eventos temporalmente Asociados a la Vacunas^{vi}).

2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) como parte de la pre-calificación de la COFEPRIS detecta la falta de capacidad (conocimiento) en el CNFV en cuanto al tema de vigilancia de vacunas.

Solución: El CNFV junto con la OMS y apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) realiza un plan de entrenamiento para generar la capacidad e implementar las acciones de vigilancia de ETAVS al interior de la autoridad.

3. Existen diferencias en el Marco legal para el monitoreo de ETAVS (Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 - Instalación y operación de la farmacovigilancia y la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994 - para la vigilancia epidemiológica).

Solución: Se establece que en la normatividad aplicada para Farmacovigilancia se integran los términos de ETAVS, y se insta que los éstos pueden ser enviados a cualquiera de los dos centros según la gravedad del evento. Para casos graves enviar inmediatamente al CeNSIA donde se realizarán estudios de caso epidemiológico; y leves y moderados al CNFV. Estas diferencias se retoman y aplican en las modificaciones a la NOM 220 del año 2012.

4. Diferencias en la terminología de farmacovigilancia y vigilancia epidemiológica, y la utilización de diferentes bases de datos para la recolección y sistematización del ETAVS en cada uno de los centros con información complementaria que dificulta la sistematización de la información y el envío de dicha información al Centro de Monitoreo en Uppsala.

Solución: se establece un procedimiento de intercambio de información entre ambos centros y se llevan a cabo conversatorios para implementar un modelo de trabajo en el cual se cumpla con las funciones que debe realizar cada institución de acuerdo a sus necesidades, capacidades técnicas, operativas y regulatorias o no regulatorias.

El modelo de farmacovigilancia en vacunas contempla la armonización de la terminología utilizada para la evaluación de causalidad en donde el CNFV utiliza el algoritmo de causalidad para vacunas de la OMS para clasificar la probabilidad de los ETAVS, una base de datos unificada y el envío inmediato de la información al Uppsala Monitoring Centre (UMC). Después de realizar algunas pruebas con VIGIFLOW (herramienta proporcionada por Uppsala para el envío inmediato de la información y generación estadística a través de la web hacia la base de datos de la OMS) como parte de un proyecto con la OPS, se decide que el CNFV por pertenecer a la autoridad reguladora de medicamentos, sea quien tenga la base de datos unificada y quien realice el envío a Uppsala de toda la información generada en el país. El flujo de información define que los reportes del CeNSIA serán enviados al CNFV de manera trimestral para homologar los términos de causalidad y realizar la sistematización para el envío a la OMS y reportar a redes de vigilancia internacional como la Red SANEVA (Seguridad de nuevas vacunas) de la OPS y la Red de Farmacovigilancia Post-marketing para vacunas pre-calificadas que es una iniciativa del departamento de

Inmunizaciones, vacunas y biológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la cual México es país miembro desde el año 2009.

Asimismo se contempla que la información generada sea analizada y continúe con los procedimientos específicos de farmacovigilancia y en caso de detectar riesgos se realicen las gestiones necesarias para la toma de decisiones en donde se vinculan los procesos de otras áreas de la COFEPRIS e incluso con el apoyo del CeNSIA para tomar medidas regulatorias o no regulatorias a aplicar durante la comercialización. Incluso también se cuenta con la vinculación con las otras áreas de COFEPRIS en las fases de pre-autorización y autorización de registros generando opiniones de la información analizada que proviene de los estudios en las fases pre-clínicas y clínicas del desarrollo de nuevas vacunas y que son importantes al momento de la autorización.

5. Falta de compromiso obligatorio y procedimientos no coordinados en ambos centros.

Solución: con la finalidad fortalecer el desarrollo de las actividades entre el CNFV y el CeNSIA a través de sus máximos representantes, se firman las bases de colaboración entre ambas instituciones con el compromiso de formar una comisión de especialistas para el desarrollo y cumplimiento de un plan de trabajo que permita implementar acciones de mejora en el reporte de los ETAVS, capacitar, investigar los casos graves, implementar vigilancia activa, análisis y comunicación de riesgos; acciones que permitirán cumplir con estándares internacionales de vigilancia de vacunas, una vez que COFEPRIS fue reconocida como Autoridad Reguladora de Referencia Regional por la OPS el pasado junio de 2012.

Impacto de la experiencia en salud pública

Con las acciones realizadas para la implementación del sistema de Farmacovigilancia en vacunas se tiene una respuesta favorable sobre todo en el involucramiento de los participantes de la vigilancia, como son: los profesionales de la salud, la autoridad reguladora de medicamentos (CNFV – COFEPRIS), los productores (industria farmacéutica), la vigilancia epidemiológica (CeNSIA) y por supuesto los usuarios (los padres o tutores de los niños en la gran mayoría). También se observa un aumento en el reporte de notificaciones desde 2002 a la fecha con 51 notificaciones reportadas en 2002 hasta 871 en lo que va del año 2013, de las cuales el 80% ya han sido enviadas a la base de datos de la OMS.

De esta forma la Farmacovigilancia en vacunas permite la detección, prevención o minimización de posibles problemas de seguridad y, con el concepto de vacunación segura, se pueden también detectar problemas de calidad en los productos desde la pre-comercialización y en las vacunas que ya se comercializan en el país poniendo especial énfasis en las de reciente introducción (nuevas) que, aunque son utilizadas en menor proporción por la población, se hace necesario su monitoreo por su naturaleza o procesos de producción aunados a la patología que se pretende prevenir, curar

o erradicar. La información derivada del sistema de farmacovigilancia permite en lo posterior evaluar su posible integración en los esquemas nuevos de vacunación tomando en consideración la morbi-mortalidad de la patología en relación con la indicación de la misma, asimismo la farmacovigilancia permite asegurar la confianza en el uso de vacunas ya conocidas durante el esquema nacional de vacunación, teniendo un impacto importante sobre la salud pública dado que al momento la cobertura nacional de vacunación es de un 100% para la prevención de enfermedades infecciosas.

El impacto de la farmacovigilancia en vacunas no solo se observa a nivel nacional, sino internacional con el reporte de las notificaciones a la base de datos de la OMS en tiempo y forma se está colaborando con las directrices propuestas por la OMS establecidas a través del UMC y de la Red de Farmacovigilancia Post-marketing para vacunas pre-calificadas para la cual los datos representan estadísticas y generan análisis que pudieran ayudar a los países con menos utilización de vacunas o con sistemas de farmacovigilancia menos sólidos para la tomar decisiones en el momento de otorgar o no un nuevo registro.

PERU

Antecedentes

En febrero de 2004 con la aprobación de la Norma Técnica de Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad (TARGA)^{vii}, se marcó el inicio del TARGA gratuito en los establecimientos de salud a nivel nacional.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia inició, en julio de 2004, actividades de Farmacovigilancia para medicamentos Antirretrovirales en coordinación con la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual VIH/SIDA (ESN-PCITSVIH/SIDA)^{viii}, con el objetivo de mejorar la calidad de atención médica al paciente y adoptar medidas que permitieran minimizar los riesgos asociados al uso de antiretrovirales.

Para el desarrollo de estas actividades se cuenta con un flujograma de reporte y formato de notificación aprobado, el mismo que actualmente se encuentra disponible en formato autocopiativo en todos los 66 establecimientos de salud que brindan acceso gratuito al TARGA. Los formatos de notificación cuentan con una hoja original y dos copias (una copia se queda en la historia clínica del paciente, otra en el Centro de Referencia Regional de Farmacovigilancia y la original se envía al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

Actualmente las notificaciones de sospecha de reacciones adversas medicamentosas son remitidas al Centro Nacional de Farmacovigilancia con la metodología de notificación espontánea y, desde

julio de 2012, se tiene aprobado el formato de investigación de sospechas de reacción adversa grave la misma que debe ser remitido al Centro Nacional de Farmacovigilancia en un plazo no mayor a diez días.

Desarrollo de actividades

El formato de notificación y flujo de reporte de sospecha de reacción adversa, se han puesto en conocimiento desde el año 2005 a través de asistencias técnicas brindadas por profesionales del Centro Nacional de Farmacovigilancia a los profesionales de salud miembros del equipo TARGA, miembros de los Comités de Farmacovigilancia de los hospitales y responsables de los Centros de Referencia de Farmacovigilancia.

Los plazos de notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia varían según la gravedad de los mismos:

- Sospechas de reacciones adversas graves deben ser notificados antes de las 72 horas después de su conocimiento y/o identificación.
- Sospechas de reacciones adversas leves y moderadas deben reportarse en el plazo de 15 días.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, realiza la evaluación de causalidad con el Algoritmo de Causalidad de Karch y Lasagna modificado y la realiza la retroalimentación al notificador.

Se estableció un indicador de farmacovigilancia para medicamentos antiretrovirales; el mismo que es reportado dos veces al año por los Centros de Referencia de Farmacovigilancia, expresado en :

Numero de sospechas de reacción adversa x100

Numero de pacientes que reciben TARGA

Problemas identificados durante el desarrollo del programa

- Al inicio del programa se implementó un Formato de Notificación que requería muchos datos.
- Infranotificación de las sospechas de reacciones adversas por los profesionales de salud integrantes del equipo TARGA.
- Falta de formatos de notificación.
- Falta y/o alta rotación de recursos humanos.

Soluciones

- En 2007 se simplificó el formato de notificación que fue trabajado y validado con el comité de expertos de la Estrategia Sanitaria. Luego se procedió a su impresión en formato autocopiativo y se comenzó a distribuir anualmente a todos los establecimientos de salud que brindan TARGA gratuito.
- Asistencias técnicas continuas a los profesionales de salud integrantes del equipo TARGA de los 66 establecimientos de salud que brindan TARGA en forma conjunta y coordinada con la Estrategia Nacional de Prevención Control y Tratamiento VIH/SIDA.
- Distribución de los formatos de notificación de sospechas de reacción adversa desde el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia según número de pacientes con TARGA.

Impacto de la experiencia a nivel país

- Se han identificado reacciones adversas como la anemia entre otras, para las cuales el Ministerio de Salud ha previsto medidas preventivas y/o la entrega del tratamiento gratuito para la reacción adversa en los pacientes que presenten sospechas del evento.
- Se mejoró la adherencia al tratamiento y se disminuyeron los posibles casos de resistencia.
- Se mantiene capacitados a los profesionales de salud en el manejo y seguridad de los medicamentos antiretrovirales.

URUGUAY

Antecedentes

La vacunación de la población uruguaya es un programa de salud prioritario del Ministerio de Salud Pública (MSP), al que se destina gran parte del presupuesto público. Las vacunas que son parte del Programa Nacional de Vacunaciones (PNV) se administran en forma universal, gratuita y obligatoria a todos los individuos residentes del país a las edades correspondientes y recomendadas en el Certificado Esquema de Vacunación (CEV).

El PNV fue creado en el año 1982 por la ley 15272, que declaraba obligatoria la vacunación contra la tuberculosis (vacuna BCG), difteria, tos convulsa (pertussis), tétanos (vacuna DPT), poliomielitis (vacuna OPV), sarampión, rubéola y paperas (vacuna triple viral o SRP) (3). A las ocho vacunas iniciales del año 1982, se agregaron nuevas vacunas: en 1994 *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib); en 1999 Varicela y Hepatitis B (administrada en la vacuna pentavalente); y en 2008 Hepatitis A y vacuna conjugada antineumocócica 7 valente, que a partir de marzo de 2010 fue sustituida por una

vacuna conjugada 13 valente. En el año 2012 se rotó de vacuna OPV a vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) y se incorporó la vacuna triple bacteriana con componente acelular (dpTa) a los 12 años de edad en lugar de la vacuna doble bacteriana (dT). En el año 2013 se ofrece en forma no obligatoria la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) a las adolescentes a los 12 años. Anualmente se realizan dos campañas de vacunación, antiinfluenza y antineumocócica (vacuna antineumocócica 23 valente) para los grupos de individuos más susceptibles. De esta manera Uruguay administra actualmente 13 vacunas en su PNV para prevenir 16 infecciones.

Figura 1. Certificado Esquema de Vacunación vigente en Uruguay, 2013

VACUNAS	EDAD EN MESES							EDAD EN AÑOS		
	0	2	4	6	12	15	21	5	12	c/10
BCG	■									
DPT-HB-Hib		■	■	■		■				
VPI		■	■	■		■				
SRP					■			■		
VARICELA					■					
NEUMOCOCO		■	■		■					
HEPATITIS A						■	■			
DPT								■		
dpaT									■	
dT										■

Si bien las vacunas son productos muy seguros, al igual que para otros medicamentos, es importante vigilar la aparición de eventos adversos vinculados a su uso, sobre todo los graves o no esperados.

Establecer la relación causal con el uso de vacunas, su severidad, y la implementación de medidas preventivas o correctivas es fundamental para mantener la alta confianza de la población en el Programa Nacional de Vacunaciones (PNV), las altas coberturas vacunales (promedio de 95%) y los logros alcanzados en la prevención de enfermedades prevenibles por vacunas. Además, y dado que se promueve la notificación de ESAVI para todas las vacunas (no solo las incluidas en el PNV) se pretende aumentar la confiabilidad en el uso de vacunas en general.

Desarrollar un adecuado sistema de notificación y registro de eventos adversos por vacunas permite conocer más sobre este problema aun poco caracterizado en el país. Desde hace 3 años, Uruguay viene desarrollando un trabajo en conjunto entre la Unidad de Farmacovigilancia (dependiente del Departamento de Medicamentos de la División Evaluación Sanitaria) y la Unidad de Inmunizaciones (dependiente de la División Epidemiología) del MSP, basado en el análisis de las

notificaciones recibidas en forma espontánea o por vigilancia intensiva, y en la gestión del riesgo identificado.

Desarrollo de actividades

Las notificaciones de ESAVI son recibidas por teléfono, fax o por mail en la Unidad de Farmacovigilancia o de Inmunizaciones del MSP. La información aportada es estrictamente confidencial, manteniéndose la privacidad de los pacientes, profesionales sanitarios e instituciones así como toda la información clínica y médica personal.

La notificación de casos es fundamentalmente espontánea. Para aquellas situaciones que requieren definir una metodología de vigilancia particular, se planifica la elaboración de un plan de farmacovigilancia activa. Al momento actual, se está llevando a cabo una vigilancia intensiva para pacientes vacunadas contra VPH.

Los datos aportados se comparten, registran y evalúan en conjunto. Se realiza el seguimiento telefónico de todos los casos graves y si es necesario se solicita información adicional o copia de historia clínica, de modo de lograr una mejor evaluación del evento informado.

Las reuniones entre los integrantes de las dos Unidades se realizan en forma semanal de manera presencial a menos que se requiera programar reuniones extraordinarias y se mantiene comunicación permanente por otras vías no presenciales (teléfono, mail).

Desde el año 2012 se estableció un grupo de expertos que forma parte del Comité Nacional Asesor de Vacunaciones como grupo de consulta para los casos de ESAVI graves o de mayor complejidad analítica.

Flujo de información en la gestión de notificaciones

Una vez evaluado el caso informado, se realiza la clasificación por tipo del ESAVI, imputabilidad y gravedad. Para los casos graves y, en aquellos en los que corresponda, se realizan recomendaciones específicas. Las mismas se dirigen al usuario, al médico y/o al vacunador según corresponda. En el resto de los ESAVI se puede o no realizar una devolución al notificador dependiendo de cada caso.

En los casos de errores programáticos se mantiene una comunicación estrecha con los vacunadores y con la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, que es el organismo ejecutor de las políticas de vacunación del PNV.

Problemas identificados durante el desarrollo del programa

Uno de los problemas identificados, es la subnotificación de sospechas de ESAVI al Sistema, seguramente vinculado a la ausencia de una “cultura” de notificación entre los profesionales de la salud. Este hecho se puede relacionar al desconocimiento del sistema de notificación existente en el país del análisis y gestión de riesgos realizados a partir de las notificaciones recibidas, que permiten adoptar medidas regulatorias, realizar la comunicación de riesgo e implementar estrategias de prevención.

Asimismo, la imposibilidad de contar aún con un sistema de registro de datos compatible con los requerimientos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (UMC), dificulta la comunicación de información a nivel nacional.

Soluciones

Se han implementado algunas acciones para contribuir con el conocimiento y fortalecimiento de las actividades relacionadas con la farmacovigilancia de vacunas:

- Se realiza retroalimentación con los notificadores con el fin de informar evaluaciones realizadas y medidas adoptadas, en el caso que corresponda.
- Los informes anuales u otros datos de interés son publicados en la página web del MSP para una mayor difusión.
- La participación en Congresos y Jornadas dirigida a profesionales de la salud ha contribuido a mejorar el conocimiento y la comprensión de los ESAVI y estimular su notificación.
- Desde el año 2010 se realiza un curso virtual llamado *Infovacunas* (organizado por el MSP y auspiciado por la OPS) y se incluye un módulo completo destinado a la Vigilancia de los ESAVI. A este curso se accede sin ningún tipo de restricción a través de la página de internet del MSP y está dirigido a todo el personal de la salud, estudiantes, público en general, comunicadores y educadores.

Impacto de la experiencia en la salud pública

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública y por lo tanto es fundamental su vinculación y articulación con los Programas de Salud existentes en el país, para fortalecer así la capacidad de efectivizar las políticas públicas de salud.

Desarrollar un adecuado sistema de notificación y registro de eventos adversos por vacunas permite conocer más sobre este aspecto **muy poco frecuente** pero aun poco caracterizado en el país, e identificar problemas o necesidades específicas y plantear recomendaciones o posibles soluciones que hagan más seguro el uso de vacunas a nivel individual y/o colectivo.

La interacción de la Unidad de Farmacovigilancia con la de Inmunizaciones ha enriquecido el intercambio de conocimientos, perspectivas de análisis y propuesta de soluciones; se unificaron los criterios de evaluación de los ESAVI notificados, evitándose la duplicidad de información con una

base de datos compartida y única. Asimismo, se cuenta con un protocolo de actuación que se ha elaborado en conjunto. Se realizan informes anuales con el resumen de los ESAVI recibidos y su análisis, disponible en la página web del MSP.

Además de las recomendaciones individuales realizadas, se ha establecido una recomendación general para el caso de usuarios que hayan desarrollado un ESAVI por el componente pertussis contenido en las vacunas que son parte del PNV.

Logros

Se destacan algunos aspectos a los cuales se hace referencia en los respectivos informes elaborados en el transcurso de tres años de trabajo:

- En el informe correspondiente al año 2010, se recibieron 60 notificaciones de sospechas de ESAVI que se produjeron en 35 individuos. Once de los ESAVI, fueron catalogados como graves, y seis de los cuales ocurrieron en niños.
- Durante el año 2011, se recibieron 55 notificaciones de sospechas de ESAVI que se produjeron en 33 individuos. Diecinueve de los ESAVI fueron catalogados como graves, y 14 de los cuales ocurrieron en niños.
- En el año 2012, se recibieron 47 notificaciones de ESAVI que se produjeron en 34 individuos. Los ESAVI graves ocurrieron en 17 personas, la mayoría (n=16) menores de 18 años.

En los tres periodos analizados, las notificaciones procedieron de todos los departamentos del país y fueron realizadas mayoritariamente por médicos y vacunadores.

BRASIL

Antecedentes

La Ley No. 9.782 del 26 de enero de 1999 definió el Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria – SNVS, creó la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y estableció las responsabilidades de los Estados y Municipios para el control e inspección de los productos y servicios relacionados con la salud, estableciendo en su art. 7º, inciso XVIII, atribuir a la ANVISA la facultad de establecer, coordinar y supervisar los sistemas de vigilancia toxicológica y farmacológica, y en el art. 8º la función de reglamentar, controlar e inspeccionar los productos y servicios que impliquen riesgo para la salud pública.

Por lo tanto, el SNVS es un instrumento privilegiado del cual dispone el Sistema Único de Salud (SUS) para lograr su objetivo de prevención y promoción de la salud. El sistema incluye unidades en los tres niveles de gobierno – federal, estatal y municipal – con responsabilidades compartidas. En el nivel federal están la ANVISA y el Instituto Nacional de Control y Calidad en Salud (INCQS/Fiocruz). En el nivel estatal están el órgano de vigilancia sanitaria y el Laboratorio Central (Lacen) de cada una de las 27 unidades de la Federación. En el nivel municipal están los servicios de **VISA** de los 5567 municipios, muchos de los cuales todavía están en proceso de cambio.

En 2001, se creó el Centro Nacional de Control de Medicamentos, con sede en la Gerencia de Farmacovigilancia (GFARM) y, en ese mismo año, Brasil pasó a integrar el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica de la OMS.

La Ordenanza No. 1.660, del 22 de Julio de 2009, instituyó el Sistema de Notificación e Investigación en Vigilancia Sanitaria (VIGIPOS), en el marco del SNVS, como parte integrante del SUS y en el Art. 1° estableció el VIGIPOS para el monitoreo, análisis e investigación de los eventos adversos y quejas técnicas relacionadas con los servicios y productos bajo vigilancia sanitaria en la fase de pos-comercialización/pos-uso. En el artículo 8° dice que los órganos de vigilancia epidemiológica y sanitaria en los tres ámbitos de gestión del SUS deberán desarrollar acciones conjuntas destinadas a promover y proteger la salud de la población, ante la ocurrencia de eventos de relevancia epidemiológica, relacionados con los productos sometidos a vigilancia sanitaria.

Con el propósito de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos (entre ellos las vacunas e inmunobiológicos), en Brasil es importante destacar las actividades relacionadas con las áreas de **autorización de funcionamiento**, inspección y vigilancia más allá de las que se llevan a cabo en los puertos, aeropuertos y fronteras. Para iniciar cualquier actividad relacionada con la importación o fabricación de medicamentos, entre ellos los inmunobiológicos, las empresas deben contar con la debida autorización de funcionamiento de la ANVISA, además de la licencia sanitaria del estado en que se localiza. Ya sea que la inspección en el establecimiento fabricante sea realizada dentro del país o fuera de este, se efectúa con el objetivo de verificar el cumplimiento de las BPM, lo que asegura que los productos sean adecuados a los requisitos establecidos en su registro.

De acuerdo con la legislación brasilera, un producto biológico, de fabricación nacional o importado, solo se puede utilizar en el país después de la obtención del registro sanitario por parte de la Agencia. El registro sanitario de un producto es la demostración documentada de la seguridad, eficacia y calidad. Por lo tanto, antes de otorgar el registro sanitario se lleva a cabo la evaluación a fondo de un conjunto de documentos relacionados con los estudios clínicos, estudio de estabilidad, procesos y procedimientos de fabricación y control de calidad, modelo de inserción y rotulado, así como de la verificación del cumplimiento de las BPM. Estos registros pueden ser renovados cada

cinco años por interés del titular del registro de medicamento (DRM)¹, o cancelados en cualquier momento por evaluación de la autoridad regulatoria.

Por último, las actividades ejecutadas en puertos, aeropuertos y fronteras con relación a las cargas sometidas a vigilancia sanitaria, además de la verificación de **REGULARIDADE DO PRODUTO E EMPRESA**, tienen por objeto garantizar el almacenamiento y transporte de acuerdo con las especificaciones técnicas que requiere la carga para mantener su identidad y calidad. Esa actividad tiene un impacto especial en las vacunas que tienen restricciones de temperatura de conservación y que deben mantenerse a lo largo de toda la cadena de distribución.

Desarrollo de actividades

Con respecto a la vigilancia post-comercialización, se puede destacar el monitoreo activo, llevado a cabo a través de programas específicos desarrollados a nivel estatal o federal así como el seguimiento basado en la sistematización de datos de quejas técnicas recibidas por un sistema computarizado llamado NOTIVISA. Los datos recogidos buscan identificar desviaciones y tomar acciones correctivas y preventivas tales como la recolección, interdicción y suspensión de los productos o líneas de fabricación en caso de que se observen riesgos para la salud de la población.

Con el propósito de reglamentación, la ANVISA mediante la Resolución – RDC No. 4º del 10 de febrero de 2009, establece las normas de farmacovigilancia para los titulares de registro de medicamentos de uso humano, considerando la necesidad de promover la identificación temprana de los problemas relacionados con los medicamentos distribuidos o comercializados.

El Instituto Nacional de Control de Calidad en Salud (INCQS) es una unidad técnico-científica de la Fundación Oswaldo Cruz que actúa como el Laboratorio Nacional de Referencia para el control de calidad de productos y servicios vinculados a la Vigilancia Sanitaria. Desde 1983, todos los lotes de inmunobiológicos adquiridos por el **PNE** han sido analizados por el INCQS, antes de ser utilizados en la población. La evaluación de la calidad tiene como objeto verificar los requisitos de calidad de los inmunobiológicos que se definen en los compendios oficiales (Farmacopea brasileña y/o farmacopeas internacionales) y en las normas de producción y control de calidad publicadas en la serie de informes técnicos de la OMS. Esta evaluación es realizada a través del análisis documental y/o análisis de laboratorio.

Considerando la importancia de la integración de las vigilancias epidemiológica y sanitaria, en el marco del SUS, se editó la Ordenanza Conjunta No. 92 del 9/10/2008, que establece la creación del

¹Los titulares de registro de los medicamentos (DRM) cubren cualquier responsable de los medicamentos de uso humano regulados por la ANVISA.

mecanismo de articulación entre la ANVISA, por medio de la Gerencia de Farmacovigilancia/Nuvig, la Secretaría de Vigilancia en Salud, a través del PNI y el INCQS de la Fundación Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilancia de Vacunas y otros Inmunobiológicos del Sistema Único de Salud. Este mismo Decreto creó el Comité Interinstitucional de Farmacovigilancia de Vacunas y otros Inmunobiológicos - CIFA VI, cuyo objetivo es apoyar la gestión del PNI y la Gerencia de Farmacovigilancia/Nuvig de la ANVISA, con carácter consultivo sobre aspectos técnicos y científicos, con el objetivo, particularmente, de la Vigilancia Epidemiológica de Eventos Adversos Post-vacunación. La implementación de las actividades del CIFA VI depende fuertemente de la colaboración de todas las partes involucradas, y en especial de los profesionales de salud que actúan en los diferentes niveles del sistema de salud.

En 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó establecer la vigilancia de eventos adversos post-vacunación (VEAPV). El Brasil, a través del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNE), en 1992 inició la estructuración del Sistema Nacional de VEAPV; pero solo en 1998, con la publicación del Manual de Vigilancia Epidemiológica de los Eventos Adversos Post-vacunación, esta actividad pasó a ser sistemática en todo el país. A partir del año 2000, con la implementación del Sistema de Información de la Vigilancia de Eventos Adversos Pos-vacunación (SI-EAPV), se pudieron recoger y analizar las informaciones provenientes de los estados de forma más amplia y coherente. Reforzando la importancia de la VEAPV, el 15 de Julio de 2005, se publicó la Ordenanza GM/MS No. 33 (derogada por el Decreto u Ordenanza GM/MS No. 104, del 25 de enero de 2011), introduciendo los Eventos Adversos Post-vacunación como notificación obligatoria.

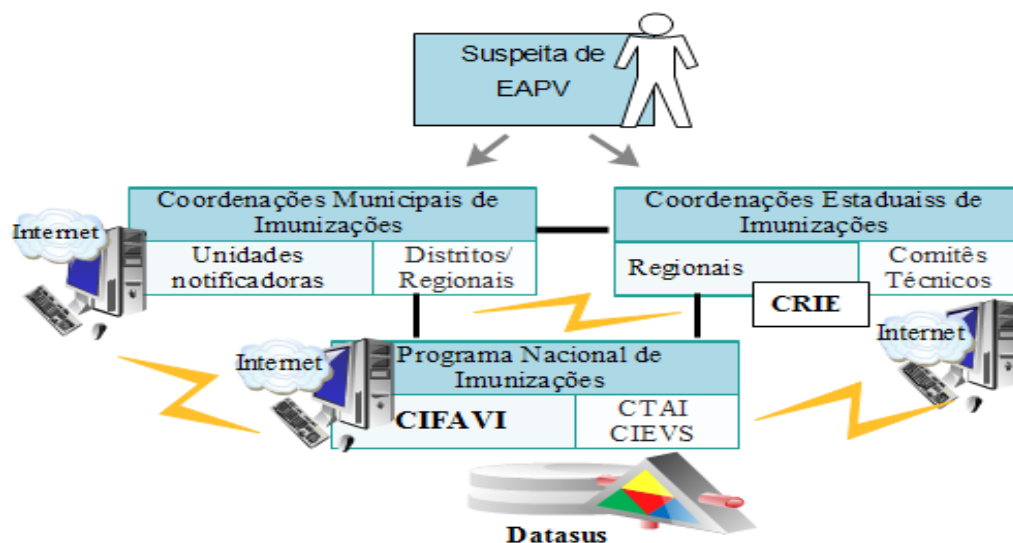
Como otros países mantienen sistemas de vigilancia similares al de la nación, era cada vez más necesario establecer protocolos y definiciones que uniformasen los eventos adversos, permitiendo la comparación de datos. Para satisfacer esta necesidad, un grupo de expertos en seguridad de vacunas se reunió y organizó el grupo Brighton Collaboration, que reúne especialistas y tiene como objetivo, entre otros, organizar las informaciones con respecto a los EAPV y establecer definiciones estandarizadas para los principales eventos relacionados con la inmunización. Actualmente el grupo cuenta con una participación de más de 3.100 expertos de 124 países y ya completaron el proceso de uniformidad de la definición de casos de 23 EAPV.

Flujo de información en la gestión de notificaciones

Luego de identificar un evento, se debe iniciar la notificación de inmediato a través del diligenciamiento y envío del formulario a la Vigilancia Epidemiológica o Coordinación de Inmunizaciones local o municipal, quienes remitirán a las Coordinaciones Regionales y éstas a las Coordinaciones Estatales. En lugares con acceso a internet, es posible realizar la notificación en línea en el sistema SIEAPV, por usuario y perfil de acceso.

Para propósitos de vigilancia epidemiológica, el tiempo máximo para iniciar la investigación es de 48 horas luego de la notificación. Los datos de la investigación inicial deben ser digitados en el sistema de información y actualizados siempre que se incorporen nuevas informaciones a la investigación.

Figura 2. Diagrama de flujo de notificación e investigación de eventos adversos en Brasil, 2013



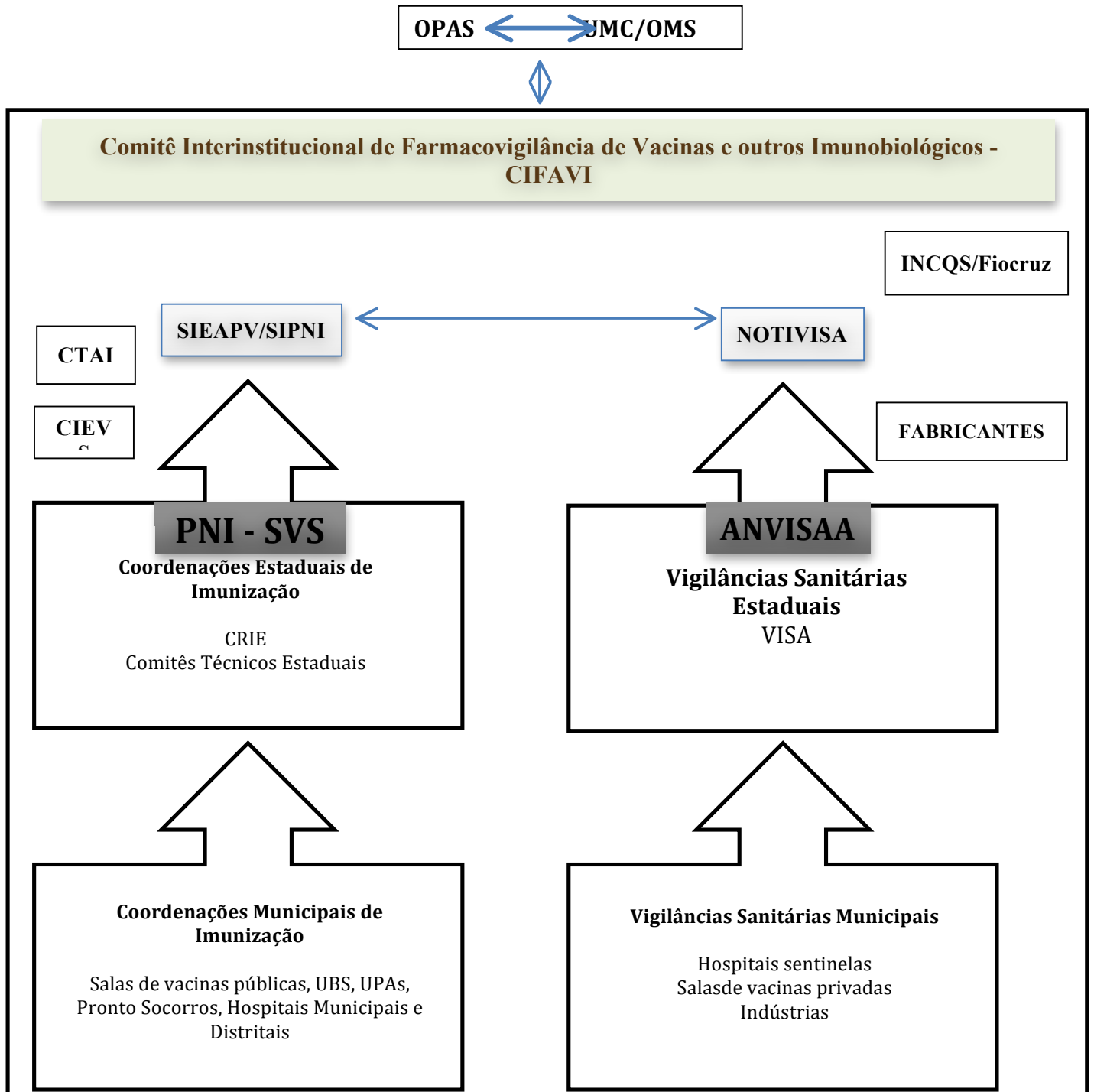
Todos los eventos adversos graves y/o inusuales deben ser notificados inmediatamente al nivel jerárquico superior, con la finalidad de alertar la vigilancia y obtener orientaciones sobre la investigación (flujo de información inmediato dentro de las primeras 24 horas).

El PNI, una vez más en colaboración con el Datusus desarrolló el Sistema de Información del Programa Nacional de Inmunizaciones (SIPNI), compuesto por módulos que consolidan en un único banco de datos la entrada de información por individuo y su procedencia, “aprazamento” de vacunación, estrategias de vacunación (rutina, intensificación, bloqueo, campaña, especial); grupos específicos de población (cimarrones, privados de libertad, indígenas, colonos, población general); movilidad de los individuos, adherencia y evasión al programa, oportunidad perdida para la vacunación; manejo de inmunobiológicos (laboratorio fabricante/proveedor de inmunobiológicos; lotes disponibles y utilizados, uso de inmunobiológicos, incluidas las pérdidas físicas y técnicas).

La vigilancia de EAPV, sobretudo antes de la introducción de nuevas vacunas, debe ser dinámica y en tiempo real, por lo que un módulo del SIPNI web está siendo desarrollado en línea (SIEAPVN) para uso en las tres esferas de gobierno, permitiendo el monitoreo en línea desde la notificación, investigación hasta la conclusión/terminación por el nivel central.

En lo que se refiere a los eventos adversos ocurridos en clínicas de vacunación privadas, los niveles municipales y estatales deben realizar la notificación en NOTIVISA y proceder a la investigación de los eventos graves, según se indica, junto con la vigilancia epidemiológica.

Figura 3. Sistema Nacional de Vigilancia de Eventos Adversos Post-Vacunación en Brasil, 2013



ⁱ World Health Organization (WHO), The importance of pharmacovigilance – Safety monitoring of medicinal products, Geneva, WHO, 2002. Disponible en línea:

<http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>

- ii Council for International Organizations of Medical Sciences/World Health Organization (CIOMS/WHO) Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Vaccine Pharmacovigilance Definition. Available at: www.cioms.ch (Accessed 10 February 2010).
- iii World Health Organization (WHO), Safety of Medicines in PHP
- iv CIOMS/WHO, 2012
- v World Health Organization (WHO) website, Areas of work, Medicines, Projects. Disponible en línea:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/projects/en/index.html#
- vi Manual Técnico de Eventos temporalmente Asociados a la Vacunas, México. Completar Ref.
- vii Norma Técnica de Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad (TARGA), Perú. Completar Ref.
- viii Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual VIH/SIDA (ESN-PCITSVIH/SIDA), Perú, Completar Ref.