



En este volumen:

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE EL SALVADOR

Pag 2-3

ESTADISTICAS DEL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Pag 4-8

VIGILANCIA DE LOS ESAVI Y ERRORES PROGRAMATICOS

Pag 9-11

NOTICIAS DEL CNFV

Pag 12

CAPSULA INFORMATIVA

Pag 13-15

NOTIFIQUE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y VACUNAS AL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.

Dirección: Boulevard Merliot y Av. Jayaque. Edificio DNM, Urb. Jardines del Volcán. Santa Tecla. La Libertad, El Salvador.

E-mail:
farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv

Teléfono: 2522- 5056

Ver más en <http://cnfv.salud.sv>

Grupo editorial:

MD, Silvia Elena Larin
MD, Miguel Ernesto Elas
Lic, Francisco Cortez

Revision:

MD, Claudia Fuentes

¿Te hizo daño un medicamento ó vacuna?

Si cuando tomas un medicamento o te ponen una **vacuna** a ti o a un familiar o amigo y presentas picazón, ronchas, dolor de estómago, de cabeza o cualquier otro síntoma puede tratarse de una **reacción adversa**, infórmale al médico del establecimiento de salud más cercano para que notifique al **Centro Nacional de Farmacovigilancia**.

Si no puedes avisar directamente a un médico llama directamente al Centro Nacional de Farmacovigilancia:
☎ 2522-5056

O escríbenos al correo:
cnfv.elsalvador@gmail.com

Así contribuyes a velar por la seguridad de los medicamentos.

¡Tu información es muy valiosa Y CONFIDENCIAL!



Sistema de Farmacovigilancia de El Salvador

La farmacovigilancia es una disciplina de reciente consolidación, con una interesante variación de los conceptos y definiciones, derivada de la experiencia acumulada, la evolución e intensificación de la investigación clínica y sin duda, de los intereses de los actores involucrados.

En este número, damos a conocer algunos de los resultados estadísticos de los reportes de casos individuales validados durante el proceso de recepción, ingreso y evaluación de notificaciones de sospechas de RAM, ESAVI y PRM, reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) durante el periodo de enero a diciembre del 2018.

Ya casi a un año de haber implementado nuestro propio sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos y vacunas; así como a otros problemas relacionados a la eficacia y calidad de los medicamentos, se cuentan con resultados satisfactorios, entre ellos:

- Aumento en el número de notificaciones validas: de 553 en 2017 a 810 en 2018.
- Mayor número de unidades efectoras: de 99 en 2017 a 238 en 2018.
- Mayor aporte de notificaciones por todos los prestadores de salud y la industria farmacéutica.
- Notificación por parte de la industria farmacéutica nacional: 22 notificaciones de 8 laboratorios.
- Se recibieron notificaciones de los 14 departamentos del país.
- Se redujo el número de notificaciones desestimadas 69 en 2018 contra 247 reportadas en 2017, es decir se mejora la calidad de la información.

- Se incrementó el reporte de ESAVI y Errores programáticos, siendo 2018 nuestra línea basal de medición, el personal de salud ha tomado conciencia de la importancia de estos reportes y se rompen paradigmas que obstaculizaban esta vigilancia.
- A través de las notificaciones se resolvieron casos que conllevo a medidas regulatorias, como por ejemplo retiro de jeringa prellenada de medicamento por defecto de aguja, retiro del comercio nacional de Fenitoina y Levotiroxina por fallas terapéuticas, mejoramiento en vacunación segura en establecimientos públicos por ESAVI serio de vacuna Neumococo, entre otros.
- Se mejoró la comunicación entre los notificadores y técnicos del centro, para complementar información, ayudando de esta manera a la resolución de los casos y a la calidad del dato.
- Difusión del funcionamiento del Centro de farmacovigilancia a todos los sectores de prestación de salud y a la industria farmacéutica nacional y extranjera.

El objetivo más importante de la Farmacovigilancia es identificar eventos adversos de los medicamentos y vacunas. La observación clínica y la notificación de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar “alertas” o hipótesis de causalidad o “señales especiales. El principal propósito de la notificación es aprender de la experiencia.

La notificación por sí misma no mejora la seguridad; es la respuesta a las notificaciones la que conduce a cambios.

El CNFV está en permanente desarrollo, lo que ha permitido llevar a cabo la estandarización de los procesos, capacitaciones y actividades de difusión del mismo, logrando iniciar con la instauración de la cultura de farmacovigilancia, crear conciencia de la importancia



de reportar, sistematizar la sospecha de RAM, ESAVI y PRM en todos los niveles y potenciar las denuncias por fallas de calidad de los medicamentos.



¿QUIENES PUEDEN NOTIFICAR?

Todos los profesionales de la salud, del sector público y privado.

Los directores de los centros asistenciales.

Los encargados de farmacias de centros asistenciales y de farmacias privadas.

Los titulares del registro sanitario de los medicamentos.

Los referentes de farmacovigilancia de la industria farmacéutica nacional e internacional.

El sistema también puede ser utilizado por los pacientes quienes participaran activamente en la generación de conocimiento sobre el perfil de seguridad de los medicamentos como notificadores de eventos adversos y complemento importante de las notificaciones de los clínicos. Es deseable que las notificaciones de pacientes sean identificadas diferencialmente siguiendo los principios de confidencialidad

¿QUÉ SE DEBE NOTIFICAR AL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA?

Se debe notificar las sospechas de RAM, ESAVI y PRM que involucren a todos los medicamentos, incluyendo vacunas, productos biológicos y biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos, homeopáticos y gases medicinales.

Se deberá notificar toda sospecha de RAM de la que se tenga conocimiento, dando prioridad a las serias o inesperadas y a todas aquellos medicamentos y vacunas de reciente comercialización en el país.

También se puede notificar:

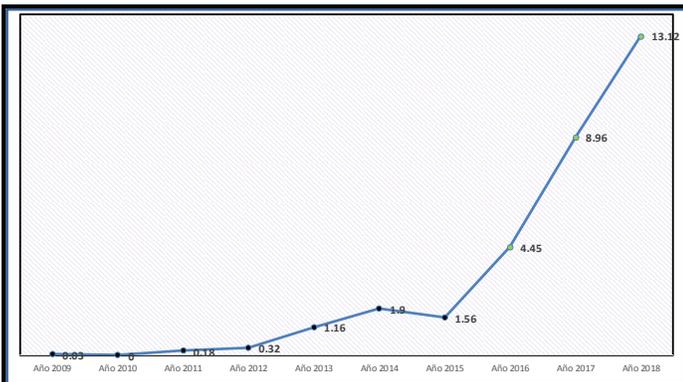
- Los reportes relacionados con el mal uso y errores de medicación, si están asociados con sospechas de reacciones adversas.
- Las situaciones de abuso o dependencia, cuando corresponda a un efecto no conocido previamente o cumpla alguno de los criterios para ser calificado "serio".
- La falta de eficacia de los siguientes grupos de medicamentos:
 - Grupos farmacológicos expuestos al desarrollo potencial de resistencia: antituberculosos, antirretrovirales, antibióticos.
 - Medicamentos cuya falta de eficacia represente un alto riesgo de daño para el paciente (quimioterápicos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, anestésicos).
 - Medicamentos de especial preocupación para la población, ya sea por su uso masivo o porque lo usan poblaciones vulnerables (vacunas, anticonceptivos, tratamientos hormonales).
 - Medicamentos biotecnológicos
 - Otros que determine la agencia reguladora o en CNFV.
 - Casos de intoxicación aguda o crónica.

La notificación al CNFV, puede ser por diferentes vías: digitación directa al sistema en línea, por correo electrónico, por teléfono o fax o personalmente en forma escrita en el formulario de notificación que la puede obtener en el sitio web del CNFV.

Le invitamos a utilizar nuestra hoja de notificación utilizando la siguiente dirección electrónica: <http://cnfv.salud.sv/hoja-ram-esavi-electronica-en-linea>, además comenzaremos el proceso para la creación de la versión 2 de nuestro sistema por lo que su opinión es de mucha importancia, sus comentarios los puede hacer llevar a través de la siguiente dirección electrónica: farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv

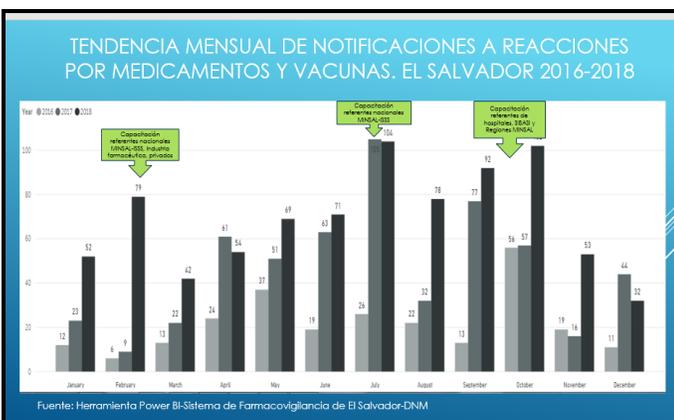
ESTADISTICAS DEL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA, AÑO 2018

La tasa de notificación anual de RAM en El Salvador por 100 mil habitantes, ha ido incrementándose año con año, desde el 2009 con una tasa de 0.03 x 100, 000 mil hab a 13.12 x 100,000 hab para el año 2018.



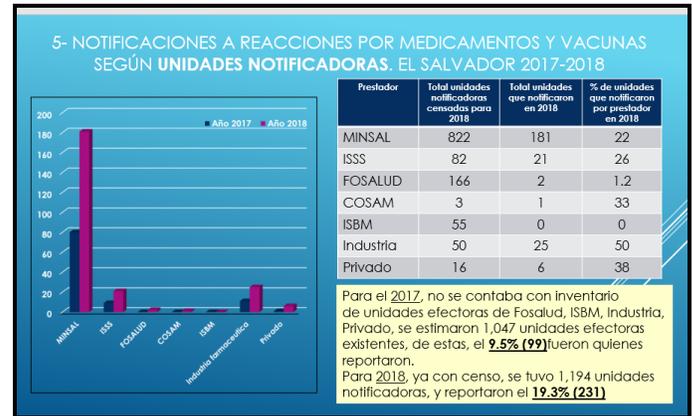
Fuente: Hojas RAM, 2009 a 2015, Base de Vigiflow, 2016-2017, base de sistema de información 2018 y población DIGESTYC, de censo 2007.

Al comparar mensualmente, podemos observar que para el 2018 se tiene una tendencia al aumento más acentuada en febrero, julio y octubre que son los meses de capacitación con referentes de farmacovigilancia.



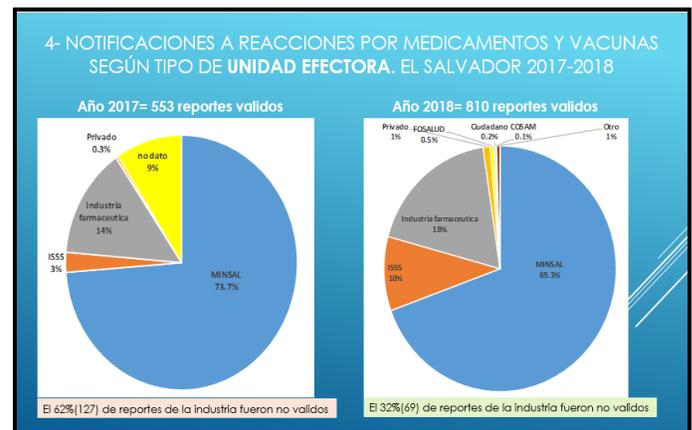
Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

De 1,194 unidades efectoras que están registradas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en todo el 2018 notificaron 238 establecimientos que representa el 19.3%, en el 2017 reportaron 99 que es un 9.5%



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Según el tipo de prestador, para el año 2018, el sector público es el que aporta el mayor porcentaje de notificaciones con el 80%; (Ministerio de Salud: 390 casos por Unidades Comunitarias de primer nivel de atención y 172 casos por hospitales nacionales, ISSS con 79 notificaciones, FOSALUD con 4 casos y COSAM con un 1 caso); un 18% (149 casos) por la industria farmacéutica; un 1% (8 caso) por sector privado y un 0.2% por el ciudadano.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018



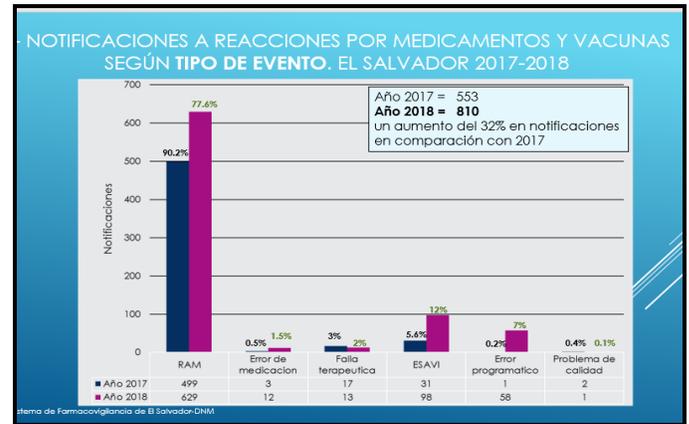
A nivel país se recibieron 879 notificaciones de las cuales el 92% son válidas, es decir cuentan con los datos necesarios para ser analizadas. En el 2017 el porcentaje de notificaciones validas fue de 74%, siendo un indicador mejorado en este año.

medicamentos el 3.5%. En total se tuvo un incremento en el reporte del 32%, en comparación con el año 2017.



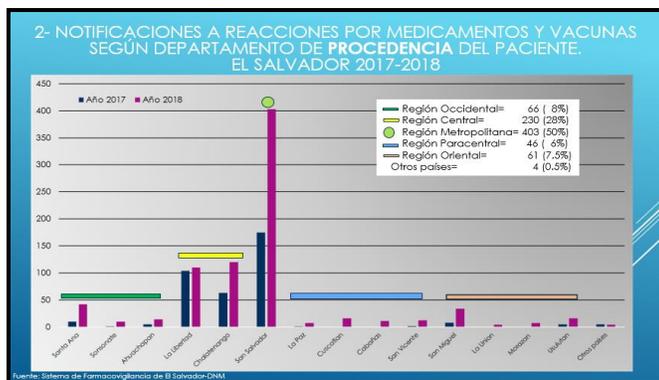
Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Para el periodo evaluado, se cuenta con reportes del 100% de los departamentos del país (en 2017 se tuvo el 71% de departamentos que notificaron); los departamentos de donde proceden el mayor número de casos fueron: San Salvador con el 50% (403 casos), Chalatenango con un 15% (120 casos), La Libertad con un 14% cada uno (110 casos). Las regiones con menor aporte a la notificación es la Oriental y la Paracentral con el 7.5% y 6% respectivamente.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

El departamento de San Salvador es el que reporto mayor número de RAM, los ESAVI por los departamentos de San Salvador, La Libertad y Santa Ana y los errores programáticos con el mayor número en San Salvador y La Libertad.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Departamento	RAM	ESAVI	Falta terapéutica	Error de medicación	Error programático	Total notificaciones
Santa Ana	25	13	0	0	4	42
Sonsonate	8	1	0	0	1	10
Ahuachapán	5	1	4	0	4	14
La Libertad	75	13	2	3	17	110
Chalatenango	112	6	0	0	2	120
San Salvador	324	43	6	9	21	403
La Paz	6	1	0	0	0	7
Cuscatlán	12	3	0	0	1	16
Cabañas	10	1	0	0	0	11
San Vicente	4	3	0	0	5	12
San Miguel	24	8	0	0	2	34
La Unión	2	2	0	0	0	4
Morazán	5	1	0	0	1	7
Usulután	13	2	1	0	0	16
Otros países	4	0	0	0	0	4 (3 Honduras y 1 México)

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

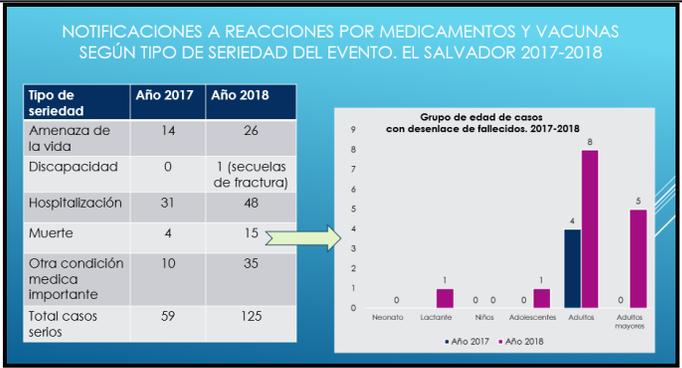
En el 54% de los casos fueron notificados por médicos consultantes, en un 33% por referentes de farmacovigilancia, un 5.5% por farmacéuticos y un 7% por otro profesional de salud.

En cuanto al tipo de evento reportado, para el 2018 todos sobrepasaron el numero de reportes del año anterior, siendo las RAM mayormente reportadas con el 77%, seguido de los ESAVI con el 12%, los errores programaticos con el 7% y problemas relacionados con



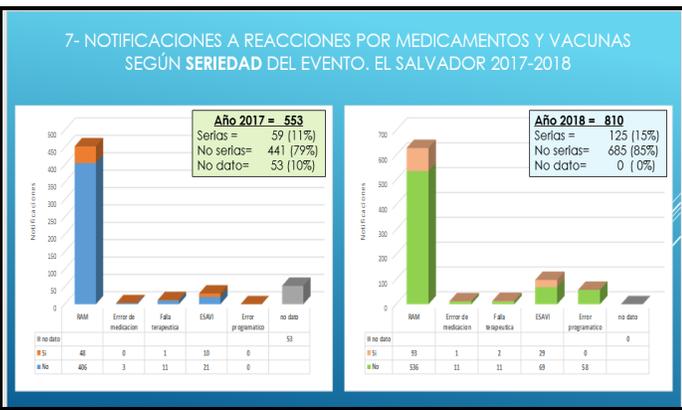
Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

En el 85% (685 casos) de las notificaciones fueron casos no serios y el 15% fueron casos serios (125 casos), se aumentó el número de casos serios de 59 en el año 2017 a 125 en el año 2018.



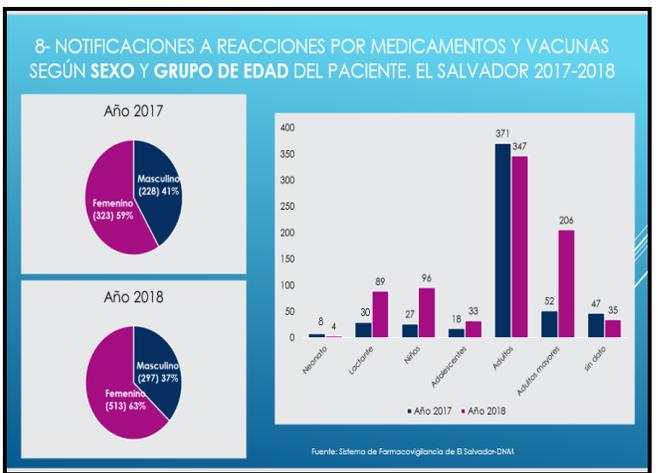
Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

En la distribución por sexo, para ambos años, se encontró que la mayor notificación de RAM es en el sexo femenino con un 59% en el 2017 y un 63 en el año 2018; con los grupos de edad sigue siendo los adultos el mayor número de reportes recibidos seguido por los adultos mayores; en el 2018 los grupos de lactantes y niños se ven con cifras elevadas que en 2017 por los casos de ESAVI y errores programáticos, no se puede aseverar que hay aumento sino que la vigilancia y la notificación de estos casos se mejoró grandemente.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

En la clasificación de la seriedad de los casos, tenemos que 12% de ellos fallecieron, el 37% necesito hospitalización, un 27% tuvo una condición médica importante, un 20% la reacción amenazo la vida y solo 1% tuvo una discapacidad por fractura que tuvo como secuela.

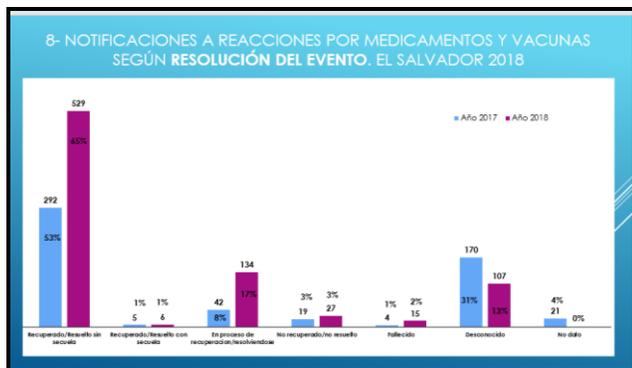


Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Para el año 2018, el 65% (292 casos) la reacción se resolvió por completo, en un 17% (134 casos) recuperándose o resolviendo la reacción, en el 13% el notificador desconocía el desenlace de la reacción, en el 3% (27 casos) no resolvieron la reacción y en el 2% (15 personas) el desenlace fue fatal y en el 1% (6 casos) el



paciente se recuperó, pero con secuelas que fueron: falla hepática, lesiones en piel, alergia, tos persistente y epigastralgia.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Según el Código Sistema/Órgano (SOC), en el año 2018 los trastornos de la piel fue el porcentaje mayor de reportes con un 28%, seguido de Trastornos respiratorios con el 21%, trastornos del sistema nervioso con el 13%.

Año 2017			Año 2018		
SOC	Casos	%	SOC	Casos	%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	155	28.0	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	223	27.5
Trastornos del sistema nervioso	116	21.0	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	170	21.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	62	11.2	Trastornos del sistema nervioso	105	13.0
Trastornos gastrointestinales	50	9.0	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	105	13.0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	35	6.3	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	72	8.9
Trastornos del sistema inmunológico	27	4.9	Trastornos gastrointestinales	58	7.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	22	4.0	Trastornos del sistema inmunológico	29	3.6
Trastornos psiquiátricos	18	3.3	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	27	3.3
Trastornos metabólicos y de nutrición	14	2.5	Infecciones e infestaciones	26	3.2
Infecciones e infestaciones	12	2.2	Exploraciones complementarias	18	2.2

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Los fármacos implicados con mayor frecuencia en las RAM/ESAVI/PRM fueron para el 2018: Enalapril maleato, con 163 casos, vacuna Pentavalente con 39 casos, Antituberculosos combinado de 4 drogas 36 casos al igual que Trimetoprim.

Se puede observar cómo ha modificado la incidencia de medicamentos en ambos años, esto se debe en cierta medida a que en el año 2017 el hospital Nacional Psiquiátrico fue uno de las unidades notificadoras con mayor número de reportes y eran de medicamentos para

trastornos psiquiátricos; en cambio en 2018 ya se sumaron otros hospitales, mas establecimientos de primer nivel de atención y la industria, por lo que se presenta una variedad de grupo de medicamentos como antibióticos, vacunas, antituberculosos, anticuerpos monoclonales entre los más relevantes.

Año 2017			Año 2018		
Medicamento	Casos	%	Medicamento	Casos	%
Enalapril	114	20.6	Enalapril	163	20.1
Haloperidol	56	10.1	Vacuna pentavalente	39	4.8
Trimetoprim sulfametoxazol	42	7.6	Antituberculoso combinado 4 drogas (isoniazida, Etambutol, Rifampicina y Pirazinamida)	36	4.4
Clorpromazina	37	6.7	Trimetoprim sulfametoxazol	36	4.4
Amoxicilina	27	4.9	Haloperidol	32	4.0
Carbamazepina	25	4.5	Amoxicilina	30	3.7
Besilato de Amlodipina	19	3.4	Besilato de Amlodipina	24	3.0
Interferon beta 1b	11	2.0	Adalimumab	23	2.8
Clarithromicina	10	1.8	Vacuna neumococo	20	2.5
Adalimumab	6	1.1	Ciprofloxacina	20	2.5

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Los datos expuestos permiten concluir lo siguiente:

Que la farmacovigilancia en El Salvador, ya cuenta con base firme para continuar con una vigilancia de la seguridad de los medicamentos y las vacunas, gracias al empoderamiento, la colaboración y la responsabilidad de los profesionales que aportan a la notificación de las reacciones y eventos adversos. Aunque se ha mejorado sustancialmente, el aporte de la industria farmacéutica nacional e internacional debe ir creciendo hasta lograr datos representativos.

Para 2019, será un reto la socialización a la ciudadanía y al prestador privado, que en el país se desarrolla la farmacovigilancia y que se cuenta con un sistema de notificación accesible.

Agradecemos la colaboración de todos los profesionales que han participado con sus notificaciones, y les instamos a seguir haciéndolo y sumar, si es posible, nuevos integrantes a esta red, especialmente de los sectores que se han visto menos representados en estas estadísticas.



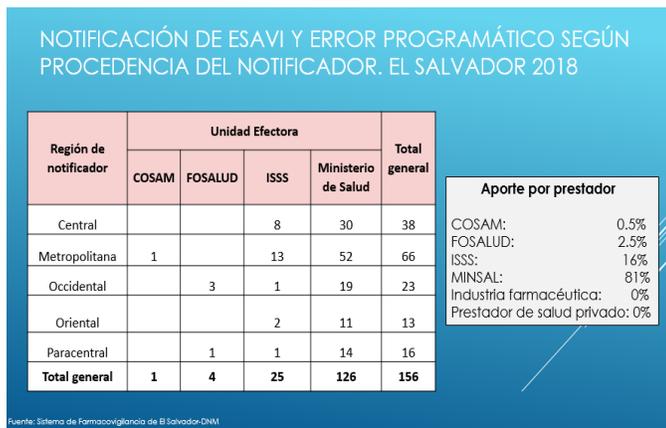
VIGILANCIA DE LOS EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A VACUNAS E INMUNIZACIONES

Durante el año 2018 el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió 98 notificaciones por ESAVI y 58 casos de error programático, siendo un significativo aumento de la notificación de estos eventos en casi 5 veces más en relación al 2017.



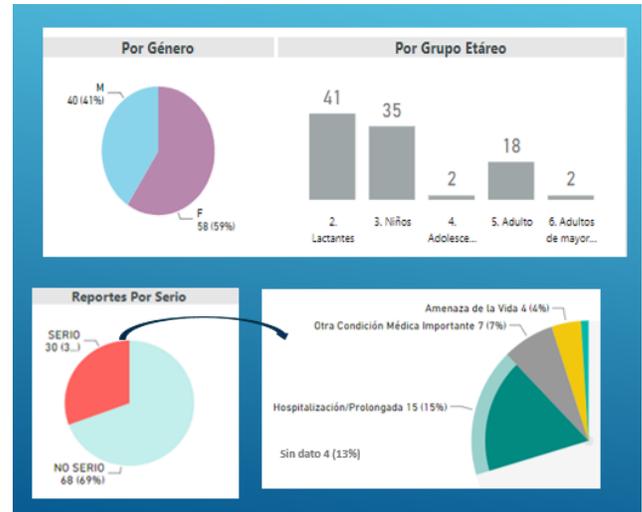
Fuente: Programa Nacional de Vacunas y Base de Sistema de información, CNFV 2018

Los casos procedían de establecimientos del MINSAL en un 81%, del ISSS en un 16%, FOSALUD un 2.5% y un 0.5% por COSAM, la industria farmacéutica y los prestadores privados no realizaron ningún reporte por eventos generados por vacuna, aspecto que se deberá mejorar para el año 2019.



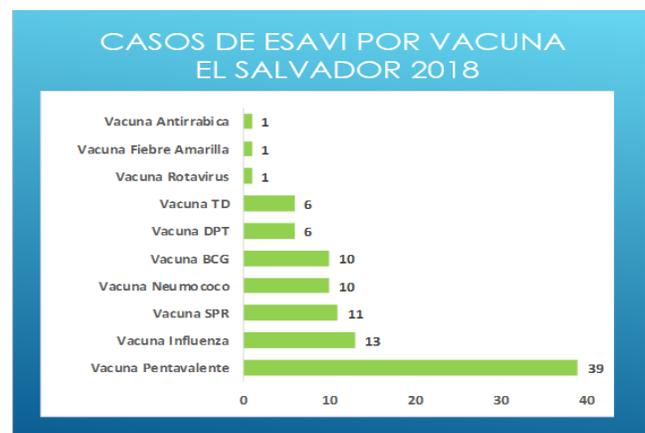
Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Los casos de ESAVI desagregados por sexo: femenino el 59% y masculino el 41%; el grupo de los lactantes y los niños de 1 a 4 fueron los que más casos presentaron con un 42% y 36% respectivamente. El 31% de los casos se clasificaron como serios, se contabilizó una muerte de menor de 1 año coincidente con la aplicación de vacuna Pentavalente.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

La vacuna con más reportes de ESAVI fue la Pentavalente con el 40%, seguida de la Influenza con un 13%, SPR con un 11%, el neumococo y BCG con 1%; DPT y Td con un 6%, Rotavirus, Fiebre amarilla y antirrábica con un 1% respectivamente.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

En cuanto a los eventos adversos, las convulsiones fueron el evento más reportado en un 23% (es necesario aclarar que los diagnósticos clínicos finales específicamente de convulsiones solo fueron 15, los otros 7 casos correspondieron a diagnósticos de otras patologías que fueron las causantes de fiebre y esta última desencadenó la convulsión no relacionándose con la vacuna); la fiebre en el 18%, Absceso en la zona de aplicación en el 16%, Rash en el 14%, según se describe en el siguiente gráfico:



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

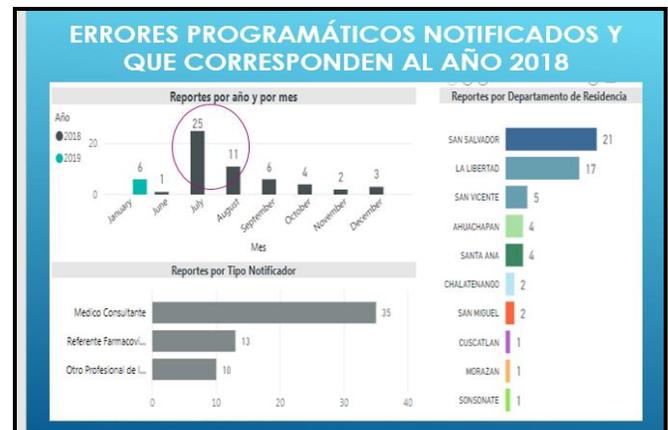
Los resultados de la evaluación de la causalidad de los 98 ESAVI fueron: en un 77% (75 casos) evento relacionado con la vacuna, un 12% (12 casos) como Evento coincidente con la vacuna, 9% (9 casos) error programático y 1% evento no clasificado ya que por falta de información el caso se desestimó y 1% (1 caso) que aún no se ha dado clasificación final ya que será evaluado con el Programa Nacional de Vacunas y con el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (CAPI).

En cuanto a la experiencia de los eventos descrita en el prospecto del fabricante y en las estadísticas mundiales, de los 96 eventos evaluados, el 90% fueron reacciones conocidas o descritas por el fabricante y el 10% fueron reacciones no conocidas: 1 caso por disnea con vacuna BCG, 2 caso por vacuna Influenza: convulsión afebril y movimientos involuntarios.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Para los errores programáticos, el periodo del año que mayores reportes se tuvieron fue Julio-Agosto, que coincidieron a dos situaciones especiales que se tuvieron en el país, la introducción de la Vacuna Neumococo 10 valente al esquema Nacional de Vacunación y la aplicación de más dosis de vacunas por la campaña Nacional de vacunación que anualmente se implementa, estas dos acciones a nivel mundial conllevan a mayor probabilidad de errores al aplicar vacunas. Al igual que los ESAVI, los departamentos que mayormente reportaron fueron San Salvador y La Libertad, y fue el médico consultante que reportó el 60% de los casos.



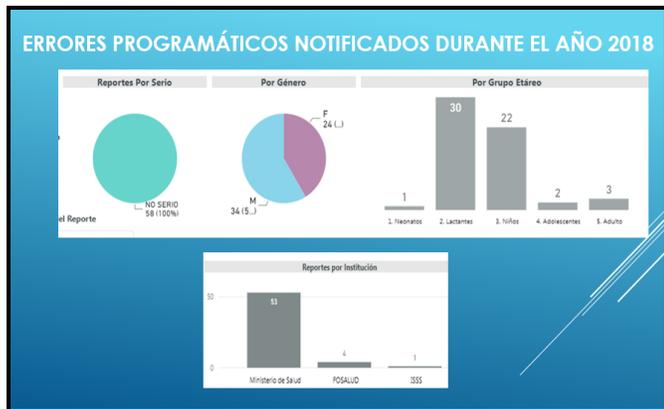
Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

En cuanto al sexo y grupo de edad de los casos reportados fueron: el sexo masculino con el 59% y el



grupo más afectado fue el de los lactantes con un 52% seguido de los niños de 1 a 4 años con un 38%.

El MINSAL fue el que más casos reporto en un 91% (53 casos). Todos los casos fueron clasificados como no serios y ninguno presento algún evento adverso posteriormente al error programático; los establecimientos responsables de dichos errores deberán dar seguimiento a estos casos.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

Las Causas identificadas y alternativas de mejora relacionados a los errores programáticos:

- 1- **Problemas con la técnica de aplicación:** falta de monitoreo del recurso en el servicio, se requiere fortalecer la capacitación.
- 2- **Confundir las vacunas:** transmisión del mensaje o de recepción del mensaje durante la formación del recurso no fue clara, la capacitación personalizada o capacitación teoría/practica podría ayudar a reducir este error.
- 3- **Aplicación por vía incorrecta:** por confundir las vacunas debido a su parecida presentación lo que amerita tener más cuidado en el orden e identificación de las vacunas, así como capacitar en las formas de la presentación comercial de la vacuna.
- 4- **Aplicación más o menos dosis o revacunación:** por falta de sistematización del proceso de vacunación, exceso de confianza o distracción.

5- **Solo aplicar diluyente de la vacuna y no la vacuna:** falta de orden e identificación de las vacunas o por distracción.

6- **Aplicar vacuna vencida:** por falta de orden, identificación, sistematización de los procedimientos y exceso de confianza en las transferencias de vacunas.

Se sugiere que para la mejora continua de todos estos procesos es necesario fortalecer el componente de formación académica, capacitación o actualización del recurso de la Norma técnica de Vacunas e Inmunizaciones, monitoreo y supervisión del programa de vacunas e inmunizaciones tanto interna como externa.



Todas las notificaciones de ESAVI requieren de información complementaria que contribuye a realizar un adecuado análisis sobre la relación del ESAVI y la vacuna; entre los datos necesarios, mencionamos:

- Esquema completo de la vacunación, según la edad (los niños reciben más de una vacuna simultáneamente), para evitar el factor de confusión sobre la vacuna causante de la reacción.
- Datos de la/as vacuna/as aplicadas con dosis, sitio anatómico de aplicación, fabricante y lote.
- Datos de establecimiento de aplicación de la vacuna, cadena de frio de la vacuna y técnica de aplicación de la vacuna para descartar errores programáticos.
- Enfermedades y medicamentos concomitantes.

La notificación en los casos serios debe ser antes de las 72 horas de detectado el caso y el notificador debe anexar el informe clínico y posteriormente el informe de seguimiento; en los casos no serios se puede notificar hasta 30 días posterior a la detección.



Talleres de utilización del sistema de reporte de notificación en línea con profesionales del Ministerio de Salud de hospitales, SIBASI y Regiones de Salud.



En el segundo semestre, la coordinación del CNFV realizó 5 jornadas con personal médico, enfermería, químicos farmacéuticos de las regiones de salud del MINSAL, con el objetivo de dar a conocer el desempeño y el aporte que cada región brinda a la farmacovigilancia en el país, además se realizaron prácticas sobre el uso del sistema de información con el personal técnico responsable de las notificaciones en cada hospital y SIBASI del país.

Al finalizar se comprometieron a replicar los talleres con los niveles locales bajo la responsabilidad de cada referente de farmacovigilancia y de esa manera incrementar la vigilancia de las reacciones adversas de los medicamentos y las vacunas.

Supervisión a unidades efectoras que integran el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

La Unidad de Fiscalización e Inspecciones de la DNM, en coordinación con el CNFV continuo con el monitoreo a los laboratorios nacionales con el objetivo de verificar el proceso de implementación de la Farmacovigilancia. El instrumento utilizado verifica aspectos de organización, procedimientos, base de datos, promoción y educación, así como la revisión de PGR, IPS y Planes de minimización de riesgo (estos últimos aplica para la industria farmacéutica).

Talleres de evaluación de coberturas de vacunas y vigilancia de ESAVI y Errores Programáticos con profesionales de salud del sector público del país.



Durante el 2018 se realizaron dos evaluaciones de manera conjunta entre el PVI y el CNFV: una en el periodo de febrero-marzo (cierre del 2017) y una en el mes de agosto (primer semestre del 2018), durante las cuales se socializan los resultados del CNFV, se discuten los hallazgos de las investigaciones de los casos presentados, se analizan los errores programáticos y se evalúan el desempeño general de la farmacovigilancia de los ESAVI en cada una de las instancias del sector salud, con énfasis en los diferentes niveles del MINSAL e ISSS que corresponden a las regiones y SIBASI. Así también como el apego a los marcos normativos del CNFV y del PVI, retomando las lecciones aprendidas para la mejorar continua de la vigilancia. El año 2018 será tomado como línea basal para esta vigilancia ya que se cuentan con datos representativos de todo el país y de todos los prestadores público que aplican vacunas.

Entre los compromisos y acciones más relevantes podemos destacar:

- Envío de nota a la Unidad Nacional de Enfermería del MINSAL, responsable de coordinar con las instituciones formadoras de enfermeras a nivel nacional para fortalecer el componente de vacunas, vacunación segura y ESAVI en el pensum académico de los futuros profesionales.
- Cumplimiento de normativa de vacunación segura: orden del área de vacunación, identificación de vacunas, conocimiento de cadena de frío para evitar los errores programáticos.
- Sistematización del proceso de vacunación,
- Fortalecimiento del monitoreo y supervisión a niveles locales y regionales.



Cápsula Informativa

Retos en la farmacovigilancia del siglo XXI, camino del 2030 (<http://www.revistadelaofil.org>)

Actualmente, la farmacovigilancia (FV) es una herramienta imprescindible en la farmacoterapia. Está orientada a optimizar el uso de los medicamentos, minimizando o evitando los efectos adversos. Después de más de 50 años, desde sus inicios de implantación paulatina, los cambios que está teniendo durante este siglo XXI seguirán modificando sus parámetros como actividad de salud pública. Sus cuatro pilares básicos deberán adaptarse a estos cambios, tanto en los aspectos **metodológicos y científicos**, con los avances terapéuticos y científicos de identificación de “señales”. Como en los relativos a **regulación y normativas** que faciliten el intercambio transparente de información entre las autoridades y los laboratorios titulares. Así como los **recursos**, tanto humanos como tecnológicos, de la mano del empoderamiento de los ciudadanos. Y todo ello en un mundo global, cada día más interconectado, que exige **colaboración** en todas las direcciones, dentro de cada país, y entre países para fortalecer y agilizar las medidas regulatorias. Todo ello con la infraestructura necesaria basada en las nuevas tecnologías de la información y el internet.

La FV es un conjunto de actividades que debe utilizar el **método científico**, basado en lo empírico y en la medición, y sujeto a los principios específicos de las pruebas de razonamiento. Así, la farmacoepidemiología aplica la epidemiología al estudio de los usos y de los efectos del uso de los medicamentos. Son métodos complementarios, nunca suplementarios ni antagónicos, por más que la farmacoepidemiología nos ofrezca resultados más precisos que los métodos de evaluación de causalidad en FV. Cada día se van ofreciendo nuevos **métodos y avances científicos** en este ámbito. En

la evaluación de la relación entre beneficios y riesgos (daños) de los medicamentos se ofrecen los análisis cuantitativos que aportan más objetividad al principal objetivo de la FV, “mantener la relación beneficio-riesgo (daño) favorable” de los medicamentos que utilizamos. Y los **avances científicos** no solo vienen de la mano de la biotecnología, basada en el ADN recombinante, con los anticuerpos monoclonales que se van comercializando, y que ofrecen nuevas terapias biológicas para enfermedades importantes, en algunos casos enfermedades “raras”, o infrecuentes, que reciben así un soplo de esperanza. También, las nuevas terapias denominadas “medicamentos de terapias avanzadas” (MTA), (o en inglés ATMP, advanced therapy medicinal products), que incluyen las terapias celulares-somáticas, las terapias génicas y la ingeniería de tejidos y sus combinaciones, como células embebidas en matrices biológicas.

La FV se estructura como parte de la actividad reguladora de medicamentos. Las normativas reguladoras se han ido modificando desde los años 90, en parte, con las Conferencias Internacionales de Armonización (ICH, de sus siglas en inglés), principalmente en la UE, una de las tres regiones de aplicación de las ICH, junto con EE.UU. y Japón. Algunas de las normas ICH actualmente son normas ISO, de aplicación internacional, como la ISO ICSR E2B (R3) y la ISO M5 Medicinal Product Dictionary.

La OPS (Organización Panamericana de la Salud) lleva un largo recorrido en armonización, en general, y en particular con la Red de Puntos Focales de FV. Así, se trabaja en red para colaborar en la evaluación de los IPS (informes periódicos de seguridad, PSUR de sus siglas en inglés), y para favorecer la reevaluación de medicamentos obsoletos que deberían retirarse en la región de las Américas.

Otra iniciativa de colaboración se está llevando a cabo entre el Sistema de Integración Centroamericana (SICA), a través de la Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (SE COMISCA) con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para adaptar la experiencia del



Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H). Así, se ha iniciado un proceso de armonización en FV y de apoyo a los 8 países mediante una base de datos común en red, FACEDRA (Farmacovigilancia Centroamericana, Datos de Reacciones Adversas). Una solución única hasta ahora en el mundo, que augura una nueva forma de trabajo en la región centroamericana.

Respecto a los cambios inmediatos en los **recursos humanos y tecnológicos**, se utilizarán las tecnologías de la información y comunicación (TIC) de manera cotidiana por los equipos multidisciplinares, pues la FV necesita de todos los profesionales de la salud. En la cuarta revolución industrial, basada en sistemas ciberfísicos con el internet de las cosas (IoT), también se verá implicada la farmacovigilancia: ya se habla de grandes conjuntos de datos (big data) con información real (real world data, RWD, y real world evidence, RWE) y no solo experimental a partir de ensayos clínicos. Ya se han dado pasos tentativos sobre cómo utilizar la información de RWE en la toma de decisiones reguladoras en la EMA. También hay ya experiencias en FV, como la iniciativa de un consorcio público-privado europeo, en 2014, conocido como IMI WEB-RADR (WEB recognising ADR) proyecto para enfocar la investigación en las redes sociales, dado el cúmulo de información que contienen sobre seguridad de medicamentos. Parte de este proyecto se ha orientado en el diseño de App para facilitar la notificación electrónica de las sospechas de RAM directamente por los ciudadanos, como se exige en las nuevas normativas europeas. Todo en aras del empoderamiento de los pacientes en FV en el siglo XXI. No solo son necesarios todos los profesionales de la salud, también los propios ciudadanos, como pacientes utilizando medicamentos, son capaces de aportar información valiosa sobre las RAM que ellos presentan.

Los ciudadanos tendrán un papel cada día más relevante, no solo como notificadores sino como copartícipes en la atención sanitaria. En FV ya están teniendo mayor presencia en comités, como en el PRAC europeo, así como en discusiones y audiencias sobre seguridad de medicamentos. Y será tanto de forma colegiada a través de asociaciones de consumidores y de pacientes, como a

título individual como pacientes. Las colaboraciones deberán ampliarse a todas las instituciones que aporten datos sobre el uso y los efectos del uso de los medicamentos: hospitales, centros de atención primaria, centros de información toxicológica, organizaciones para la seguridad del paciente.

La colaboración deberá ser también entre países, a nivel regional y global: desde las evaluaciones compartidas de nuevos medicamentos para su autorización, hasta la colaboración en la evaluación de nuevas señales de riesgos y, en su caso, retirada del medicamento, como sucede por ejemplo en la UE, modelo único actual, desde las recientes normativas.

Como conclusión, un simple recordatorio: mientras el ser humano siga utilizando medicamentos, necesitará utilizarlos con seguridad. Y en ese entorno futuro la FV será imprescindible, con las necesarias adaptaciones.

Autor: Madurga Sanz M
Lic. Farmacia (UCM), Diplm. Salud Pública (ENS), Diplm.
Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología (UAB).
Ex-Jefe de Área de Coordinación del SEFV-H, AEMPS.
Consultor Internacional en Farmacovigilancia.



Historia sobre el caso “Contaminación de materias primas sartanes”.

En fecha 5 de julio del año 2018 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emite comunicado de referencia EMA/459276/2018, en dicho comunicado se hace conocer que la EMA procede a revisar medicamentos que contienen Valsartan y que dicho principio activo está contaminado con la impureza N-nitrosodimetilamina (N-NDMA, este es un compuesto que está clasificado como probables carcinógenos humanos (sustancias que podrían causar cáncer, estas impurezas se pueden formar durante la fabricación de aquellos medicamentos que contienen un anillo específico en su estructura, conocido como anillo tetrazol bajo determinadas condiciones (disolventes, reactivos y otros materiales de partida), además, es también posible que las impurezas estuvieran presentes en ciertos sartanes por la utilización durante el proceso de fabricación de equipos o reactivos contaminados.) y es fabricado por el proveedor Zhejiang Huahai® compañía ubicada en Linhai, China.

En investigaciones realizadas por autoridades reguladoras de alta vigilancia FDA y la Agencia Europea de Medicamentos se ha advertido que la toma prolongada de los medicamentos que contienen estas impurezas listados en esta Alerta Sanitaria puede poner en riesgo la salud de sus consumidores.

En fecha 12 de julio del año 2018 la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) emite un requerimiento en el cual se solicita a la industria farmacéutica nacional e internacional presente a la DNM los certificados de materia prima Valsartan. Dicho requerimiento se fundamenta en tener conocimiento del origen de las materias primas de las especialidades farmacéuticas fabricadas con Valsartan.

En fecha 13 de julio del año 2018 La FDA anuncia el retiro voluntario de varios medicamentos conteniendo Valsartan y que contienen la impureza NDMA, la materia prima era proveniente del proveedor **Zhejiang Huahai®**. La EMA **en fecha 20 de agosto del año 2018** publica que el proveedor **Zhejiang Tianyu®** ya no tendría autorización

para comercializar en el Espacio Económico Europeo (EEE) la materia prima Valsartan, ni especialidades farmacéuticas fabricadas con materia prima Valsartan de dicho fabricante.

En fecha 21 de septiembre del año 2018 la EMA anuncia en la nota informativa de referencia EMA/641563/2018 que la revisión de las impurezas NDMA y NDEA se extrapolarían a los otros fármacos del grupo de “sartanes”, en dicha nota se explica que dichas impurezas están presentes durante el proceso de manufactura de los “sartanes” considerando que todo el grupo contiene un anillo de difenil-tetrazol a excepción del telmisartan.

En dicho comunicado se hace conocimiento que el fabricante de productos terminados y proveedor de materias primas **Hetero Labs®** presentaba contaminación en la materia prima Losartan y fue la detección de impurezas en esta materia prima la que activo a las autoridades alemanas a extrapolar la búsqueda de las impurezas en todo el grupo de “sartanes” (Valsartan, Olmesartan, Candesartan, Losartan e Irbesartan).

En fecha 8 de noviembre de 2018 la FDA anuncia el retiro voluntario de un lote de Losartan potásico – Hidroclorotiazida del fabricante Sandoz Inc.® debido a la detección de una segunda impureza N-nitrosodietilamina (N-NDEA).

En fecha 22 de noviembre de 2018 la DNM hace un nuevo requerimiento de certificados de materia prima a todos los fabricantes de especialidades farmacéuticas extrapolando en esta ocasión a todo el grupo de “sartanes”, esto como una medida preventiva y de garantía de calidad y seguridad.

Como producto del proceso de presentación de requisitos de los proveedores de materia prima y la evaluación de estos la DNM tuvo a bien **en fecha 25 de enero de 2019** emitir una alerta sobre la situación de los productos que con base a la evaluación de proveedores podría o no consumirse, esto como una medida



preventiva para salvaguardar la población salvadoreña en relación a la exposición de los contaminantes NDMA y NDEA, así mismo en la citada alerta se exhorta a la población de no dejar de tomar el medicamento de forma súbita y se alienta a gestionar el cambio de producto a través del médico. La alerta generatriz de fecha 25/01/2019 ha tenido 4 versiones, la segunda actualización de la alerta de fecha 31/01/2019, la tercera actualización de la alerta de fecha 05/02/2019, la cuarta actualización de la alerta de fecha 14/02/2019 y la quinta actualización de fecha 28/02/2019.

Situación actual:

Al día 28 de febrero del año 2019 según la base de datos de requerimientos presentados ante la DNM por parte de los fabricantes de especialidades farmacéuticas a base de “sartanes” se tienen los siguientes datos:

Estatus de los productos	Número de productos
Productos que declaran proveedor con materia prima contaminada (Zhejiang Huahai®, Zhejiang Tianyu® [excepto Candesartan cilexetil y Olmesartan medoxomil] y Hetero Labs® [excepto Irbesartan])	74 (al 28/02/2019)
Productos que declaran proveedor con materia prima NO contaminada y que ha sido verificable que cumple con BPM.	258 (al 28/02/2019)
Productos que no presentaron lo solicitado en el requerimiento de fecha 22/11/2018	10 (al 28/02/2019)
Productos que contienen “sartanes” registrados en la DNM pero que no se están comercializando en El Salvador.	62 (al 28/02/2019)

El monitoreo de la alerta internacional sobre contaminantes NDMA y NDEA continua, así como el seguimiento de los productos que no cumplen con el proveedor, (para dichos productos es necesario que se realice un cambio de proveedor, por otro que si cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura).

Se recomienda, ante tal situación lo siguiente:

1. Si usted, un familiar o su paciente, está utilizando alguno de los medicamentos incluidos en el listado proporcionado por la DNM, no interrumpa el tratamiento de forma súbita y acuda a su médico para la sustitución del medicamento que está tomando por otro con la misma composición que no esté afectado por este defecto de calidad.
2. Si Ud. es farmacéutico o dispensador de medicamentos: Ante una prescripción de una de las presentaciones afectadas, según el listado de la DNM, indique al paciente que no interrumpa el tratamiento y acuda al médico para que le prescriba uno de los medicamentos no afectados.
3. Si Ud. es paciente que está en tratamiento con alguno de los que están en el listado de la DNM, no interrumpa el tratamiento y acuda a su médico para que en su próximo control le sustituya el medicamento por otro que no esté afectado por este problema de calidad.
4. Notifique lo más pronto posible al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier reacción adversa o problema de calidad de los medicamentos, a la siguiente dirección electrónica: <http://cnfv.salud.sv/hoja-ram-esavi-electronica-en-linea/> o al teléfono 2522- 5056.

Para verificar o mantenerse actualizado en el listado de los “sartanes” que pueden ser utilizados puede ingresar a la dirección electrónica de la DNM: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/secciones-m/productos-farmaceuticos-menu>

Autores de recopilación de información: Cortez Morales, F. Licenciado en Química y Farmacia y Especialista en Farmacovigilancia DNM; y Larin Avilés, S. Medico en Salud Publica, Diplomado en Epidemiología y Tecnico de Farmacovigilancia