



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE NOTIFICACIÓN DE
SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN
LOS HOSPITALES CLÍNICOS VETERINARIOS DE LA
UNIVERSIDAD DE CHILE**

GUSTAVO SERGIO AYALA PLAZA

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESORA GUÍA: DRA. DANIELA IRAGÜEN CONTRERAS
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2013



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE NOTIFICACIÓN DE
SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN
LOS HOSPITALES CLÍNICOS VETERINARIOS DE LA
UNIVERSIDAD DE CHILE**

GUSTAVO SERGIO AYALA PLAZA

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

Nota Final		_____	
Profesor Guía	Dra. Daniela Iragüen C.	_____	_____
Profesor Corrector	Dra. Sonia Anticevic C.	_____	_____
Profesor Corrector	Dra. Valeria Rojas E.	_____	_____

PROFESORA GUÍA: DRA. DANIELA IRAGÜEN CONTRERAS
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2013

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

- A la Doctora Daniela Iragüen Contreras, por darme la oportunidad de realizar mi memoria de título bajo su dirección, demostrando siempre preocupación y confianza en mi trabajo.
- A Pablo Flores Aravena, quien con sus conocimientos y constante buena disposición, contribuyó de manera importante al desarrollo de esta memoria.
- A las Doctoras Alicia Valdés, Sonia Anticevic y Valeria Rojas, por su colaboración en etapas claves incluidas en la metodología de este proyecto.
- A los Médicos Veterinarios de los Centros Clínicos dependientes de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, quienes con su participación, contribuyeron a la obtención de los resultados incluidos en esta memoria.
- A mi Familia: Mis Padres y Hermanas. En especial a mi madre, de quien tuve siempre el apoyo y las palabras necesarias durante esta etapa.
- A Evelyn, por alentarme siempre a seguir adelante y entenderme en todo momento.
- A Susana Venegas, quien fue un gran apoyo dentro de la Universidad.
- Y finalmente a Christian de la Fuente, Fabrizio Cuevas, Felipe Montecinos y Joaquín Venegas, con quienes compartí gratos momentos durante mi tiempo en la Universidad, y que al finalizar este proceso, considero grandes amigos.

INDICE DE CONTENIDOS

	Página
Resumen Ejecutivo _____	i
Summary _____	iii
Introducción _____	1
Revisión Bibliográfica _____	2
Objetivos General y Específicos _____	10
Materiales y Métodos _____	11
Resultados _____	15
Discusión _____	24
Conclusiones _____	29
Bibliografía _____	30
Anexos _____	34

INDICE DE TABLAS

	Página
<u>Tabla N°1:</u> Actividades programadas en reuniones informativas	_____12
<u>Tabla N°2:</u> Secciones del formulario de notificación e información solicitada.	_____16
<u>Tabla N°3:</u> Número de asistentes y profesionales que colaboraron en el proceso, por cada Centro Veterinario.	_____18
<u>Tabla N°4:</u> Comentarios recibidos para la evaluación del sistema de notificación en línea implementado en cada Centro Veterinario.	_____20
<u>Tabla N°5:</u> Frecuencias relativas de cada valoración entregada por los médicos veterinarios de los tres Centros Veterinarios en los diferentes aspectos evaluados del sistema de notificación en línea implementado.	_____21

RESUMEN EJECUTIVO

La farmacovigilancia es una disciplina que implica el constante registro y evaluación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). A nivel nacional, no existe un programa de vigilancia de medicamentos en medicina veterinaria que permita monitorear las RAM, por lo que la frecuencia de estas reacciones es desconocida.

El objetivo de este estudio se centró en implementar un sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos en los Centros Veterinarios de la Universidad de Chile. Para este propósito, se diseñó un formulario de notificación, el que fue insertado en la página web de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, con la finalidad de permitir realizar notificaciones y almacenar dicha información. Posteriormente, se implementó este sistema en los Centros Veterinarios y se realizó su presentación, socialización y demostración de funcionamiento a través de una notificación ficticia. Finalmente, se realizó la evaluación del sistema de notificación en línea a través de la recepción de correos electrónicos con comentarios dudas o sugerencias y una encuesta aplicada a los profesionales adscritos a los Centros Veterinarios.

De un total de 37 veterinarios que actualmente trabajan en los tres Centros Veterinarios y que fueron invitados a participar en el proyecto, 26 asistieron a la fase de implementación (70,2%). En la evaluación, 11 profesionales enviaron correos electrónicos con comentarios y sugerencias en relación al sistema (42,3% de los profesionales participantes), solicitándose principalmente la aclaración de conceptos utilizados al describir la terapia, la especificación de la unidad en ítems medibles y agregar la vía de administración inhalatoria. En la aplicación de la encuesta, se midió el grado de satisfacción del sistema a través de una escala de valoración numérica (de 1 a 5), correspondiendo el 5 a la máxima satisfacción. Se recibieron 11 encuestas (42,3% de los profesionales participantes), cuyos resultados evidenciaron un alto grado de valoración para la mayoría de las preguntas, aprobando de esta manera los usuarios la accesibilidad, extensión y terminología propuesta, entre otros.

La baja participación de los médicos veterinarios en este estudio sugiere que el establecimiento de un sistema de notificación de RAM en medicina veterinaria, es un

proceso que debe partir por motivar a los médicos veterinarios. En consecuencia, para que esta disciplina adquiera relevancia a nivel nacional, la participación del médico veterinario es crucial y sería el inicio de la cadena de comunicación para establecer consciencia en todos los actores que deben estar involucrados en este proceso, como los propietarios, la industria farmacéutica y los organismos reguladores.

SUMMARY

The pharmacovigilance is a discipline that involves the continuous gathering and evaluation of adverse drug reactions (ADR). Nationally, there is not a monitoring program in veterinary medicine that allows ADR monitoring. Thus, the frequency of these reactions remains unknown.

The goal of this study focused on implementing a reporting system of adverse drug reactions in veterinary centers at the University of Chile. For this purpose, a reporting form was designed and inserted in the Faculty of Veterinary Sciences web page for ADR notifications and information storage. Subsequently, this system was implemented in veterinary centers and its presentation, socialization and operation demonstration was performed, through a fictitious case notification. Finally, the evaluation of the online reporting system was conducted through e-mails reception with doubts, comments or suggestions. Also, a survey was applied to the professionals assigned to each veterinary center.

Of a total of 37 veterinarians currently working in the three veterinary centers, 26 of them attended to the meetings of the implementation phase of the reporting system (70.2%). In the evaluation, 11 professionals sent e-mails with comments and suggestions related to the system (42.3% of the professionals involved), being the clarification of concepts used to describe the therapy, the specification of the unit in measurable items and the addition of the inhalatory route of administration the requirements most frequently mentioned. The degree of satisfaction of the on-line system through a numeric rating scale (from 1 to 5), corresponding 5 to the maximum satisfaction was made by means of an electronic survey. Eleven surveys were successfully received (42.3% of the professionals involved), showing that the on-line notification system was approved by the veterinarians when aspects of accessibility, scope and the terminology, among other characteristics, were asked for their evaluation.

The lack of commitment of veterinarians in this study suggests that the establishment of an ADR reporting system in veterinary medicine is a process that should begin with an effective motivation to veterinarians. Consequently, in order for this discipline to be

considered relevant at national level, the involvement of veterinarians remains as a fundamental aspect, and must be considered as a start-up activity in the communication process needed to successfully involve pet owners, pharmaceutical industry and regulatory agencies in the pharmacovigilance process.

INTRODUCCIÓN

Todos los medicamentos tienen la potencialidad de producir reacciones adversas a medicamentos (RAM). La amplia disponibilidad de formulaciones farmacéuticas en el mercado, el uso extraetiqueta de medicamentos, la administración de politerapias, la amplia variedad de fármacos utilizados en el área clínica y otros propios del individuo, como especie, raza, sexo y la susceptibilidad intrínseca a determinados fármacos, son factores que predisponen a los pacientes a presentar este tipo de reacciones.

El análisis de las RAM y de los riesgos asociados a los que están expuestos los pacientes, originó el concepto de farmacovigilancia, que consiste en determinar la relación entre la presentación de una RAM y las terapias administradas, de manera de mejorar el uso seguro de medicamentos. Estas relaciones de causalidad incluyen el monitoreo de los pacientes y requiere, en el caso de la medicina veterinaria, la participación de autoridades regulatorias, médicos veterinarios y laboratorios farmacéuticos, entre otros.

Mientras que en la Unión Europea y los Estados Unidos de América se ejecutan programas de farmacovigilancia, en Chile esta actividad sólo se realiza para la medicina humana. No existe en la actualidad un sistema dirigido al monitoreo de las RAM que se presentan en los animales que están siendo sometidos a una terapia farmacológica.

Por lo anterior, la implementación de un sistema de notificación de las RAM aparece como una opción válida para tratar esta problemática en la medicina veterinaria. El punto de partida para el desarrollo de esta disciplina a nivel veterinario, se origina de la necesidad de implementar un sistema de farmacovigilancia dirigido a los profesionales del área clínica. Es por este motivo, que esta memoria tiene como propósito permitir que los Hospitales Clínicos Veterinarios (HCV) y el Centro de Atención Primaria Veterinaria (CESAVE), de la Universidad de Chile, cuenten con un sistema en línea para la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, para que en una siguiente etapa se pueda organizar un sistema de farmacovigilancia a nivel local.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dentro de las características ideales de un fármaco está el que no genere daño alguno en el paciente. Sin embargo, de acuerdo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la realidad es diferente al considerar que todo medicamento tiene la capacidad de producir efectos adversos (AEMPS, 2013a), siendo entonces necesaria la existencia de organismos reguladores que tengan como función la monitorización y notificación de estas reacciones, con el fin de mantener ciertos márgenes de seguridad de los fármacos, además de evaluar en forma continua su eficacia clínica y calidad.

Fármacovigilancia

La actividad encargada de todos los procesos relacionados a la detección y al estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), se conoce como fármacovigilancia, actividad que ha tomado relevancia en la medicina humana en los últimos treinta años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ésta se puede definir como “toda actividad que conduce a obtener indicaciones sistemáticas sobre los vínculos de causalidad probable entre medicamentos y reacciones adversas en una población” (OMS, 1972). A su vez, una reacción adversa se define como “una reacción nociva no intencionada y que tiene lugar a las dosis normalmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica” (Unión Europea, 2008).

La fármacovigilancia implica entonces la constante evaluación y registro de las RAM, proceso que debe estar respaldado por una serie de medidas para mejorar el uso seguro de medicamentos ya autorizados para ser comercializados. Esto significa que en esta práctica, se debe incluir la participación activa de todos los actores involucrados en la evaluación de los medicamentos, como la industria farmacéutica, autoridades reguladoras, profesionales de la salud y pacientes, entre otros (Waller y Evans, 2003). A modo de ejemplo, el sistema europeo de fármacovigilancia, comprende a nivel local a las autoridades nacionales reguladoras de cada uno de los estados miembros, quienes a su vez dependen de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Este organismo se preocupa de garantizar la

seguridad de los medicamentos a través de la recopilación, análisis y evaluación de información sobre fármacos señalados como sospechosos de ocasionar RAM en los pacientes. Su objetivo es evaluar los riesgos en términos de probabilidad, gravedad y factores de riesgo asociados, con la finalidad de gestionar la restricción o suspensión definitiva de un medicamento sospechoso (EMA, 2013).

Reacciones adversas a medicamentos

Como se mencionó anteriormente, una RAM corresponde a un evento nocivo no intencionado que puede presentar un paciente luego de la administración de cualquier medicamento. Se ha definido que todos los productos farmacéuticos deben ser sometidos a pruebas para identificar reacciones adversas antes que salgan al mercado. Sin embargo, pueden ocurrir RAM desconocidas, siendo la principal causa de aquello que la población sometida a los estudios clínicos previos a la comercialización es relativamente pequeña y homogénea, por lo que no representa de manera real la población expuesta al medicamento (Chauvin *et al.*, 2002).

Un punto importante de mencionar, es que los pacientes tratados, generalmente se encuentran en un estado de salud que está lejos de ser óptimo, por lo que el comportamiento farmacocinético del medicamento cambia, favoreciendo la aparición de una reacción adversa. Las alteraciones en el metabolismo y excreción de los fármacos, son factores de importancia en individuos enfermos, ya que pueden determinar que las concentraciones del fármaco se encuentren fuera del rango terapéutico, aumentando de esta manera la probabilidad de presentación de una RAM (Boothe, 2001). En relación a las politerapias, éstas también constituyen un factor de riesgo de aparición de RAM en los pacientes, debido a que se puede alterar el efecto terapéutico por la potencial interacción entre medicamentos. A modo de ejemplo, se han documentado interacciones derivadas de procesos de inducción enzimática, como puede ocurrir al administrar de manera conjunta los anticonvulsivantes zonisamida y fenobarbital en perros (Orito *et al.*, 2008) y alteraciones en la excreción de fármacos, como ocurre con el probenecid a nivel del túbulo

proximal, el cual al utilizar los sistemas de transporte de penicilina G retarda su excreción renal (Pérez, 2010), por mencionar algunos casos.

Cabe mencionar que las reacciones adversas derivadas de fármacos de uso veterinario, no solamente involucran a los animales que están siendo tratados con un determinado fármaco, sino que también a los humanos que manipulan medicamentos o que consumen alimentos derivados de animales sometidos a tratamiento farmacológico al momento de la faena (Unión Europea, 2001).

1. Clasificación de las RAM

Las RAM se pueden clasificar según distintos criterios, ya sea si fueron identificadas durante los estudios clínicos, su frecuencia, su relación con el mecanismo de acción del medicamento y según la relación temporal entre la aparición de la reacción y la administración del medicamento. Muchas veces estas clasificaciones se superponen, por lo que la forma más clara de analizarlas es según se describe a continuación.

Una primera clasificación de las RAM puede describirse según si las reacciones son conocidas o esperadas, que son aquellas que fueron identificadas durante los estudios clínicos previos a la comercialización del fármaco y que dependen de factores como la dosis administrada, duración de la terapia, edad, sexo, especie y raza, entre otros; y desconocidas o inesperadas, en caso de las reacciones de las que no se tenía información al momento del registro, pero que se evidenciaron una vez que éstos fueron comercializados. Son reacciones bizarras, de menor frecuencia y que se pueden originar producto de factores como politerapias, enfermedades o por la susceptibilidad propia de los individuos a determinados fármacos (Chauvin, *et al.*, 2002)

Un tipo de clasificación un poco más compleja, pero que permite agrupar de mejor forma las reacciones según las características de la RAM, es la que se basa en las categorías A, B, O y N. Esta clasificación se fundamenta principalmente en la causalidad y frecuencia de la reacción en relación al fármaco en sospecha, además de su mortalidad y morbilidad.

Las Tipo A, se vinculan con el mecanismo de acción del medicamento, además de ser dosis dependiente, predecibles, de mayor frecuencia y que generalmente desaparecen al suspender la administración del medicamento (Honrubia *et al.*, 2002; Morales *et al.*, 2002). Las alteraciones en la coagulación por anticoagulantes, la gastritis por uso de antiinflamatorios no esteroideos (Morales *et al.*, 2002; Redfern *et al.*, 2002; Severino y del Zompo, 2004) y las reacciones a ivermectina en razas como Collie, Pastor Inglés, Pastor Australiano y Shetland (González *et al.*, 2010) son ejemplos de reacciones Tipo A. Las Tipo B, agrupan las reacciones que son independientes de la dosis administrada, de menor frecuencia, alta mortalidad, baja morbilidad y que originan un cuadro cualitativamente distinto que no guarda relación con el mecanismo de acción del fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo la que se documentó en un equino pura sangre de carrera tras la administración de boldenona, nandrolona y dexametasona, pertenecen a esta categoría (Morales *et al.*, 2010). Ocasionalmente se recurre a las clasificaciones O y N. Las primeras se definen cuando no es posible establecer un juicio de causalidad entre la reacción adversa y la administración del fármaco, siendo la clasificación N para las reacciones en las que existen dudas que fueron causadas por el medicamento (Honrubia *et al.*, 2002). Por lo anteriormente descrito, las reacciones Tipo A y B son las de mayor ocurrencia dentro de este tipo de clasificación.

Se ha documentado reacciones que no se pueden incorporar a ninguna de las clasificaciones antes mencionadas y que obedecen a la administración de medicamentos defectuosos. Un ejemplo emblemático fue lo ocurrido en los Países Bajos a fines de la década de los noventa, donde producto de la vacunación masiva contra la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina con un producto que con posterioridad se comprobó que contenía suero fetal bovino contaminado con el virus de la Diarrea Viral Bovina, se infectó una gran cantidad de animales (Kamphuis, 2001).

2. *Notificación de Reacciones Adversas*

Para la notificación de las RAM, cada país o agrupación de países tiene un sistema particular de notificación, el cual generalmente está adaptado de los programas de farmacovigilancia utilizados en medicina humana. Sin embargo, es importante mencionar

que los sistemas de notificación y evaluación de las RAM para medicina humana y veterinaria, comúnmente difieren en varios aspectos, como la especie animal, la raza y el uso extraetiqueta de medicamentos que no están contemplados en la medicina humana, y que en ocasiones, pueden ser determinantes para la presentación de una RAM en animales. En líneas generales, los países con sistemas establecidos de farmacovigilancia a nivel de medicina veterinaria, poseen estrategias similares en cuanto a la modalidad de recolectar información relativa a las RAM. Es así como en la Unión Europea, los Estados Unidos de Norteamérica y Sudáfrica, entre otros, utilizan principalmente sistemas basados en formularios de notificación de tipo electrónica, aunque las alternativas de notificación vía telefónica y formularios en papel aún se mantienen vigentes (Woodward, 2005).

Uno de los principales problemas asociados a esta disciplina, es el escaso número de notificaciones de RAM asociadas a los medicamentos de uso veterinario, esto debido a una serie de factores, entre los cuales se cuentan: desconocimiento de la existencia de este tipo de sistemas por parte de los profesionales sanitarios, creencia de posibles negligencias, por falta de información de la RAM a notificar, por falta de tiempo y, principalmente, por falta de interés (Alegre *et al.*, 2007). Si bien esta problemática es un factor común para los países que ya han implementado un sistema de farmacovigilancia veterinaria, la OMS a principios de la década pasada, ya entregaba directrices generales acerca de las herramientas que se deben instaurar para estimular la notificación por parte de los profesionales involucrados. Dentro de estas recomendaciones, las más importantes apuntan a un fácil acceso a los formularios, acuso de recibo y envío de agradecimientos a quienes notifiquen. Además es primordial, retroalimentar a los notificadores con envío de artículos de revistas, boletines informativos y la invitación a reuniones de tipo científica o cursos educativos (OMS, 2012).

3. Situación Internacional y Nacional

Como se mencionó en un párrafo anterior, para poder establecer el grado de causalidad de un medicamento en relación a una RAM determinada, se debe seguir una serie de actividades que están contempladas en los planes de farmacovigilancia. Estas actividades dependen de cada país, y quien se encarga de llevarlas a cabo son las agencias

reguladoras, las cuales mantienen una constante vigilancia de los medicamentos disponibles en el mercado. Es así como esta responsabilidad le corresponde al “Center for Veterinary Medicine” (CVM) de la “Food and Drug Administration” de los Estados Unidos de América (FDA-USA). Al “Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority” (APVMA) en Australia. Al “Veterinary Drugs Directorate” en Canadá. Al “Committee for Medicinal Products for Veterinary Use” (CVMP), dependiente de la “European Medicines Agency” (EMA) en la Unión Europea. Al “Veterinary Medicine Directorate” (VMD) en el Reino Unido (Woodward, 2005).

A nivel internacional, la vigilancia de las RAM radica principalmente en la notificación de las reacciones por parte de profesionales pertenecientes al área veterinaria, además de propietarios de animales e industria farmacéutica, entre otros. La notificación consiste en la entrega de información de un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso que se sospecha fue ocasionado por un medicamento (OMS, 2012). La información es recopilada en una ficha o formulario de notificación que contiene datos específicos del animal, del medicamento administrado, de la enfermedad que cursa el paciente y de la reacción presentada (Honrubia *et al.*, 2002). La notificación de RAM es de carácter voluntario, sin embargo en algunos países como Sudáfrica, es un proceso obligatorio para los profesionales sanitarios y del área farmacéutica (Naidoo, 2009).

En la Unión Europea desde 1995, la EMA es el organismo que tiene la misión de promover y proteger la salud pública y animal, mediante la supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario (EMA, 2006). Dentro de esta organización, la sección “Medicamentos Veterinarios e Inspecciones” autoriza o no el registro de nuevos medicamentos veterinarios de manera que puedan ser comercializados, modifica las autorizaciones ya otorgadas y define el retiro de medicamentos del mercado.

En España se publica un boletín de farmacovigilancia veterinaria que informa sobre las actividades de vigilancia de medicamentos que ha llevado la AEMPS durante los últimos 12 meses, lo cual es una exigencia por parte de la EMA (AEMPS, 2012). En los años 2010, 2011 y 2012 se notificaron 905, 429 y 729 RAM en animales, respectivamente. En el año 2011, la especie más afectada fue el perro (70% de las notificaciones),

siguiéndole bastante lejos el bovino, gato y ovino; los medicamentos sospechosos de provocar RAM con mayor frecuencia fueron las vacunas inactivadas, mixtas y vivas (75% de las notificaciones), seguidas de los antimicrobianos y los antiparasitarios externos (AEMPS, 2012).

En los Estados Unidos de América, el CVM es el encargado de controlar la manufactura y distribución de los aditivos para alimentos y medicamentos destinados a los animales, asegurar que los medicamentos y los alimentos medicados sean seguros y eficaces en el animal de destino y que los alimentos derivados de animales tratados sean seguros para los consumidores. No controla todos los productos de uso veterinario, ya que el registro y monitoreo de vacunas son controlados por el “US Department of Agriculture” (USDA) y los ectoparasiticidas (considerados como pesticidas) son regulados por la “Environmental Protection Agency” (EPA) (Hodge, 2009). El CVM mantiene en su página web informes resumidos acerca de los fármacos implicados en reacciones adversas (FDA, 2013).

A nivel más regional, en Argentina la farmacovigilancia se encuentra a cargo del Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), organismo cuyo plan de farmacovigilancia contempla evaluar la seguridad de los productos veterinarios una vez que éstos ya han sido autorizados para su comercialización. La notificación de las sospechas de RAM debe hacerse mediante el llenado de un formulario de notificación, el cual se encuentra disponible para el público general en la página web de la institución, para su posterior análisis (SENASA, 2011).

En el caso de Brasil, no cuenta con un sistema de farmacovigilancia desplegado, aunque los Ministerios de Salud (MS) y de Agricultura y Ganadería (MAPA) realizan acciones relativamente similares a las que se incluyen en los programas de farmacovigilancia, como es la otorgación del registro de medicamentos y la posterior supervisión de establecimientos, como es en el caso del Ministerio de Agricultura y Ganadería. Es importante mencionar, que el creciente interés frente a la seguridad de los medicamentos de uso veterinario, llevó el año 2010 a la creación de una propuesta para establecer un Programa Nacional de Farmacovigilancia Veterinaria (PNFV), el cual está

orientado principalmente a los animales de producción y que por el momento se mantiene como propuesta (Fusco, 2010).

Finalmente en Chile, no existe un programa de vigilancia de medicamentos que permita monitorear las RAM en la medicina veterinaria. Sólo se dispone de un Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG, 2005). En el ámbito que compete a la farmacovigilancia, el SAG sería la autoridad responsable de verificar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos veterinarios, con el fin de proteger la salud de los animales, la salud pública, el medio ambiente y promover el bienestar animal. Específicamente, el Subdepartamento de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos de uso Animal realiza las funciones relacionadas con el registro y las modificaciones del mismo, posteriores a la comercialización, que resulten necesarias de los medicamentos veterinarios. Al respecto, el reglamento deja ver acciones de tipo normativas, es decir, establece condiciones para los laboratorios de producción nacional y extranjeros, establecimientos importadores, establecimientos de expendio y establecimientos de animales. El personal fiscalizador tiene la facultad de fijar plazos para que el afectado corrija las deficiencias o de clausurar el laboratorio o establecimiento hasta que las faltas hayan sido levantadas (SAG, 2005).

Debido a la falta de monitoreo y notificación de RAM en el país, el establecimiento de un sistema piloto de notificación de RAM en medicina veterinaria, cobra relevancia para impulsar esta nueva disciplina dentro del ámbito veterinario, ya que podría ser el punto de partida para el establecimiento definitivo de un programa de monitoreo y notificación oficial. De esta manera, se contribuiría al monitoreo de la seguridad, calidad y eficacia clínica de los medicamentos utilizados en pacientes sometidos a terapia farmacológica.

OBJETIVO GENERAL

Implementar un sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos en los Hospitales Clínicos Veterinarios y en un Centro de Atención Primaria Veterinaria de la Universidad de Chile.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Diseñar un sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos aplicable en la clínica de animales pequeños.
- 2.** Desarrollar una plataforma en línea para la notificación de reacciones adversas a medicamentos en pequeños animales.
- 3.** Capacitar y socializar el sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos en los Hospitales Clínicos Veterinarios y en un Centro de Atención Primaria Veterinaria de la Universidad de Chile.

MATERIALES Y MÉTODOS

El proyecto contempló como primera medida el diseño de un formulario de notificación, el cual se basó en la experiencia extranjera. Este formulario fue presentado a los médicos veterinarios de los Centros Veterinarios de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile (HCV BILBAO, HCV FAVET y CESAVE), a través de reuniones informativas. Luego se desarrolló el sistema de notificación en línea, para lo cual se contó con la colaboración de especialistas del Centro de Tecnologías de la Información de la Facultad. Posteriormente, se implementó este sistema en los Centros Veterinarios, con la intención que fuera evaluado por el personal de dichos centros, con el objetivo final de lograr la retroalimentación necesaria que permitió evaluar el funcionamiento del sistema de notificación en los recintos veterinarios, y en base a ello, incorporar las modificaciones necesarias al sistema recientemente instaurado.

1. Diseño del formulario de notificación de RAM

Se diseñó un formulario de notificación basado en el que actualmente se utiliza en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2013b). El formulario utilizado incorporó información relacionada con (i) la clínica veterinaria, (ii) el paciente; como edad, sexo, especie, raza, breve historia clínica y manejos previos, (iii) descripción clara de la naturaleza de los acontecimientos adversos y (iv) información de los medicamentos administrados al paciente, incluyendo su clasificación, forma farmacéutica, principio activo, nombre comercial o de marca, dosis, vía de administración, inicio y término del tratamiento y otros fármacos administrados, entre otros. Se incluyó además un espacio al final de cada ítem para que los médicos veterinarios pudieran incorporar otra información que fuera considerada como relevante.

2. Coordinación de reuniones, generación del sistema, implementación y evaluación del sistema de notificación de RAM.

a) Programación y realización de reuniones informativas

El primer paso para la puesta en marcha del sistema de notificación, consistió en la coordinación de reuniones informativas con los directores de los recintos veterinarios, correspondiendo los HCV BILBAO y HCV FAVET a la Dra. Alicia Valdés Olgún y el CESAVE, al Dr. Fabián Espínola Q. Una vez definida la fecha y el lugar de encuentro, se realizó una reunión con los encargados, en la que se dio a conocer el equipo de trabajo, el proyecto y las actividades que se desarrollarían en reuniones posteriores y que involucrarían a toda la unidad. Las actividades que se desarrollaron durante las reuniones se presentan en la Tabla N°1.

Tabla N°1. Actividades programadas en reuniones informativas.

N°de Reunión	Actividades Programadas
Reunión 1	<ul style="list-style-type: none">➤ Encuentro con encargado de recinto veterinario.➤ Entrega de material de apoyo (resumen proyecto, formulario, actividades)➤ Presentación en formato Power Point dando a conocer equipo de trabajo, proyecto y actividades a realizar en próximas reuniones.➤ Acuerdo para realizar reuniones posteriores.
Reunión 2	<ul style="list-style-type: none">➤ Encuentro con el personal de toda la unidad➤ Entrega de material de apoyo (resumen proyecto, formulario, actividades)➤ Presentación Power Point dando a conocer equipo de trabajo, proyecto y actividades a realizar en próximas reuniones➤ Presentación de formulario en línea➤ Realización de notificación ficticia➤ Espacio para comentarios, dudas y sugerencias.

b) Generación del sistema de notificación en línea

Se trabajó en conjunto con el Centro de Tecnologías de la Información (CTI), de FAVET, y se generó el sistema que posteriormente se utilizó para la notificación de RAM, el que se alojó en un servidor web que pertenece a FAVET, con el sistema operativo Center 6.4. Para trabajar con la gran cantidad de información, relativa principalmente a los medicamentos, fue desarrollada una base de datos a partir de la aplicación Mysql 5.5, permitiendo de esta manera gestionar de manera eficiente la información del sistema, ya sea realizando consultas a la base de datos o almacenando las respuestas de las notificaciones. Finalmente, para la programación del sistema, el lenguaje de programación utilizado fue PHP 5.3, Javascript y Ajax. Se contó con la participación del Ingeniero en Computación de FAVET, Sr. Pablo Flores Aravena.

Este sistema de notificación se publicó en la página web de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile con una dirección URL <favet.veterinaria.uchile.cl/ram.cl>. A cada Centro Veterinario se le asignó una clave de acceso que les permitió ingresar al sistema.

c) Implementación del sistema de notificación en recintos veterinarios

Se efectuó una segunda reunión (Tabla N°1), a la que se convocó a la totalidad del personal de la unidad. Dentro de las acciones destinadas a estimular la participación de los profesionales que se desempeñan en estos Centros Veterinarios, se incluyó el envío de correos electrónicos recordando la fecha, día y hora del encuentro, además de un breve resumen de la actividad a realizar. En el encuentro se realizó una presentación en formato Power Point en la que se dio a conocer el equipo de trabajo, el proyecto y las actividades a realizar. Toda esta información, se encontró siempre reforzada a través de la entrega de material de apoyo a cada profesional.

La actividad principal de esta reunión, se centró en la presentación del formulario en línea mediante la realización de una notificación ficticia. De esta forma, los asistentes pudieron conocer la clave de acceso asignada para el centro, el funcionamiento del formulario y el enlace de notificación existente en la página web de FAVET, con el

propósito que pudieran acceder al sistema para realizar una notificación, aunque ésta fuera ficticia. Producto de esto, con posterioridad los médicos veterinarios accedieron al formulario y evaluaron su funcionamiento, mediante una encuesta y el envío de observaciones.

d) Evaluación del sistema de notificación

Esta última etapa no presencial también involucró a la totalidad del personal del establecimiento veterinario y estuvo constituida por dos etapas: la primera fue la recepción de correos electrónicos emitidos por los médicos veterinarios de los centros involucrados, en los que enviaron comentarios, dudas y sugerencias en relación al sistema recientemente instaurado, con la finalidad de incorporar las modificaciones necesarias al sistema. Cabe mencionar que la dirección de correo de recepción de las observaciones de los médicos veterinarios (notificacionram@gmail.com), se utilizó también como medio para estimular la colaboración del personal de los centros en este proceso, esto a través del envío de manera regular de documentos con información relacionada a las RAM. La segunda etapa consistió en la aplicación de una encuesta (link: <http://www.surveymonkey.com/s/6XZ989X>), la que tuvo como propósito complementar la información enviada al correo electrónico. En esta encuesta se solicitó la evaluación del formulario (nota de 1 a 5) y el grado de satisfacción de los usuarios.

RESULTADOS

Es un hecho concreto que a nivel nacional, la farmacovigilancia de medicamentos de uso veterinario no tiene un programa establecido, y debido a ello, la frecuencia y severidad de las reacciones que ocurren en nuestros animales de compañía es desconocida. Es justamente debido a la poca experiencia y conocimientos sobre este tema, que este estudio no estuvo exento de dificultades, siendo la principal lo pasivo de los médicos veterinarios para incorporarse y colaborar con el sistema una vez implementado. Sin embargo, el avance sostenido de cada una de las actividades contempladas en la planificación original, permitió obtener una serie de resultados que posibilitaron el perfeccionamiento paulatino de un sistema de notificación de RAM en su etapa de prueba. Los resultados obtenidos en cada etapa según el proyecto original, son los siguientes:

1. Diseño del formulario de notificación

Las secciones y la información solicitada que finalmente se incluyó en el formulario definitivo a utilizar en el sistema de notificación, se presenta en la Tabla N°2. Es importante mencionar, que al finalizar cada una de las tres áreas que comprende el formulario, existe la posibilidad de agregar información adicional que no está contemplada en su estructura, esto a través de un cuadro de texto sin límite de caracteres.

2. Coordinación y realización de reuniones informativas con los encargados de los Centros Veterinarios

Se coordinaron reuniones informativas con los encargados de los Centros Veterinarios, con la intención de presentarles el proyecto y solicitar su aprobación para implementar el sistema de notificación en sus respectivos centros. La reunión se llevó a cabo en dependencias del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, y como resultado de este encuentro los

encargados aprobaron la implementación del sistema y comprometieron su apoyo en el proceso.

Tabla N° 2. Secciones del formulario de notificación e información solicitada

Secciones del formulario	Información solicitada
Información general	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Información de la clínica veterinaria ➤ Quien realiza la notificación ➤ Datos del paciente ➤ Cuadro de texto (información adicional opcional)
Datos del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Clasificación del medicamento ➤ Forma farmacéutica ➤ Principios activos ➤ Nombre comercial ➤ Dosis, vía de administración, ritmo horario de dosis, duración terapia ➤ Otros medicamentos administrados (opcional) ➤ Cuadro de texto (información adicional opcional)
Datos de la reacción	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fecha de aparición signología ➤ Signos clínicos ➤ Localización de la reacción adversa ➤ Detalle específico de la reacción (cuadro de texto)

3. Desarrollo del formulario en línea para la notificación de reacciones adversas a medicamentos en pequeños animales.

Esta etapa fue la que requirió mayor tiempo entre las que constituyen el proceso. Primero, se realizó una búsqueda detallada de los medicamentos registrados para uso veterinario. Para llevar cabo esta actividad, el documento de referencia utilizado fue el registro de medicamentos de uso exclusivo veterinario, el cual se encuentra disponible en la página web del SAG. El siguiente paso fue traspasar esta lista a una planilla Excel, con la intención de introducir modificaciones a la lista original, debido a que ésta contempla los medicamentos utilizados tanto en animales de compañía como en los de producción. Posteriormente, a esta planilla se le agregaron los fármacos de uso humano más utilizados en clínica de pequeños animales. Como consecuencia, esta lista Excel quedó conformada por alrededor de 600 medicamentos.

Como resultado de esta actividad, el sistema de notificación en línea quedó conformado por cinco ventanas sucesivas, correspondiendo la primera de ellas al inicio de sesión, las tres siguientes a la información general del paciente, datos del medicamento y datos de la reacción, y finalmente, la que informa el término de la notificación, tal como se aprecia en el Anexo N°1.

4. Capacitación y socialización de sistema de reacciones adversas a medicamentos en los Centros Veterinarios de la Universidad de Chile.

Se coordinó una reunión para presentar el proyecto a los integrantes de los Centros Veterinarios. La capacitación se realizó a través de una notificación ficticia con el propósito de familiarizar al personal con el sistema y solicitar su colaboración con el envío de comentarios, dudas o sugerencias. Como resultado de esta etapa, se logró implementar el sistema en cada Centro Veterinario a la vez que se incentivó a los integrantes de cada recinto a realizar notificaciones. El número de asistentes a esta reunión por cada Centro Veterinario se presenta en la Tabla N°3.

5) Evaluación de sistema de notificación: Análisis de observaciones y resultados de la encuesta aplicada al personal de los Centros Veterinarios.

Se recibió la retroalimentación esperada por parte de los médicos veterinarios pertenecientes a los centros en los que se implementó de manera piloto el sistema de notificación en línea de reacciones adversas a medicamentos. Esta retroalimentación se obtuvo a partir de los correos electrónicos enviados por los profesionales con sus observaciones y apreciaciones acerca del sistema y en una segunda instancia a través de una encuesta en línea.

Se recibió un total de 29 notificaciones considerando los tres Centros Veterinarios. De ellas, el 68,9 % correspondió a notificaciones realizadas por el CESAVE, mientras que los HCV BILBAO y FAVET, aportaron con un 6,8% y un 24,1%, respectivamente.

El número de asistentes que enviaron observaciones por correo electrónico y que contestaron la encuesta en línea se presentan en la Tabla N°3.

Tabla N° 3. Número de asistentes y profesionales que colaboraron en el proceso, por cada Centro Veterinario.

	CESAVE	HCV BILBAO	HCV FAVET
Número de profesionales/colaboradores invitados a reunión	12	17	8
Número de profesionales/colaboradores que asistieron a reunión	9	12	5
Número de asistentes que enviaron observaciones vía correo electrónico	7	2	2
Número de asistentes que contestaron encuesta en línea	7	2	2

Es importante mencionar, que algunos profesionales realizaron más de una notificación, explicando de esta manera la no coincidencia del número de asistentes a las reuniones con el número total de notificaciones ficticias recibidas.

a) Análisis de las observaciones enviadas por correo electrónico

La recepción de los comentarios, dudas y sugerencias inició varias semanas después de realizar la reunión de implementación, a pesar del estímulo constante a los profesionales para ingresar al sistema a través del envío de documentos de apoyo atinentes al tema. En el caso del CESAVE, los primeros comentarios fueron recibidos luego de un mes desde la reunión de implementación. En el caso de los HCV BILBAO y FAVET, los escasos comentarios fueron recibidos a los dos meses y al mes, respectivamente desde la reunión.

En total, se recibieron 11 correos electrónicos considerando los tres Centros Veterinarios, correspondiendo al CESAVE el 63,6% de los correos totales, mientras que los HCV BILBAO y FAVET aportaron cada uno con un 18,1 % del total.

Un correo electrónico, independiente del centro al que estuviera adscrito el médico veterinario, podía contener varios comentarios o sugerencias, por lo que cada uno se tomó en cuenta de forma individual. A modo de ejemplo, un correo electrónico enviado por un profesional del CESAVE, sugería lo siguiente:

- *“En general me parece un sistema adecuado”*
- *“En estado reproductivo falta la opción que indique que el paciente no está esterilizado. Podría ser: entera(o) / anestro.”*
- *“En vía de administración, falta la inhalatoria”*
- *“En dosis, falta la opción de mg o ml totales (no por Kg), aún habitual para muchos fármacos”*

En la Tabla N°4, se presentan los comentarios recibidos de cada Centro Veterinario. Cinco de los comentarios presentados fueron sugeridos en al menos dos de los tres Centros Veterinarios involucrados en el proyecto.

Tabla N°4. Comentarios recibidos para la evaluación del sistema de notificación en línea implementado en cada Centro Veterinario.

Comentarios	CESAVE	HCV BILBAO	HCV FAVET
Es un sistema adecuado	X	X	X
Cambiar estado fisiológico por estado reproductivo	X		
Concepto de “duración terapia” no claro	X		
Agregar más categorías a ítem “temporalidad de la reacción”	X	X	
Especificar la unidad en ítems medibles	X	X	
Agregar más espacios para otros fármacos administrados	X		X
Falta vía de administración inhalatoria	X		
Falta en ítem de dosis la opción de mg o ml totales	X		
Inexistencia de logo que señale institucionalidad	X		
Mejorar aspecto visual	X		
Agregar el ítem “n° de lote del medicamento”	X		
Sistema debería considerar ID y clave personal, no para cada centro	X		X

b) Resultados de la encuesta en línea

Los resultados asociados a la aplicación de la encuesta en línea, se pueden dividir en dos partes: la primera corresponde a los resultados obtenidos de las preguntas asociadas al grado de satisfacción de los usuarios respecto del sistema en línea, y la segunda relacionada

a los comentarios expuestos en la última pregunta de la encuesta, la cual era de texto libre. En el Anexo N°2, se puede apreciar la encuesta aplicada a los médicos veterinarios.

De un total de 11 encuestas recibidas, el CESAVE aportó con el 63,6%, mientras que los HCV BILBAO y FAVET, contribuyeron con un 18,1% cada uno.

El grado de satisfacción y percepción general del sistema por parte de los médicos veterinarios fue evaluado por los usuarios según una escala de valoración numérica de 1 a 5, correspondiendo el 1 a la mínima aprobación y el 5 a la máxima. Los resultados asociados a cada una de estas preguntas se presentan en la Tabla N°5. En todas las preguntas se obtuvo un alto grado de valoración y satisfacción (valoración 4 ó 5), aprobando de esta manera los usuarios la accesibilidad, extensión total y terminología propuesta, entre otros.

Tabla N°5. Frecuencias relativas de cada valoración entregada por los médicos veterinarios de los tres Centros Veterinarios en los diferentes aspectos evaluados del sistema de notificación en línea implementado.

Aspecto a evaluar	Valoración				
	1	2	3	4	5
Accesibilidad con que cuenta el sistema de notificación de reacciones adversas	0%	9,1%	9,1%	27,3%	54,5%
Las secciones que contiene el formulario de notificación son apropiadas para facilitar el llenado de la información solicitada	0%	0%	9,1%	36,4%	54,5%
La información requerida en el formulario concuerda con lo que usted requiere para notificar una RAM	0%	0%	9,1%	45,5%	45,5%
La extensión total del formulario es adecuada	0%	9,1%	0%	27,3%	63,6%
La terminología utilizada en el formulario de notificación en línea es adecuada	0%	0%	0%	18,2%	81,8%
Evaluación general con la que calificaría al sistema de notificación de RAM en línea	0%	0%	0%	63,6%	36,4%

Debido a la lógica coincidencia en relación a los comentarios enviados vía correo electrónico, ya que la mayoría de los profesionales que enviaron correos electrónicos también contestaron la encuesta, a continuación se presentan solamente las observaciones que no coinciden con las expuestas en la Tabla N°4.

- *“En el ítem “Estado reproductivo”, falta la alternativa de macho entero”*
- *“Ícono que se encuentra en la página de FAVET, y que permite ingresar al formulario en línea, es muy pequeño”*
- *“Considero importante, debido al masivo uso de celulares inteligentes, un acceso a móviles”*

c) Modificaciones realizadas al sistema de notificación de RAM

Los cambios definitivos que el sistema de notificación en línea experimentó producto del envío de observaciones vía correo electrónico y la pregunta de texto libre de la encuesta en línea, fueron los siguientes:

- Cambio de “Estado Fisiológico” por “Estado Reproductivo”, en sección Datos del Animal. Se realizó este cambio, debido a que las opciones disponibles en la lista desplegable de este ítem se asemejan más a dicho estado. Entre estas opciones se cuentan “castrado”, “esterilizada”, “en lactancia”, “preñada”, etc.
- Adición a lista desplegable de opciones “entero” y “en anestro” en ítem “Estado Reproductivo”, correspondiente a la sección Datos del Animal.
- Adición de unidades de medida a modo de lista desplegable, a todos los ítems medibles. Entre ellos se cuentan edad, peso y dosis administrada.
- Incremento de 4 a 8 espacios para agregar medicamentos administrados de manera simultánea con el fármaco sospechoso.

- Adición a lista desplegable de opción “vía inhalatoria”, correspondiente al ítem “vía de administración”.
- Reemplazo de ítem “Duración terapia”, correspondiente a la sección Datos del Medicamento, por los ítems “Ritmo horario de dosis” y “Duración total terapia”. Esta modificación se realizó en vista que el concepto de “Duración terapia”, según la percepción de los médicos veterinarios, resultaba muy general e inespecífico.
- Adición a lista desplegable de múltiples opciones en ítem “Temporalidad de la reacción”, correspondiente a la sección Datos de la Reacción. Se agregaron opciones debido a que, según la experiencia de los médicos veterinarios, la mayoría de las RAM se producen antes de una hora desde la administración del medicamento.

DISCUSION

La farmacovigilancia ha tomado relevancia en los últimos años. Sin embargo, la mayoría de los programas asociados a esta disciplina se encuentran ligados a la medicina humana, siendo considerada la medicina veterinaria una extensión de dichos programas. A pesar de lo anterior, la mayoría de los países desarrollados cuentan con sistemas establecidos de vigilancia y detección de RAM en medicina veterinaria, destacando los sistemas instaurados en la Unión Europea (Woodward, 2009a) y en los Estados Unidos de Norteamérica (Woodward, 2009b). A nivel nacional, no existe en la actualidad un sistema dirigido al monitoreo de las RAM que se presentan en los animales que están siendo sometidos a una terapia farmacológica, por lo que la implementación de un sistema de monitoreo y notificación de RAM es una opción válida para tratar esta problemática.

En base a estos antecedentes, el objetivo de este estudio fue implementar un sistema piloto de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos en los Centros Veterinarios de la Universidad de Chile, con el propósito que éste fuera utilizado y posteriormente evaluado por los profesionales de cada uno de los Centros Veterinarios involucrados. De esta manera, se comienza a familiarizar a los médicos veterinarios con esta disciplina, además de perfeccionar y enfocar este formulario en base a la retroalimentación de los propios usuarios.

Según la experiencia extranjera, para implementar este tipo de sistemas de manera formal, se debe contar con un organismo que otorgue un respaldo legal permanente, con el objetivo de dar cumplimiento a las normas que rigen sobre los medicamentos de uso veterinario desde su salida al mercado. Es así como la Unión Europea, a través de su organismo central y sus agencias reguladoras en diferentes países, debe hacer cumplir un exigente marco legal, verificando de esta manera el uso seguro y eficaz de los medicamentos de uso veterinario (EMA, 2013). Una postura interesante a seguir a nivel nacional, es el sistema de farmacovigilancia en medicina humana a cargo del Instituto de Salud Pública (ISP), sistema que depende del Ministerio de Salud, y que posee una organizada red de notificación a nivel nacional (ISP, 2013). Este sistema constituye una referencia cercana para el desarrollo de esta disciplina en la medicina veterinaria,

considerando que la participación de los actores involucrados, como ha sido la tendencia, se ha incrementado con el pasar de los años.

El éxito de los modelos de sistemas de farmacovigilancia veterinaria en los países desarrollados, en gran parte se sustenta en la simpleza y comodidad que implique su utilización por parte de los usuarios. En este estudio, se evidenció que dichas características son fundamentales al momento de realizar una notificación, ya que según los resultados de la encuesta aplicada a los médicos veterinarios, aspectos como la accesibilidad, extensión total y terminología asociada al formulario de notificación presentado, obtuvieron un 54,5%, 63,6% y un 81,8% de valoración máxima, respectivamente, ratificando que el llenado de los formularios depende en gran medida de cómo estén estructurados y que no impliquen una alta demanda de tiempo para el notificador. Es por este motivo, que la mayoría de los formularios incluidos en los sistemas de notificación de RAM en medicina veterinaria, están constituidos generalmente por un máximo de cuatro secciones. En base a lo señalado, las secciones finalmente incluidas en el formulario piloto de notificación, fueron datos generales, datos del medicamento y datos de la reacción. Un ejemplo de sistema que ha tenido éxito y que comparte esta característica es el formulario utilizado en Alemania, que posee las mismas tres secciones principales, además de otras características como tener una vía de ingreso común con el de medicina humana y ser legalmente el único medio de notificación aceptado (Ibrahim y Wilke, 2009).

Los fármacos incluidos en la sección datos del medicamento consideró tanto los registrados por el SAG para uso veterinario como los utilizados en forma extraetiqueta que tienen registro por el ISP y que son de uso humano. En consecuencia, se debió adicionar a la lista, aproximadamente 200 medicamentos de uso humano. Esta es una problemática que seguramente no cambiará en el corto o mediano plazo, debido a que muchos medicamentos que se requieren para la terapia de pequeños animales no cuentan con registro veterinario (Novotny, 2003), como es el caso de los antineoplásicos, antihipertensivos, analgésicos, entre otros. Además, la aparición de RAM está fuertemente condicionada por la medicación que hacen los propios dueños a sus mascotas, lo que se corrobora con el estudio de Mondaca (2006), en el cual el 68,75% de los vendedores de farmacias consultados,

informaron la solicitud de venta de fármacos de uso humano, para ser utilizados en mascotas.

Las últimas etapas de este estudio, que contemplaron la implementación del sistema en los Centros Veterinarios y su evaluación en base a las observaciones de los profesionales que comenzaron a utilizarlo, concentró la mayor cantidad de dificultades que se presentaron durante su desarrollo. Primero que todo, antes de implementar el sistema se debió programar reuniones con cada uno de los Centros Veterinarios con la intención de presentarles oficialmente el sistema de notificación. Este punto se caracterizó por las continuas postergaciones de los encuentros programados en los centros involucrados, debido principalmente a la carga de trabajo y los sistemas de turnos asignados a los profesionales. Superada dicha etapa, los resultados de este estudio dependían en gran medida de los comentarios, dudas o sugerencias enviadas al correo electrónico creado especialmente para ese fin y de la valoración del sistema través de una encuesta en línea. Las dificultades más cruciales ocurrieron precisamente en esta etapa del estudio, siendo las razones principales lo pasivo de los médicos veterinarios para incorporarse y colaborar con el sistema una vez implementado y la escasa respuesta en relación al envío de observaciones y encuesta en línea. En relación a este tema, permanentemente se estimuló a los médicos veterinarios a participar en este proceso, con el envío regular de correos electrónicos en los cuales se les adjuntaban documentos relativos al tema y se les invitaba a ingresar al sistema para que lo conocieran en mayor profundidad y pudieran enviar sus observaciones para su mejora paulatina. Sin embargo, el aparente poco interés por parte de los profesionales a participar y colaborar con el sistema de notificación no es un hecho que se pueda catalogar de ocurrencia solamente en el plano local, ya que en España uno de los principales problemas asociados a la subnotificación de RAM, es la poca participación de los profesionales vinculados al rubro (Alegre *et al.*, 2007). En el caso de este estudio, la escasa participación de los HCV BILBAO y FAVET, se atribuye a la carga de trabajo, los sistemas de turnos asignados a sus profesionales, la escasa experiencia y la exigua cantidad de estudios relativos a la farmacovigilancia veterinaria a nivel local. Como se mencionó, la ocurrencia de este hecho no afecta solamente al plano local, ya que países con sistemas de farmacovigilancia

ya establecidos en la medicina humana y veterinaria, han debido organizar programas para estimular la participación de los profesionales en este proceso. Es por esto que la OMS, en uno de sus últimos boletines acerca de la vigilancia y seguridad de medicamentos, incluyó una serie de acciones que permitirían promover la notificación en los profesionales del área sanitaria, destacando el fácil acceso a los formularios de notificación, suministro de información relativa al tema a través de una página web, provisión de información en los medios de comunicación, entre otros (OMS, 2012). Una alternativa para hacer frente a la subnotificación sería establecer la obligatoriedad legal de la notificación a los profesionales médicos veterinarios. Sin embargo, según la experiencia señalada por Naidoo (2009), esto no contribuyó al éxito del sistema al observar que el número de notificaciones en Sudáfrica no aumentó, aludiendo los médicos veterinarios a la falta de tiempo y lo tedioso que resulta llenar los formularios. Es por lo anterior, que mientras el actual sistema piloto de notificación se encuentre en una etapa de consolidación, se debe continuar con las medidas de estimulación aplicadas durante el estudio y otras como invitaciones a jornadas, retroalimentación de las notificaciones recibidas, información de medicamentos, entre otras.

Las mejoras incorporadas al formulario fue una de las actividades fundamentales de este proyecto. Los comentarios, dudas o sugerencias enviadas por los médicos veterinarios de los Centros Veterinarios permitieron adaptar el sistema a sus necesidades. Entre las observaciones más frecuentes destacaron los comentarios “*es un sistema adecuado*” y “*es un sistema simple y rápido*”. Además, se solicitó la adición de opciones a las listas desplegables predeterminadas y la inclusión de algunas unidades de medida. Es importante mencionar, que al estar el formulario en un formato electrónico, simplifica el llenado de la información por parte de los usuarios, reduciendo de esta manera la dificultad y los tiempos de notificación (Ibrahim y Wilke, 2009). Es por lo anterior, y considerando el éxito de estos modelos extranjeros, que las modificaciones más preponderantes recayeron en la inclusión de opciones a listas despegables, destacándose la adición de “vía inhalatoria” al ítem vía administración, “entero” y “en anestro” en ítem estado reproductivo o las múltiples opciones al ítem temporalidad de la reacción, entre otras, y la inclusión de unidades de medida en ítems como edad, peso y dosis. Entre los aspectos que fueron mencionados en

las observaciones de los profesionales que contribuyeron a este estudio, pero que por el momento se desestimó su incorporación en el formulario final, se cuentan entre otros la “falta de un logo institucional” y “considerar un ID y clave personales, no para cada centro veterinario”, aspectos que si bien son parte importante de un sistema de notificación a la altura de los utilizados en los países desarrollados, en el caso de este estudio, al implementar un sistema piloto de notificación, el propósito fundamental se enfocó en la creación de un sistema competente que pueda ser utilizado a mediano plazo, por lo que la institucionalidad y otros detalles asociados al sistema son considerados etapas posteriores.

Finalmente, los resultados de este estudio sugieren que el establecimiento de un sistema de notificación de RAM en medicina veterinaria, es un proceso que debe partir por motivar a los médicos veterinarios a participar en una disciplina que cada vez está tomando mayor relevancia, ya sea colaborando con la mejora continua del sistema a través de su revisión periódica y el envío de las notificaciones cuando el caso así lo amerite. Un punto relevante es contar también con una institución que otorgue un respaldo normativo, que en el futuro permita sustentar de manera continua al sistema y hacer valer a través de normativas legales las implicancias que abarque el sistema de notificación.

CONCLUSIONES

De este estudio se desprenden las dificultades que presenta implementar un sistema de notificación de RAM en medicina veterinaria. Coincidiendo la experiencia extranjera, los principales factores que incidieron en los bajos niveles de colaboración de los médicos veterinarios participantes de este estudio, estarían ligados a la carga de trabajo y sistema de turnos asignados, pero principalmente a lo pasivo de los profesionales para incorporarse a esta nueva disciplina. Esta problemática, presente también en países con sistemas de notificación de RAM establecidos y que cuentan con el respaldo de instituciones, recursos y estrategias de motivación, asoma como la dificultad a superar para implementar con éxito un sistema de estas características.

El sistema de notificación a implementar en la clínica de pequeños animales, debe ser conciso y preciso, solicitando sólo la información necesaria en la menor cantidad de secciones, pero incluyendo espacios para libre escritura que permitan incorporar información adicional. Además, la plataforma en línea que sustenta el sistema de notificación de RAM, debe contar con una buena accesibilidad y atractivo visual, para de esta manera facilitar el ingreso y estimular la notificación por parte de los médicos veterinarios.

Uno de los aspectos más relevantes y que puede condicionar el éxito de un sistema de este tipo, está ligado a las estrategias de motivación que permitan incentivar a los usuarios a utilizar el sistema en forma permanente. Es así como páginas web, artículos de revistas, capacitaciones e invitaciones a seminarios relacionados al tema, entre otras actividades, podrían ser aspectos que ayudarían a mantener vigente el interés por esta disciplina. A nivel local, es fundamental contar con tácticas que permitan desde un comienzo fomentar la notificación por parte de los usuarios, para permitir que el desarrollo y consolidación de esta disciplina a nivel veterinario ocurra en un corto a mediano plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- **AEMPS. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. ESPAÑA.** 2012. Boletín de farmacovigilancia veterinaria año 2011. [en línea] <<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/boletinesFV-Vet/docs/boletinFV-Vet-2011.pdf>> [consulta: 02-04-2013].
- **AEMPS. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. ESPAÑA.** 2013a. Información para las notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por parte de ciudadanos. [en línea] <<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-ciudadanos.htm>> [consulta: 17-03-2013].
- **AEMPS. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. ESPAÑA.** 2013b. Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. [en línea] <<http://www.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST353ZI49445&id=49445>> [consulta: 11-05-2013].
- **ALEGRE, T; JIMÉNEZ, L; KUKIELKA, E.** 2007. Farmacovigilancia veterinaria: una asignatura pendiente, necesitamos aprobarla urgentemente. *RCCV*. 1(2): 96-107.
- **BOOTHE, D.** 2001. Vigilancia de fármacos terapéuticos. **In:** *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. JD Bonagura (ed). Vol 1, 3rd ed. McGraw-Hill Interamericana de España. S.A.U. Madrid, España. pp 28-35.
- **CHAUVIN, C.; MADEC, F.; GUTTET, M.; SANDERS, P.** 2002. Pharmacoepidemiology and – economics should be developed more extensively in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 25(6): 455-459.
- **EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** 2006. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMA/126670/2006. Londres.2 p.
- **EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** 2013. Veterinary pharmacovigilance. [en línea] <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000190.jsp&mid=WC0b01ac058002d89c> [consulta: 29-05-2013].

- **FDA. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 2013. Cumulative veterinary adverse event (ADE) reports. [en línea] <<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/ProductSafetyInformation/ucm055369.htm>> [consulta: 08-03-2013].

- **FUSCO, M; DOS SANTOS, C; EDAIS, V.** 2010. Fármacovigilancia veterinaria e a saúde humana: uma revisao dos programas seleccionados de notificacao de eventos adversos a medicamentos veterinarios. Arch. Vet. Sci. 15(1): 49-61.

- **GONZÁLEZ, A; FERNÁNDEZ, N; SAHAGÚN, A; GARCÍA, J; DIEZ, M; TAMAME, P; SIERRA, M.** 2010. Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. Rev. MVZ Córdoba. 15(2): 2127-2135.

- **HODGE, T.M.** 2009. Pharmacovigilance in the US - an industry perspective. **In:** KN Woodward. Veterinary Pharmacovigilance. Adverse reactions in veterinary medicine. Wiley-Blackwell, United Kingdom. pp 231-286

- **HONRUBIA, M.; BOTANA, L.; SIERRA, M.A.** 2002. Aspectos técnicos del desarrollo de fármacos. **In:** Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1sted McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U., Madrid, España. pp 690-713.

- **IBRAHIM, C; WILKE, A.** 2009. Pharmacovigilance in Germany. **In:** Woodward, K.N. Veterinary Pharmacovigilance. Adverse reactions in veterinary medicine. Wiley-Blackwell, United Kingdom. pp 65-90.

- **ISP. INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA. MINISTERIO DE SALUD. CHILE.** 2013. Subdepartamento de vigilancia: Desarrollo de la Fármacovigilancia en Chile. [en línea] <http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/desarrollo_farmacovigilancia_chile> [consulta: 17-05-2013].

- **KAMPHUIS, T.** 2001. International harmonization in veterinary pharmacovigilance. Proceedings of PostGraduate Training Session on Veterinary Pharmacovigilance, Veterinary School of Lyon. April, 2001.

- **MONDACA, C.** 2006. Uso de medicamentos por parte de propietarios de mascotas. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Iberoamericana, Fac. Medicina Veterinaria. 92 p.

- **MORALES, M.; RUIZA, I.; MORGADOS, C.; GONZÁLEZ, X.** 2002. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. Rev. Chil. Infect. 19 (Supl 1): S42-S45.
- **MORALES, A; SANCHEZ, M; GARCÍA, F; CORONADO, R; LATOUCHE, O; RIVERO, L; LEAL, L; LÓPEZ, P; RODRÍGUEZ, C.** 2010. Hipersensibilidad Tipo I asociada a la administración de nandrolona, boldenona, y dexametasona en un equino pura sangre de carrera. AVFT. 29 (2): 25-27.
- **NAIDOO, V.** 2009. Veterinary Pharmacovigilance: a South African perspective. **In:** Woodward, K.N. Veterinary Pharmacovigilance. Adverse reactions in veterinary medicine. Wiley-Blackwell, United Kingdom. pp 151-162.
- **NOVOTNY, M.** 2003. Farmacología clínica: Principios terapéuticos. **In:** Adams, R. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Zaragoza, España. pp. 57-68.
- **OMS. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.** 1972. International Drug Monitoring: The role of national centres. World Health Organ Tech. Rep. Ser. 498: 1-25.
- **OMS. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.** 2012. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Sistema de notificación para el público en general. 34 p.
- **ORITO, K.; SAITO, M.; FUKUNAGA, K.; MATSUO, E.; TAKIKAWA, S.; MUTO, M.; MISHIMA, K.; EGASHIRA, N.; FUJIWARA, M.** 2008. Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther. 31(3): 259-264.
- **PÉREZ, R.** 2010. Fase farmacocinética. Farmacología Veterinaria. Universidad de Concepción, Chile. 3:32-64. [en línea] <http://www.sibudec.cl/ebook/UDEC_Farmacologia_Veterinaria.pdf> [consulta: 20-03-2013].
- **REDFERN, W.S.; WAKEFIELD, I.D.; PRIOR, H.; POLLARD, C.E.; HAMMOND, T.G.; VALENTIN, J.P.** 2002. Safety Pharmacology – a progressive approach. Fundam. Clin. Pharmacol. 16(3): 161-173.
- **SAG. SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO. MINISTERIO DE AGRICULTURA. CHILE.** 2005. Decreto N° 25. Reglamento de Productos

Farmacéuticos de uso Exclusivamente Veterinario. Título II. Del Registro Sanitario de los Productos. pp 8-15.

- **SENASA. SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD AGROPECUARIA. ARGENTINA.** 2011. Resolución N° 323 del 01 de junio de 2011, Farmacovigilancia veterinaria. [en línea] <<http://www.senasa.gov.ar/contenido.php?to=n&in=1471&io=16847>> [consulta: 18-04-2013].
- **SEVERINO, G.; DEL ZOMPO, M.** 2004. Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. *Pharmacol. Res.* 49 (4): 363-373.
- **UNIÓN EUROPEA.** 2001. Directiva 2001/20/EC del Parlamento Europeo y del Consejo del 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. 11 p.
- **UNIÓN EUROPEA.** 2008. The rules governing medicinal products in the European Union. Vol 9: Pharmacovigilance. Medicinal products for human and veterinary use.155-187. [en línea] <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf> [consulta: 15-01-2013].
- **WALLER, P.; EVANS, S.** 2003. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 12 (1): 17-29
- **WOODWARD, K.N.** 2005. Veterinary Pharmacovigilance. Part 2. Veterinary pharmacovigilance in practice - the operation of a spontaneous reporting scheme in an European Union Country - the UK, and schemes in other countries. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28(2): 149-170.
- **WOODWARD, K.N.** 2009a. Veterinary Pharmacovigilance in the European Union. **In:** Veterinary Pharmacovigilance. Adverse reactions in veterinary medicine. Wiley-Blackwell, United Kingdom. pp 19-46.
- **WOODWARD, K.N.** 2009b. Veterinary Adverse Drug event reporting in the United States, Australia and Canada. **In:** Veterinary Pharmacovigilance. Adverse reactions in veterinary medicine. Wiley-Blackwell, United Kingdom. pp 119-150.

ANEXOS

Anexo N° 1. Secciones de sistema de notificación de RAM en línea

The screenshot shows a web browser window with the URL `favet.veterinaria.uchile.cl/ram.cl/`. The page title is "FICHA DE NOTIFICACIÓN DE...". The main content is a login form titled "Inicio de Sesión". The form contains two input fields: "Usuario" and "Contraseña", followed by an "Entrar" button.

The screenshot shows the "FICHA DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS" form. The page title is "FICHA DE NOTIFICACIÓN DE...". The form is divided into several sections:

- DATOS DE LA CLÍNICA VETERINARIA:** Includes fields for "Nombre de la Clínica Veterinaria *" (with a dropdown menu showing "Consultorio Veterinario El Roble"), "Dirección", "Teléfono", and "Correo Electrónico".
- QUIEN REALIZA LA NOTIFICACIÓN:** Includes a dropdown menu for "Elija una opción *" with options: "Médico Veterinario", "Enfermero/a Veterinario", and "Técnico Veterinario".
- DATOS DEL ANIMAL:** Includes fields for "Nombre del paciente *", "N° de ficha *", "Especie (Elija una opción): *", "Raza *", "Sexo (Elija una opción) *", "Edad *", "Peso *", "Estado Reproductivo (Elija una opción) *", "Estado de salud al momento del tratamiento", and "Otros antecedentes, manejos y/o enfermedades previas".

At the bottom of the form, there is a red note: "(Los campos marcados con * son obligatorios)" and a "Guardar-> Siguiente" button.

FICHA DE NOTIFICACIÓN DE SUSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

Datos del Medicamento

Complete esta sección con la información del medicamento que usted considere que causó la Reacción Adversa. En caso de no encontrar la opción en las listas, seleccione "Otro" y escriba la información.

Clasificación *
 Forma Farmacéutica *
 Principios Activos *
 Nombre Comercial *
 Señale algún otro antecedente del medicamento sospechoso
 Dosis administrada *
 Vía de administración *
 Ritmo horario de dosis
 Duración total terapia

Mencionar otros medicamentos administrados, aparte del medicamento sospechoso (si es el caso):

Nombre Comercial	Dosis Administrada	Vía de administración	Duración terapia

Otros antecedentes del medicamento notificado

(Los campos marcados con * son obligatorios)

FICHA DE NOTIFICACIÓN DE SUSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

INGRESO REALIZADO CON ÉXITO

DATOS DE LA REACCIÓN

Fecha de aparición de la signología
 Temporalidad de la reacción (lapso entre administración y presentación de signología) * 2013 elija una opción

Signos Clínicos:

(Marque el tipo de signo clínico evidenciado, puede elegir más de uno *)

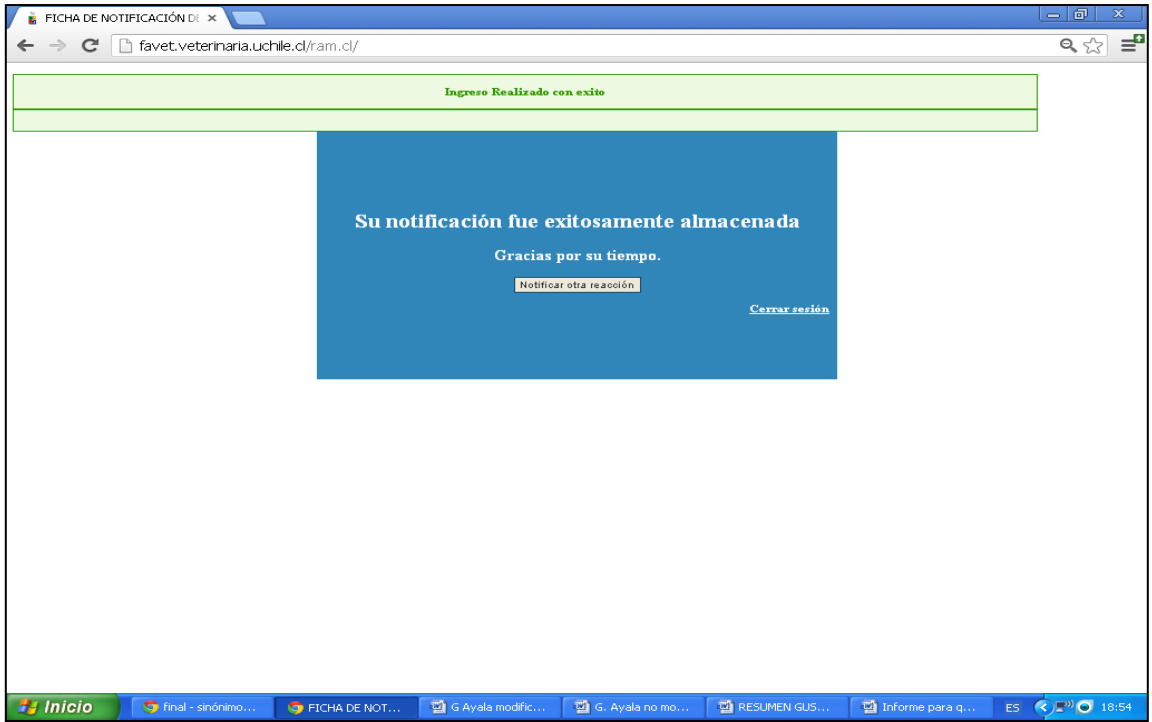
Dermatológico
 Locomotor
 Respiratorio
 Neuroológico
 Otro

Si incluyó "otro", detalle:

Localización de la reacción adversa

Detalle específico de la reacción

(Los campos marcados con * son obligatorios)



Anexo N° 2. Encuesta de evaluación del sistema aplicada a médicos veterinarios

Evaluación Sistema de Notificación de Reacciones Adversas

La siguiente encuesta tiene como propósito conocer la evaluación del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos, por parte de quienes han comenzado a utilizarlo en su etapa inicial de implementación. Las respuestas van de 1 a 5, siendo "1" el menor nivel de satisfacción y "5" el máximo.

1. ¿ Cómo calificaría la accesibilidad con que cuenta el Sistema de Notificación de Reacciones Adversas ?

1 4
 2 5
 3

2. ¿ Considera usted que las secciones en que esta dividido el Formulario de Notificación, son apropiadas para facilitar el llenado de la información que se solicita ?

1 4
 2 5
 3

3. En base a la información requerida en el Formulario, ¿ considera que concuerda con lo que en general se necesita notificar ?

1 4
 2 5
 3

4. En relación a la extensión total del formulario, ¿ considera que es la adecuada ?

1 4
 2 5
 3

5. ¿ Encuentra apropiada la terminología utilizada en el Formulario de Notificación ?

1 4
 2 5
 3

6. ¿ Con que evaluación general calificaría al actual Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos ?

1 4
 2 5
 3

* 7. En el siguiente cuadro de texto, escriba la información que permita complementar la calificación de alguna/s de las preguntas, o bien, información general que considere relevante y que no se mencione en esta encuesta. Este ítem es de gran relevancia, debido a que permitirá conocer la opinión más personalizada de quienes han visto o utilizado el sistema, contribuyendo de esta manera a su perfeccionamiento e implementación definitiva.