

Farmacovigilancia en medicina veterinaria: una perspectiva desde el punto de vista internacional y situación actual en Chile

Pharmacovigilance in veterinary medicine:
an international perspective and the current situation in Chile

D Iragüen^{a*}, S Urcelay^b, B San Martín^a

^aDepartamento de Ciencias Clínicas, Unidad de Farmacología Veterinaria.

^bDepartamento de Medicina Preventiva Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

SUMMARY

Pharmacovigilance is an activity that involves the detection and evaluation of adverse drug reactions. These are unintended and harmful reactions which occur at doses that are normally used in animals for the prophylaxis, diagnosis or treatment of diseases or the modification of physiological function. Pharmacovigilance programs for human and veterinary medicine have been established by the United States of America, the European Union, the United Kingdom and Australia, among others. These programs gather information on adverse reactions by spontaneous reporting systems. Regulatory agencies analyze the reports and adopt decisions as needed, such as the modifications of the technical specifications or the withdrawal of certain drugs of the market, as it has been done for human medicine. Since 1995, a human pharmacovigilance program has been established in Chile and is carried out by the Instituto de Salud Pública. On the contrary, safety and efficacy of veterinary medicines are only considered in the registration process under the responsibility of the Ministry of Agriculture (Servicio Agrícola y Ganadero). As a consequence, the frequency and severity of adverse reactions remains unknown. The importance of pharmacovigilance programs and the actions needed to fulfill their objectives are shown by the international experience. An analysis of the strengths and weaknesses of international pharmacovigilance systems and the current situation in Chile is presented.

Palabras clave: reacción adversa a medicamentos, farmacovigilancia, medicamentos.

Key words: adverse drug reactions, pharmacovigilance, drugs.

INTRODUCCION

Dentro de las características de un fármaco ideal está el que no genere daño alguno en el paciente. Sin embargo, la realidad es diferente al considerar que todo medicamento tiene la capacidad de producir efectos adversos (Rang y col 2000). Esta situación obliga a la existencia de un sistema encargado de vigilar ciertas características de los medicamentos, como la seguridad, la eficacia y la calidad, de manera de proteger la salud de los pacientes de los efectos no deseados.

La farmacovigilancia es una actividad dirigida a la detección y estudio de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). En la medicina humana ha tomado importancia desde hace ya más de treinta años. La farmacovigilancia ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 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). Es importante destacar en esta definición lo que se entiende por una reacción adversa. Diversos autores y organismos internacionales coinciden al señalar que “una reacción adversa a medicamentos corresponde a 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 1993, Comisión Europea 2001).

La farmacovigilancia se traduce entonces en un continuo proceso de evaluación y registro de RAM, acompañado de medidas para mejorar el uso seguro de medicamentos aprobados para su comercialización, involucrando a la industria farmacéutica, autoridades reguladoras, profesionales de la salud y pacientes (Waller 1998, Waller y Evans 2003).

Ambos conceptos, farmacovigilancia y RAM, han sido también aplicados a la medicina veterinaria. No obstante, surgen algunas complicaciones al considerar la existencia de factores que no están contemplados en la medicina humana y que algunas veces pueden ser determinantes para la presentación de una RAM en la me-

Aceptado: 03.10.2007

* Avda. Santa Rosa 11735, La Pintana, Santiago, Chile; Correo 2 Casilla 15, La Granja, Santiago, Chile; diraguen@uchile.cl

dicina veterinaria. Estas pueden ser la especie animal, la raza, el uso de medicamentos no registrados para uso veterinario o el uso de medicamentos sin considerar las indicaciones señaladas en el etiquetado, entre otros (Woodward 2005^b).

Las actividades de farmacovigilancia requieren de un programa establecido sobre una base reguladora, tal como se realiza en países como Canadá, Estados Unidos de América, Unión Europea y otros.

CAMPO DE ACCION DE LA FARMACOVIGILANCIA

Dentro del amplio campo de interés, el principal objetivo es la seguridad clínica y la eficacia de los medicamentos, independiente de que éstos sean de naturaleza química (como son los antimicrobianos, antiparasitarios, anestésicos y otros) o biológica, como, por ejemplo, las vacunas. En este último caso, la mayoría de las RAM corresponden a reacciones alérgicas, pudiendo ocurrir además procesos infecciosos generalmente debido a fallas en el control de calidad durante la elaboración (Keck e Ibrahim 2001). Ejemplo de lo anterior fue lo ocurrido en los Países Bajos en 1998, en que a través de un programa de vacunación contra la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina, con un producto que posteriormente se verificó contenía suero fetal bovino contaminado con el virus de la Diarrea Viral Bovina, se infectó una gran cantidad de animales (Kamphuis 2001).

Uno de los objetivos de la farmacovigilancia es la identificación y el estudio de las RAM conocidas y esperadas que se pueden presentar en la población expuesta. Sin embargo, en la etapa de vigilancia farmacológica, existe la posibilidad que se presenten RAM desconocidas e inesperadas en la población que recibe un fármaco y que no fueron detectadas en los estudios clínicos. Esta situación puede tener varias causas, siendo una de ellas que los individuos utilizados en los estudios clínicos generalmente son sometidos a diversos criterios de inclusión como la edad, la especie y la raza, entre otros, constituyendo una población relativamente homogénea que no representa a cabalidad la población real que será expuesta al medicamento; por lo tanto, estos estudios no contemplan todas las condiciones de campo (Chauvin y col 2002). Otras posibles causas son la baja frecuencia de presentación de RAM y el prolongado tiempo que tardan en presentarse, superando el período establecido en el estudio clínico.

Otra posible causa de la presentación de RAM desconocidas se debe a que en los estudios clínicos generalmente se incluyen individuos sanos y, en algunos casos particulares, individuos que cursan con una patología específica. Sin embargo, la realidad en la práctica clínica es muy diferente, si se considera que los pacientes que requieren una terapia farmacológica difícilmente se encuentran en un óptimo estado de salud. En animales

enfermos es posible que cambien todos los factores que determinan la disposición del medicamento en el organismo, determinando un fracaso en la terapia o la presentación de reacciones adversas desconocidas. Los cambios metabólicos y la excreción de medicamentos en individuos enfermos son factores importantes que determinan que las concentraciones plasmáticas de los fármacos puedan no encontrarse en el rango terapéutico. En este contexto, la vigilancia de fármacos estaría indicada cuando el efecto terapéutico esperado de un fármaco no se presenta o es de menor magnitud a la esperada. Ejemplo de ello es cuando es necesario determinar la concentración plasmática eficaz en un individuo, como es el caso del fenobarbital, o cuando se sospeche de un cuadro de toxicidad originado por interacciones medicamentosas. Por lo general, los fármacos que deben vigilarse corresponden a aquellos que son de toxicidad conocida (anticonvulsivantes), tienen cinéticas de orden cero o son dosis dependientes (aminofilinas), tienen estrecho rango terapéutico (digoxina) o tienen alta variabilidad farmacocinética entre individuos (Boothe 2001). En este contexto, el análisis de muestras biológicas obtenidas de los pacientes en tratamiento permite a los clínicos ajustar las dosis o los intervalos de administración de los medicamentos, de manera de asegurar un éxito terapéutico y evitar posibles RAM que se producen como consecuencia de la acumulación de los fármacos en el organismo (McKindley y col 1998, Boothe 2001).

Por otro lado, la administración de politerapias puede dar origen a interacciones medicamentosas de diversa índole, afectando la respuesta a uno o más fármacos administrados en forma simultánea. Al respecto, se han documentado interacciones medicamentosas derivadas de procesos de inducción enzimática (Harauchi e Hirata 1994, Hojo y col 2002), inhibición enzimática (Hirt y col 2003, Kuroha 2004), y alteraciones en la absorción de fármacos (McEntee y col 2003, Amatori y col 2004, Kuroha 2004), entre otros.

Adicionalmente, la farmacovigilancia en medicina veterinaria se fundamenta más aún si consideramos que es común el uso de medicamentos sin respetar las instrucciones del etiquetado o se utilizan medicamentos que no han sido registrados para uso veterinario. Esto último es muy frecuente en la medicina de animales pequeños. A modo de ejemplo, no hay fármacos antineoplásicos registrados para uso veterinario; por lo tanto, las RAM que pueden presentarse podrían ser las señaladas para humanos, como la depresión de la hematopoyesis posterior al uso de ciclofosfamida (Jalil y Pandey 1987).

Es importante señalar que no sólo los animales que son tratados con productos veterinarios competen a la farmacovigilancia. También se deben considerar las RAM que puedan ocurrir en las personas que manipulan los medicamentos veterinarios y las RAM que pueden ocurrir en humanos que consumen alimentos provenientes de animales tratados con fármacos antiparasitarios o

antimicrobianos. Así, por ejemplo, a nivel mundial se prohíbe el uso de cloranfenicol (CAF) en animales de producción, ya que se han documentado RAM en humanos, principalmente pancitopenia (Fraunfelder 1982), depresión medular irreversible y aplasia medular irreversible (Issaragrisil y Piankijagun 1985, Nahata 1989, Rayner y Buckey 1996); todos estos eventos pueden ocurrir independiente de las dosis. Por otro lado, se comprobó que este fármaco no es inactivado por los tratamientos térmicos a los cuales son sometidos los alimentos.

Contando con el antecedente que no se aceptan niveles residuales de CAF en alimentos a nivel internacional, y que la presencia de cualquier nivel de cloranfenicol o sus sales es un riesgo para la salud humana, en Chile, a partir del año 1996, se prohibió el uso de especialidades farmacéuticas que contuvieran cloranfenicol o cualquiera de sus sales, en animales cuyos productos y subproductos sean destinados a la alimentación humana (SAG 1996). En Resolución Exenta, se indicó explícitamente un plazo de 180 días para que se modificaran los registros de los productos que contenían este fármaco (o cualquiera de sus sales) y una vez vencido el plazo, se canceló el registro de todos aquellos productos farmacéuticos de uso veterinario que incorporaran en su formulación este principio activo o cualquiera de sus sales (SAG 1996). Las mismas acciones se llevaron a cabo dos años más tarde con los productos farmacéuticos que contenían sustancias derivadas de nitrofuranos y 5-nitroimidazoles utilizados en animales cuyos productos sean o puedan ser destinados a la alimentación humana. Esta prohibición se basó en que dichas sustancias tienen un demostrado potencial carcinogénico (SAG 1998). Ambos ejemplos ilustran la importancia de la evaluación de la seguridad de fármacos de uso veterinario no solamente en animales, sino que también en humanos.

La constante evaluación de la seguridad de los medicamentos en medicina veterinaria contempla también aquellas reacciones que pudieran tener lugar en las personas que administran los medicamentos veterinarios, tal como es considerado por las normativas de la Unión Europea (Unión Europea 2001^a). Woodward (2005^c) señala que en el año 2004 en el Reino Unido se notificaron 101 RAM asociadas a la manipulación de fármacos veterinarios. De éstas, 61 se asociaron a antiparasitarios, 28 a vacunas y 12 a otros fármacos. En el caso de los antiparasitarios, la mayoría de las reacciones respondieron a signos clínicos relacionados con la exposición a órganofosforados. En el caso de las RAM presentadas en humanos a consecuencia de la administración de vacunas, éstas se asociaron a lesiones en manos y dedos derivadas de la administración masiva de vacunas en aves y cerdos utilizando equipos de alta presión. Estas reacciones generalmente involucran la inoculación de aceites u otros solventes que generan un extenso y progresivo daño tisular; pero también debe considerarse que algunas vacunas pueden contener microorganismos

zoonóticos que pueden tener un rol patógeno en individuos que se encuentran inmunocomprometidos.

CLASIFICACION DE LAS RAM

En párrafos anteriores ya se señaló una primera clasificación de RAM, en conocidas o esperadas y desconocidas o inesperadas, en relación a si éstas fueron o no identificadas en los estudios clínicos exigidos a la industria farmacéutica antes de solicitar el registro. Esta primera clasificación se superpone a otros criterios establecidos por diversos investigadores nacionales e internacionales, dentro de los cuales cabe mencionar los mecanismos generadores de las RAM, la incidencia, mortalidad y tratamiento.

En relación a los mecanismos por los que se generan las reacciones adversas, actualmente se plantea una clasificación, identificando principalmente aquellas reacciones que derivan del efecto farmacológico o toxicológico de los medicamentos y las que se derivan de efectos alérgicos (Keck e Ibrahim 2001). El primer caso, comprende aquellos cuadros digestivos o renales consecuencia del uso de antiinflamatorios no esteroideos como ha sido señalado por Heeb y col (2005) y Enberg y col (2006) o la insuficiencia renal posterior a la administración de aminoglucósidos (Albarellos y col 2004), entre muchos otros ejemplos. El segundo, se explica por reacciones inmunomediadas de magnitud variable, como las que tienen lugar a consecuencia de la administración de penicilinas o sulfonamidas; estas últimas de mayor magnitud en equinos como ya fue señalado por Tjälve (1997).

Una clasificación de RAM más compleja utilizada por algunos países que cuentan con un sistema de farmacovigilancia considera la probabilidad de que la reacción haya sido causada por el medicamento. En este caso, las RAM pueden agruparse en 4 categorías: A, B, O y N.

Las RAM Tipo A son aquellas que tienen relación con el mecanismo de acción del fármaco. Generalmente son eventos dependientes de las dosis utilizadas y desaparecen al suprimir la medicación (Honrubia y col 2002, Morales y col 2002). Ejemplos de estas reacciones lo constituyen las hemorragias por uso de anticoagulantes y la bradicardia producto de los antagonistas β -adrenérgicos. Estas reacciones son además predecibles y de alta incidencia existiendo una asociación en el tiempo entre la exposición al medicamento y la aparición de los signos clínicos (Morales y col 2002, Redfern y col 2002, Severino y del Zompo 2004).

Las RAM Tipo B o reacciones bizarras, son farmacológicamente imprevisibles e independientes de la dosis. Simulan en general una patología orgánica cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento y están asociadas por lo general a una elevada tasa de morbilidad y mortalidad (Redfern y col 2002, Severino y del Zompo 2004, Hunziker y col 2002, Morales y col 2002). Ejemplos de

este tipo de reacciones son la hipersensibilidad debida a la penicilina y la supresión de médula ósea producida por el cloranfenicol.

Las RAM Tipo O se establecen cuando no es posible establecer un juicio de causalidad entre la reacción adversa y la administración del fármaco. Las RAM para las cuales existen dudas de que fueron causadas por el medicamento se incluyen en la categoría N (Honrubia y col 2002). Esta clasificación lleva implícita la necesidad de que la persona que observa la RAM (médico veterinario, propietario, farmacéutico) emita un juicio de causalidad entre la reacción y el medicamento.

Una modificación a la clasificación A, B, O, N incluye las categorías de RAM Tipo C, D y E (Lawrence y Bennet 1992, Lazarou y col 1998). Las RAM Tipo C o crónicas son aquellas que se manifiestan tras la administración prolongada o continua de un fármaco, sin estar en relación con la dosis. Son reacciones conocidas y previsibles y se explican por la aparición de fenómenos celulares adaptativos; ejemplo de ello es la farmacoddependencia en el caso de la medicina humana o la Enfermedad de Cushing por terapias con prednisona en medicina veterinaria (Nelson y Couto 2003). La categoría D o RAM tardías involucra aquellos efectos diferidos que aparecen un tiempo después de la administración del medicamento, incluso en la descendencia; ejemplo de ésta es la teratogénesis debida a la administración de talidomida (Dimopoulos y Eleutherakis-Papaiaovou 2004). Las RAM Tipo E son las que surgen ante la interrupción brusca de un tratamiento y son consecuencia de los efectos supresores y de rebote posterior a la ingesta prolongada de un medicamento; ejemplo de éstas es la insuficiencia renal debida a la supresión de glucocorticoides o las convulsiones al interrumpir bruscamente una terapia con fenobarbital (Bosco 2006).

EVALUACION DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DURANTE EL DESARROLLO DE FARMACOS

Desde que un nuevo fármaco es descubierto hasta que éste es comercializado deben realizarse numerosos estudios de alta complejidad, enfocados a descubrir o verificar los efectos del fármaco (clínicos y adversos).

Los estudios preclínicos están enfocados principalmente a determinar la actividad y la valoración biológica específica del fármaco, correspondiendo esta última a los estudios dirigidos a la evaluación de los efectos farmacológicos y tóxicos del fármaco (Honrubia y col 2002). Por lo general, la toxicidad se valora posterior a la administración de una dosis única o múltiple con el fin de evidenciar los efectos agudos de la sustancia, el tiempo en que éstos se presentan y el que tardan en remitir. Además, se realizan estudios de exposición crónica que tienen como objetivo revelar las alteraciones fisiológicas o patológicas (Cato y col 2002). También se eva-

lúa la dosis, frecuencia y vía de administración en relación a los distintos diseños experimentales. Se estudia además la biotransformación del fármaco, los posibles efectos en la reproducción, desarrollo embrionario y fetal, además de los posibles efectos carcinogénicos y mutagénicos (Honrubia y col 2002).

Estos estudios son realizados en animales de laboratorio y están destinados a establecer el perfil toxicológico no sólo con la intención de determinar una dosis segura, sino que también para establecer los efectos tóxicos propiamente tales del fármaco. La temprana evaluación de la seguridad de los fármacos evita el riesgo de que éstos se comercialicen (Cato y col 2002).

Un estudio clínico consiste en uno o varios ensayos relacionados con la administración de uno o más medicamentos a los pacientes; se realizan cuando ya existe la evidencia que dicho medicamento tiene efectos benéficos. Sin embargo, en la actualidad esta definición resulta de escasa aplicabilidad debido a que no contempla información completa (Aronson 2004). La Unión Europea (2001^a), en la Directiva 2001/20/EC, define a un ensayo clínico como “una investigación llevada a cabo en individuos con la intención de verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de uno o varios medicamentos, identificar cualquier reacción adversa a uno o varios medicamentos y para estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción, con el objetivo de determinar su seguridad y eficacia, ya sea se realice en uno o varios lugares físicos, determinando en este último caso ensayos clínicos multicéntricos”. Los ensayos clínicos corresponden entonces a un método para comparar objetivamente, a través de estudios prospectivos, los resultados de dos o más tratamientos.

En medicina veterinaria los ensayos clínicos son realizados en las especies para las cuales está destinado el medicamento y contemplan distintas etapas (Fase I, II III y IV). Las evaluaciones que se realizan para determinar la seguridad de los fármacos están consideradas en los estudios clínicos Fase I o fase de seguridad. Estos ensayos están destinados a caracterizar las dosis y los procesos farmacocinéticos en las especies animales a las que va destinado el producto (Honrubia y col 2002); se incluyen alrededor de 50 individuos sanos (Cato y col 2002). En los ensayos clínicos Fase II se incorporan entre 100 y 300 individuos y están dirigidos a determinar el régimen de dosis y evidenciar el posible potencial terapéutico, estimando su eficacia frente a la patología a la que va destinado. Los ensayos Fase III o estudios de utilidad comparada consideran una extensión de los anteriores y están orientados a comparar la actividad del nuevo fármaco con la de estándares de actividad conocida. En estos estudios se expone un gran número de pacientes (entre 1.000 y 3.000) con el objetivo de delinear el perfil de seguridad y eficacia del fármaco. Esta fase es crucial para la introducción del producto en el mercado terapéutico (Honrubia y col 2002).

Al término de los estudios clínicos Fase III ya se han identificado las reacciones adversas asociadas a una formulación determinada y, dependiendo de la gravedad, frecuencia y evaluación riesgo/beneficio, el producto avanza a la fase siguiente que corresponde al registro y comercialización (Unión Europea 2001^a).

REGISTRO OFICIAL DE MEDICAMENTOS

El registro de medicamentos es el procedimiento destinado a verificar la calidad, eficacia e inocuidad de un producto mediante la evaluación y reconocimiento de sus antecedentes. Este procedimiento, cada vez más exigente, es relativamente similar en los distintos países. Una vez que las compañías farmacéuticas han finalizado los estudios clínicos deben enviar a las respectivas agencias reguladoras una solicitud de registro para que su comercialización sea aprobada (Keck e Ibrahim 2001). En caso de que la información sea insuficiente o que no evidencie la seguridad, calidad y eficacia del medicamento, los mismos organismos pueden denegar la autorización de comercialización, como lo ocurrido con el fármaco Veraflox (pardofloxacino). En este caso, la empresa fabricante no logró determinar una dosis eficaz que ofreciera un margen adecuado de seguridad del punto de vista de la genotoxicidad (EMA 2006^b).

Cada país debe tener una agencia reguladora del registro de fármacos. Así, por ejemplo, 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 Agency for the Evaluation of Medicinal Products" (EMA) en la Unión Europea; al "Veterinary Medicine Directorate" (VMD) en el Reino Unido (Woodward 2005^b); a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (España 1995). En Chile, al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) del Ministerio de Agricultura.

En Chile el Decreto N° 25 del 14 de febrero de 2005 (SAG 2005) es el documento oficial que señala el procedimiento que debe seguir la industria farmacéutica. En los artículos contenidos en el Título II se hace mención a la información que debe contener la solicitud de registro, los documentos que deben acompañarla, las condiciones de venta a las que estará sujeta el producto farmacéutico, el plazo que tiene el SAG para pronunciarse sobre el registro, el tiempo de validez del registro y las condiciones bajo las cuales el producto farmacéutico podrá ser reevaluado con el objetivo de establecer la necesidad de modificar las especificaciones del registro.

Posterior al registro y a la puesta en el mercado de los nuevos productos farmacéuticos, se inician los estudios clínicos Fase IV, también conocida como Fase de

Vigilancia Farmacológica o Farmacovigilancia. En términos generales, uno de los principales objetivos de estos estudios es detectar la aparición de reacciones adversas ya evidenciadas en los estudios clínicos, pero también las RAM desconocidas, es decir, que no se hayan detectado en etapas previas y que en consecuencia no están declaradas en las fichas técnicas (Anadón y Martínez-Larrañaga 1997, Honrubia y col 2002).

PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA A NIVEL INTERNACIONAL

La base de un programa de farmacovigilancia radica en la identificación de las RAM por parte de profesionales médicos veterinarios, propietarios de animales, industria farmacéutica y todos quienes estén involucrados en la fabricación, distribución, administración y manipulación de medicamentos de uso veterinario. El estudio de las especificaciones de cada fármaco, la notificación y la difusión de las RAM detectadas son pasos claves que deben ejecutarse en forma permanente para lograr los objetivos.

La notificación de las RAM es un evento primario en la farmacovigilancia; ésta consiste en la entrega de información relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso, del que se sospecha está ocasionado por un medicamento, considerando también los parámetros evidenciados en las pruebas de laboratorio (OMS 2001). Dicha información se recopila en una ficha de notificación, la que varía de acuerdo al país y al programa en el que está inserta. En términos generales, una ficha de notificación contiene información relativa al paciente (edad, sexo, especie, raza, breve historia clínica), una descripción clara de la naturaleza de los acontecimientos adversos, su localización en el paciente, intensidad de los signos clínicos, duración, evolución y desenlace del cuadro clínico. Contiene también la información de los fármacos administrados al paciente, incluyendo el nombre comercial o genérico, fabricante, número de lote, dosis, vía de administración, inicio y término del tratamiento, otros fármacos administrados y condiciones patológicas previas como insuficiencia renal o hepática y alergias conocidas, entre otras (Honrubia y col 2002).

La notificación de una reacción adversa en algunos países corresponde a un proceso voluntario, sin embargo, en otros constituye un proceso obligatorio para los profesionales sanitarios y para la industria farmacéutica (OMS 2001). Las notificaciones son remitidas a la autoridad reguladora de medicamentos, la cual cuenta con uno o varios comités de profesionales expertos y centros de farmacovigilancia nacionales o regionales. Estos están encargados del estudio y establecimiento de la causalidad de las reacciones. Los resultados y, de ser necesario, las medidas adoptadas en cuanto al cambio en el registro de medicamentos o al retiro de éstos del merca-

do, son de ejecución inmediata y difundidas a los profesionales involucrados en el proceso.

Actualmente, los programas de farmacovigilancia cuentan con un importante sistema de apoyo. La disponibilidad de las fichas de notificación en las páginas web es una medida que se ha adoptado para facilitar el proceso de notificación. Sin embargo, pese a todas las herramientas instauradas para que se realicen notificaciones de las RAM, este es un proceso que requiere de constante estimulación, lo que se puede lograr a través de un fácil acceso a los formularios, acuso de recibo y envío de agradecimientos a quienes notifiquen. Retroalimentar a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines informativos u otros medios que resulten apropiados, además de la participación en reuniones científicas o cursos educativos, colaboración con comités locales de farmacovigilancia o asociaciones profesionales, entre otras, es también parte de los procesos que se requieren en estos permanentes esfuerzos de llevar a cabo un programa de farmacovigilancia (OMS 2001).

Farmacovigilancia en la Unión Europea. El programa que opera actualmente en la Unión Europea está regulado desde 1995 por la EMEA (Jefferys 1995). Este organismo tiene la responsabilidad de proteger y promover la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario (EMEA 2006^a). Dentro de esta agencia, la sección “Medicamentos Veterinarios e Inspecciones” está encargada de los procedimientos de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios, evaluación de la seguridad de los medicamentos y de las inspecciones correspondientes, tomando en consideración los aspectos de seguridad en animales y en humanos. Los estudios necesarios para la aprobación de una solicitud de registro son derivados al CVMP, cuyos expertos deciden si las características de seguridad, eficacia y calidad son suficientes. De tomar una resolución positiva, ésta se envía a la comisión para adoptar la autorización de comercialización válida dentro de toda la Unión Europea.

La farmacovigilancia veterinaria en la Unión Europea, además de estudiar los aspectos de seguridad de los medicamentos veterinarios en animales y humanos, también tiene competencia en otros aspectos de la post-comercialización, entre los cuales cabe mencionar (Unión Europea 2001^b):

- Falta de eficacia de productos veterinarios, principalmente relacionados con las vacunas, antimicrobianos y antiparasitarios: la falta de eficacia se define como la incapacidad aparente de un producto autorizado de ejercer el efecto reconocido en los animales de acuerdo a las especificaciones técnicas, siempre que el producto haya sido utilizado de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Al respecto, la Directiva 2001/82/EC señala que la falta de eficacia es un mo-

tivo para la revocación de la autorización de comercialización o modificaciones a las especificaciones técnicas del producto de manera de asegurar su eficacia. Un ejemplo de esta situación fue la ocurrida en diciembre del año 2006, en que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios retiró del mercado varios lotes de la vacuna Equilis Strep E por haber detectado una disminución en los títulos antigénicos, afectando la eficacia y calidad del producto (España 2006).

- RAM derivadas del uso de medicamentos sin respetar las indicaciones señaladas en las especificaciones técnicas del etiquetado: estas notificaciones entregan información valiosa en cuanto a la seguridad de los medicamentos veterinarios, ya que es una práctica común en la medicina veterinaria utilizar dosis, intervalos de dosificación o vías de administración diferentes a las recomendadas.
- Violaciones de los Límites Máximos Residuales aprobados, lo que lleva a un estudio permanente de los períodos de resguardo: estas violaciones son detectadas por los médicos veterinarios luego del monitoreo rutinario de los estanques de leche por laboratorios analíticos que controlan la presencia de residuos en plantas faenadoras o en los predios, por las autoridades regionales o estatales que conducen programas de vigilancia de residuos en alimentos provenientes de animales de producción. Pese a que se han establecido los Límites Máximos Residuales para varias sustancias, los períodos de resguardo pueden variar entre productos farmacéuticos similares. Al respecto, desde 1996, la EMEA, a través del CVMP elaboró un documento dirigido a la armonización de los procedimientos para determinar los períodos de resguardo de productos farmacéuticos (EMEA 1996).
- Potenciales problemas ambientales, derivados de la contaminación de terrenos o fuentes de agua producto de la utilización de medicamentos veterinarios: corresponde a situaciones en que los animales, humanos o plantas son afectados por la exposición de productos veterinarios presentes en el ambiente.

Todos los países de la Unión Europea se rigen por las regulaciones establecidas por la EMEA; sin embargo, los organismos que manejan los reportes de RAM varían de acuerdo a cada país. En el Reino Unido, el VMD es la autoridad reguladora responsable del registro de medicamentos veterinarios, pero también lo es de la farmacovigilancia, incluyendo la recolección y análisis de notificaciones espontáneas. En Francia, es dependiente del “National Veterinary School of Lyon”, oficialmente ligado a las autoridades reguladoras. En Irlanda, las notificaciones de RAM son enviadas al “Irish Medicines Board”. En Alemania, el organismo responsable es el “Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit” (BVL), con sede en Bonn y al “Paul Ehrlich-Institut”

(PEI), con sede en Langen cuando las RAM derivan del uso de vacunas. En Suecia, el organismo responsable es el “Department of Pharmacology/Toxicology” en Uppsala, en España la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el “Dutch Centre for Pharmacovigilance” (BBD) en Holanda (Keck 1992, España 1995, Keck e Ibrahim 2001, Woodward 2005^b).

La responsabilidad de cada uno de estos organismos no está sólo limitada a la recepción y evaluación de las notificaciones, sino que además tienen la obligación de informar a la EMEA las notificaciones de RAM recibidas y los informes emanados de los respectivos estudios. Es el EMEA quien tiene la facultad de suspender o modificar el registro de un producto farmacéutico y notificar a los estados miembros (España 1995, Woodward 2005^a). Un ejemplo de esta situación fue lo ocurrido en la medicina humana en el año 2005; la EMEA recomendó el retiro del antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), Valdecoxib (Bextra®), debido al riesgo de producir reacciones cardiovasculares y cutáneas. Además, recomendó la inclusión de nuevas contraindicaciones para otros antiinflamatorios pertenecientes a esta familia como Celecoxib, Etoricoxib y Parecoxib; sin embargo, estos últimos no fueron retirados del mercado debido a que presentaron una menor frecuencia y gravedad de las reacciones (EMEA 2005).

En el Reino Unido, en el año 2005 el VMD recibió 1980 notificaciones de reacciones adversas (Dyer y col 2006), disminuyendo éstas en perros, bovinos y conejos en comparación al año 2004; las notificaciones que involucraron a gatos, equinos, ovejas y cerdos aumentaron. La mayoría correspondieron a reacciones posteriores a la administración de vacunas; en perros fueron 185, en gatos 140 y en equinos 28. En Suecia, entre los años 1991 y 1995, las vacunas también fueron la principal causa de notificaciones de reacciones adversas en perros y gatos (Tjälve 1997). Otro estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido, en el período comprendido entre 1991 y 1999, evaluó la seguridad de pentosan sódico polisulfato utilizado en perros para el tratamiento de la osteoartritis, evidenciando 161 notificaciones (Hannon y col 2003).

En relación a reacciones adversas presentadas en humanos expuestos a medicamentos veterinarios, en el período comprendido entre los años 1985 y 2001, el VMD recibió un total de 1967 notificaciones. De éstas, el 75% correspondió a reacciones producidas por la exposición a antiparasitarios externos y el 25% restante a vacunas, anestésicos, antimicrobianos, antihelmínticos, hormonas, antisépticos y otros productos (Woodward 1996, Woodward 2005^c, VPC 2001, VPC 2002). En el período 2001-2005 el VMD recibió 2.165 notificaciones, de las cuales 104 correspondieron a RAM en humanos expuestos a productos veterinarios (VPC 2005). Esta información está disponible en la página web del VPC www.vpc.gov.uk, donde fácilmente se puede acceder a los reportes anuales.

Farmacovigilancia en los Estados Unidos de Norteamérica. El “Bureau of Veterinary Medicines” (BVM) se formó en el año 1965, dependiente de la FDA-USA; posteriormente, en 1984, fue reconocido como “Center for Veterinary Medicines” (CVM). Actualmente, está encargado de controlar la manufactura y distribución de los aditivos para alimentos y medicamentos destinados a los animales. Tiene además la responsabilidad de 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.

A diferencia de la Unión Europea, el CVM 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) (Woodward 2005^b).

La notificación por parte de los médicos veterinarios es voluntaria y se realiza completando la información solicitada en la forma FDA-1932 “Veterinary Adverse Drug Reaction, Lack of Effectiveness, Product Defect Report” o por vía telefónica. En ambos casos, los datos de RAM notificadas son analizados específicamente por el “Monitored Adverse Reaction Committee” (MARC). La información es ingresada a una base de datos y, utilizando un sistema de algoritmos, se determinará si el evento está relacionado o no con la administración de un fármaco utilizando los siguientes criterios (Woodward 2005^b):

- Si la reacción fue consistente con los efectos conocidos del fármaco.
- Si existe otra explicación de la reacción aparte de la administración del fármaco.
- Si hay relación temporal entre la administración del fármaco y la reacción.
- Si hay evidencia de sobredosis.
- Si hay efectos adversos al suspender la terapia.
- Si hay efectos adversos al administrar nuevamente el fármaco.

La información relacionada con las causas de RAM es difundida en línea anualmente y está disponible en www.fda.gov/cvm. Los consumidores pueden también obtener información de las RAM a través de una solicitud escrita FOI (“Freedom of Information”) a la FDA-USA.

Al igual que el programa de la Unión Europea, el CVM tiene la facultad de recomendar cambios en el registro de los medicamentos, de enviar información a los médicos veterinarios advirtiéndoles de las reacciones adversas y de recomendar que el fármaco sea retirado del mercado (Keller y col 1998). Otra similitud es que el CVM también acepta notificaciones de reacciones adversas en humanos como consecuencia a la exposición de medicamentos veterinarios y las reacciones que se

presenten en animales posteriores al uso de medicamentos registrados para uso humano. La información relacionada con la especie animal, producto farmacéutico, reacción presentada y el número de animales que presentaron reacciones es de libre acceso y se encuentra disponible en la página web www.fda.gov/cvm/.

Cooperación internacional en farmacovigilancia. Después de conocer algunos programas internacionales de farmacovigilancia veterinaria y de comparar los procedimientos adoptados para el registro de medicamentos, se puede decir que en general éstos son muy similares. Paralelamente, se denota una preocupación mundial dirigida a la protección de los animales, de los humanos y del ambiente cuando los productos veterinarios son utilizados en la práctica clínica. Cabe entonces formularse la siguiente pregunta: ¿Existe alguna interacción entre los programas de distintos países? Al respecto, la OMS, a través del Programa Internacional de Farmacovigilancia, invita en forma permanente a los países a incorporarse a este programa, contando hasta el año 2001 con más de 50 países participantes (OMS 2001).

En el ámbito veterinario, el "International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products" (VICH) es un organismo trilateral formado por Japón, Estados Unidos de Norteamérica y la Unión Europea, sin perjuicio que otros países participen como observadores como es el caso de Australia y Nueva Zelanda. Comenzó sus funciones en el año 1996, las que están destinadas a desarrollar guías internacionales para el registro de medicamentos veterinarios (VICH 1999). Desde entonces, este organismo está en permanente elaboración de procedimientos y guías, los que no constituyen obligaciones legales sino que recomendaciones para los países que constituyen la trilateralidad y de aquellos otros que quieran adoptarlas.

En el ámbito de la seguridad y eficacia de los productos de uso veterinario, el VICH ha establecido varias guías entre las cuales es importante mencionar las recomendaciones generales para evaluar la eficacia de antihelmínticos (VICH 2001, VICH 2002^a, VICH 2002^b; VICH 2002^c, VICH 2002^d, VICH 2002^e), estudios para evaluar la seguridad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos (VICH 2006^a, VICH 2006^b, VICH 2006^d), la guía para la estandarización de la información para la notificación de reacciones adversas relacionadas con medicamentos veterinarios y el manejo de los reportes de eventos adversos (VICH 2006^c, VICH 2006^e).

Farmacovigilancia en Chile. A diferencia de lo presentado para otros países, en Chile no existe un programa de farmacovigilancia veterinaria, aunque sí en la medicina humana, el cual se inició como un proyecto piloto en 1995 y tres años más tarde se extendió a provincias. Se

encuentra en manos del Instituto de Salud Pública (ISP), donde opera el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), organismo encargado de recibir las notificaciones de todas las sospechas de RAM. En 1996, el CENIMEF fue aceptado por la OMS como miembro integrante del Programa Colaborador para la Monitorización de Reacciones Adversas, dirigido por el Centro Colaborativo de la OMS con sede en Uppsala, Suecia.

Al ser el Programa Nacional de Farmacovigilancia un programa relativamente nuevo en medicina humana y al no tener conocimiento previo de la realidad local en relación al número de reacciones adversas, se recomendó en un principio que se notificaran todas las sospechas de este tipo de reacciones, haciendo énfasis en medicamentos de reciente incorporación al mercado, en reacciones mortales o que pongan en peligro la vida de los pacientes, que provoquen ingreso hospitalario o prolonguen la estadía en dichos recintos y originen secuelas o sean causa de malformaciones.

Al igual que los programas extranjeros, la notificación de las RAM también es un proceso voluntario y se realiza mediante un formulario que se encuentra disponible en la página web del ISP o en sus oficinas.

Entre los años 1995 y 2001, el CENIMEF recibió cerca de 1.700 notificaciones; de éstas 60 reportes fueron del año 1995, 187 del año 1998 y 771 del año 2001. En cuanto a la causalidad de las RAM notificadas, el 31% se asoció al uso de antimicrobianos, seguido de fármacos antipsicóticos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroidales.

A nivel de farmacia privada, desde el año 2001 existe un Programa de Farmacovigilancia en el cual los químicos farmacéuticos de Farmacias Ahumada S.A. notifican las RAM que les son comunicadas por los clientes y su objetivo principal es potenciar el Programa Nacional de Farmacovigilancia. Entre septiembre del año 2003 y octubre del 2004, este programa recibió 104 comunicaciones, de las cuales 59 fueron reportadas al CENIMEF (Olivares 2005).

Como ya se mencionó, a nivel nacional no existe en la medicina veterinaria un programa de farmacovigilancia que reúna y estudie las RAM que se presentan en animales o en humanos expuestos a medicamentos veterinarios. No se dispone de una normativa que permita identificar una RAM con claridad como se deja ver en las disposiciones internacionales. Sin embargo, se han tomado medidas que se deben considerar como punto de partida para un eventual programa de farmacovigilancia, entre las cuales está el Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario (SAG 2005). Este documento, emanado de la División de Protección Pecuaria del SAG, demuestra que muchas de las acciones realizadas por organismos internacionales directamente relacionados con los programas de farmacovigilancia en el extranjero, son llevadas a cabo por el SAG.

En el ámbito que compete a la farmacovigilancia, el SAG es 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 posteriores que resulten necesarias de los medicamentos veterinarios, evalúa las solicitudes de elaboración de autovacunas y realiza el control de serie de los productos biológicos, control a los medicamentos importados, autoriza a los laboratorios farmacéuticos, establecimientos importadores y locales de expendio correspondientes y la emisión de certificados de libre venta de medicamentos. Estas acciones están descritas en el Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario (SAG 2005), disponible en la página web del SAG www.sag.gob.cl.

En relación al registro de medicamentos veterinarios, el SAG también tiene la facultad de cancelar, modificar o suspender dicho registro, si con posterioridad se comprueba que éste no cumple con los requisitos que habilitaron su inscripción.

En cuanto a la vigilancia de los fármacos una vez que éstos ya fueron instalados en el comercio, el reglamento deja ver acciones de tipo normativas, es decir, establece condiciones para los laboratorios de producción nacionales 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).

No cabe duda que las acciones llevadas a cabo por el SAG contribuyen de manera importante al aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso veterinario. Sin embargo, no existe actualmente en el país un sistema encargado de monitorear las RAM que se presentan en los pacientes como consecuencia de la práctica clínica. La casuística de estos eventos se encuentra restringida a hallazgos ocasionales, y su seguimiento está limitado a la atención veterinaria.

ETAPAS PARA PONER EN FUNCIONAMIENTO UN PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN CHILE

Ya se ha evidenciado la importancia de que el país cuente con un programa de farmacovigilancia. Cabe entonces preguntarse ¿cuál es el punto de partida para instaurar un programa centralizado que informe y oriente a la medicina veterinaria sobre los riesgos que trae consigo el uso de fármacos en los animales?

Si se toman en cuenta las recomendaciones de la OMS (2001), se debería contar con un centro de

farmacovigilancia que reúna las notificaciones, las estudie y recomiende las acciones pertinentes. Sin embargo, este centro no puede ser autónomo, ya que las decisiones que se tomen probablemente necesiten un apoyo legal. Por esto, es imprescindible que todo programa cuente con un organismo regulador que tenga la voluntad y el potencial de reaccionar frente a las señales que surjan producto de los informes que entregue dicho centro.

Este centro tendría además una función de canalizar la información hacia los organismos pertinentes. Por una parte, estaría encargado de la recepción y estudio de las notificaciones realizadas por los propietarios, médicos veterinarios e industria farmacéutica, que deberían ser remitidos a la autoridad competente. Debería tener un servicio de información de alta calidad, estimulando futuras notificaciones. Como entorno inicial para desarrollar la farmacovigilancia puede utilizarse un hospital veterinario o universidad relacionado con la materia. La notificación de RAM puede iniciarse de forma local y luego ampliarse a otros hospitales progresando así al ámbito nacional.

El centro de farmacovigilancia debería diseñar un formulario de notificación, el que debe ser distribuido a todos aquellos actores del programa. Debe además, contar con personal capacitado en lo referente a la recolección y verificación de los datos, interpretación y codificación de las reacciones adversas y evaluación de la causalidad de las reacciones.

Dentro de la complejidad para establecer un sistema de farmacovigilancia veterinaria, un aspecto importante de considerar son los recursos económicos. La recolección, evaluación y distribución de los datos tiene un costo, que incluye un centro de farmacovigilancia para asegurar la continuidad del trabajo. Adicionalmente, un centro de vigilancia puede intentar conseguir fondos provenientes de otras entidades que tengan interés en la materia, como por ejemplo departamentos universitarios, asociaciones de profesionales, compañías farmacéuticas y médicos veterinarios. Estos recursos regulares y adicionales deben ser garantizados, y es deseable que no estén expuestos a los posibles grupos de presión, a los cambios políticos ni a los factores económicos (OMS 2001).

Lo anteriormente expuesto muestra que el establecimiento de un programa de farmacovigilancia es de por sí complejo y su puesta en marcha puede tomar varios años, principalmente por la coordinación de los sectores comprometidos, la dictación de leyes y la creación de instituciones apropiadas.

CONCLUSIONES

El establecimiento de un sistema de farmacovigilancia viene impuesto por razones éticas de la medicina veterinaria y por razones económicas, que derivan del ele-

vado costo de los tratamientos adicionales debidos a las RAM. Esto último, en el caso de los animales de abasto puede alcanzar cifras que claramente perjudican el sistema.

En Chile, existe actualmente un programa de farmacovigilancia en medicina humana, lo que nos hace pensar que hay preocupación por parte de profesionales de la salud y organismos reguladores sobre la presentación de reacciones adversas. Aplicar este criterio a la medicina veterinaria no es imposible, pero exige un trabajo coordinado y permanente que, si es bien propuesto, podrá ser ejecutado por médicos veterinarios y empresas afines. Cabe mencionar que el SAG mantiene el control de registro de medicamentos de uso veterinario y obliga a los laboratorios al cumplimiento de normas establecidas por dicho organismos, lo que constituye una actividad básica en las funciones de la farmacovigilancia.

Como ha quedado dicho, el establecimiento de un sistema de farmacovigilancia nacional tiene complejidades provenientes de la generación de un marco legal, de una definición institucional y de las posibilidades de financiamiento.

Para resolver las complejidades mencionadas, parece muy adecuado seguir la experiencia extranjera, especialmente en los aspectos simples que han tenido éxito. Ejemplo de lo anterior es establecer el sistema de vigilancia nacional por etapas de cobertura. Se puede empezar con un centro alojado en una institución existente (universidad, institución de gobierno), el cual ponga a prueba un plan piloto, que debería extenderse gradualmente.

RESUMEN

La farmacovigilancia es una actividad dirigida a la detección y estudio de las reacciones adversas a medicamentos. Una reacción adversa corresponde a una reacción nociva no intencionada y que tiene lugar a las dosis normalmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o la modificación de funciones biológicas. A nivel internacional, países como los Estados Unidos de América, la Unión Europea, el Reino Unido y Australia han instaurado sistemas de farmacovigilancia, tanto para la medicina humana como veterinaria. Estos sistemas recopilan la información de reacciones adversas mediante notificaciones espontáneas. Las agencias reguladoras de cada país analizan estos datos y adoptan las medidas necesarias, ya sea para la modificación de los registros de medicamentos o para el retiro de éstos del mercado, como ha ocurrido específicamente para la medicina humana. En Chile, desde el año 1995, existe un programa de farmacovigilancia humana a cargo del Instituto de Salud Pública. Por el contrario, en la medicina veterinaria la evaluación de la seguridad y eficacia de medicamentos sólo se considera en el registro oficial otorgado por el Ministerio de Agricultura (Servicio Agrícola y Ganadero). Como consecuencia, la frecuencia y severidad de las reacciones adversas es desconocida. La experiencia extranjera refleja la importancia de contar con un programa de farmacovigilancia y las acciones necesarias para que éstos cumplan su objetivo. En este artículo se presenta un análisis de las fortalezas y debilidades de los programas internacionales de farmacovigilancia y la situación actual en Chile.

REFERENCIAS

- Albarellos G, L Montoya, L Ambros, V Kreil, R Hallu, M Rebuelto. 2004 Multiple once-daily dose pharmacokinetics and renal safety of gentamicin in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 27, 21-25.
- Amatori F M, V Meucci, M Giusiani, G Soldani, M Corazza, M Giorgi. 2004. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of cyclosporine in dogs. *Vet Rec* 154, 180-181.
- Anadón A, M R Martínez-Larrañaga. 1997. *Farmacovigilancia veterinaria: presente y futuro*. Industria Farmacéutica. Septiembre-Octubre, 79-87.
- Aronson J K. 2004. What is a clinical trial? *Brit J Clin Pharmacol* 58, 1-3.
- Boothe D M. 2001. Vigilancia de fármacos terapéuticos. En: Bonagura JD (ed). *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U., Madrid, España, Pp 28-35.
- Bosco E. 2006. Aspectos neurofarmacológicos básicos del uso de neurofármacos y psicotrópicos en pequeños animales. En: Zurich, L (ed). *Farmacología Clínica Veterinaria*. Ediciones Científicas UST, Santiago, Chile, Pp 160-172.
- Cato A, L Sutton, A Cato III. 2002. Current challenges and future directions of drug development. In: Cato A, Sutton L, Cato III A (eds). *Clinical drug trials and tribulations*. Marcel Dekker AG, New York, USA.
- Chauvin C, F Madec, M Guittet, P Sanders. 2002. Pharmacoeconomics and - epidemiology should be developed more extensively in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap* 25, 455-459.
- Comisión Europea. 2001. The rules governing medicinal products in the European Union. Vol 9: Pharmacovigilance. Medicinal products for human and veterinary use.
- Dimopoulos M A, V Eleutherakis-Papaikovou. 2004. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 117, 508-515.
- Dyer F, A Spagnuolo-Weave, A Tait. 2006. Suspected adverse reactions, 2005. *Vet Rec* 158, 464-466.
- Enberg T B, L D Braun, A B Kuzma. 2006. Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *J Vet Emerg Crit Car* 16, 34-43.
- ESPAÑA. 1995. Real Decreto 109/1995 de 27 de enero sobre medicamentos veterinarios (BOE 3-3-1995).
- ESPAÑA. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada del mercado por defectos de calidad de varios lotes del Equilis Strep E.
- EMEA. 1996. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods. EMEA/CVMP/036/95-FINAL.
- EMEA. 2005. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Press Release. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. EMEA/207766/2005.
- EMEA. 2006^a. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/126670/2006. Londres.
- EMEA. 2006^b. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Preguntas y respuestas sobre la recomendación de denegar la solicitud de autorización de comercialización de Veraflox. EMEA/CVMP/473889/2006.
- Fraunfelder F T, G C Bagby Jr, D J Kelly. 1982. Fatal aplastic anemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 93, 356-360.
- Hannon R L, J G Smith, D Cullis-Hill, P Ghosh, M J Cawdery. 2003. Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK. *J Small Anim Pract* 44, 202-208.
- Harauchi T, M Hirata. 1994. Effect of P-450 inducers on glutathione (GSH) depletion by bromobenzene in primary cultures of dog hepatocytes. *Biol Pharm Bull* 17, 658-661.

- Heeb H L, R Chun, D E Koch, L Moore, M Radlinski, M Corse, M A Pellerin, L Garret, RP Hunter. 2005. Multiple dose pharmacokinetics and acute safety of piroxicam and cimetidine in the cat. *J Vet Pharmacol Therap* 28, 447-452.
- Hirt R A, M Teinfalt, D Dederichs, R van den Hoven. 2003. The Effect of Orally Administered Marbofloxacin on the Pharmacokinetics of Theophylline. *J Vet Med A* 50, 246-250.
- Hoyo T, R Ohno, M Shimoda, E Kokue. 2002. Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 25, 121-127.
- Honrubia M, L Botana, M A Sierra. 2002. Aspectos técnicos del desarrollo de fármacos. En: Botana L M, Landoni M F, Martín-Jiménez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U., Madrid, España, Pp 690-713.
- Hunziker T, R Bruppacher, U P Kuenzi, R Maibach, S Braunschweig, F Halter, R V Hoigné. 2002. Classification of ADRs: a proposal for harmonisation and differentiation based on the experience of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Bern/St. Gallen, 1974-1993. *Pharmacoepidem Dr S* 11, 159-163.
- Issaragrisil S, A Pankijajum. 1985. Aplastic anemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol: report of a case and review of the literature. *J Med Assoc Thai* 68, 309-312.
- Jalil M A, S K Pandey. 1987. Haematological response to cyclophosphamide administration in dogs. *Indian Vet J* 54, 751-755.
- Jefferys D B. 1995. The new pharmaceutical regulatory procedures for Europe. *Trends Pharmacol Sci* 16, 226-231.
- Kamphuis T. 2001. International harmonisation in veterinary pharmacovigilance. Proceedings of Post Graduate Training Session on Veterinary Pharmacovigilance, Veterinary School of Lyon. April, 2001.
- Keck G. 1992. Veterinary pharmacovigilance in the European context. *Annali dell Istituto Superior di Sanita* 28, 425-428.
- Keck G, C Ibrahim. 2001. Veterinary Pharmacovigilance: between regulation and science. *J Vet Pharmacol Therap* 24, 369-373.
- Keller W C, N Bataller, D S Oeller. 1998. Processing and evaluation of adverse drug experience reports at the Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. *J Am Vet Med Assoc* 213, 208-211.
- Kuroha M, Y Shirai, M Shimoda. 2004. Multiple oral dosing of ketoconazole influences pharmacokinetics of quinidine after intravenous and oral administration in beagle dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 27, 355-359.
- Lawrence D R, P N Bennet. 1992. Clinical Pharmacology. 7th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, Pp 121-122.
- Lazarou J, B H Pomeranz, P N Corey. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J Amer Med Assoc* 279, 1200-1205.
- McEntee M, J A Silverman, K Rassnick, M Zgola, A O Chan, P T Tau, RL Page. 2003. Enhanced bioavailability of oral docetaxel by co-administration of cyclosporin A in dogs and rats. *Vet Comparative Oncology* 2, 105-112.
- McKindley D S, S Hanes, B A Boucher. 1998. Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy* 18, 759-778.
- Morales M, I Ruiza, C Morgados, X González. 2002. Farmacovigilancia en Chile y el Mundo. *Rev Chil Infect* 19, S42-S45.
- Nahata M C. 1989. Lack of predictability of chloramphenicol toxicity in paediatric patients. *J Clin Pharm* 14, 297-303.
- Nelson R W, C G Couto. 2003. Disorder of the adrenal gland. In: Nelson R W, Couto C G (eds). 3rd ed. *Small Animal Internal Medicine*. Mosby Inc, St. Louis, USA, Pp 778-815.
- Olivares A. 2005. Farmacovigilancia en Farmacia Privada. *Memoria de Titulación*, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- OMS, Organización Mundial de la Salud. 1972. Internacional Drug Monitoring: The role of national centres. *Tech Rep Ser WHO*. N° 48.
- OMS, Organización Mundial de la Salud. 2001. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre.
- Rang H P, M M Dale, J M Ritter. 2000. Efectos nocivos de los fármacos. En: *Farmacología*. Ediciones Harcourt S.A., Madrid, España, Pp 816-834.
- Rayner S A, R J Buckley. 1996. Ocular chloramphenicol and aplastic anaemia. Is there a link? *Drug Saf* 14, 273-276.
- Redfern W S, I D Wakefield, H Prior, C E Pollard, T G Hammond, J P Valentin. 2002. Safety pharmacology - a progressive approach. *Fund Clin Pharmacol* 16, 161-173.
- SAG, Servicio Agrícola y Ganadero, Chile. 1996. Resolución Exenta N° 3599 del 29 de noviembre del 2006.
- SAG, Servicio Agrícola y Ganadero, Chile. 1998. Resolución Exenta N° 1500 del 19 de mayo de 1998.
- SAG, Servicio Agrícola y Ganadero, Chile. 2005. Decreto N° 25. Reglamento de Productos Farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario. Título II. Del Registro Sanitario de los Productos.
- Severino G, M del Zompo. 2004. Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. *Pharmacol Res* 49, 363-373.
- Tjälve H. 1997. Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995. *J Vet Pharmacol Therap* 20, 105-110.
- Unión Europea. 1993. Directiva 93/40/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 por la que se modifican las Directivas 81/851/CEE y 81/852/CEE relativas a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre medicamentos veterinarios. Artículo 42.
- Unión Europea. 2001^a. 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.
- Unión Europea. 2001^b. Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios.
- VPC. 2001. Veterinary Products Committee. Annual Report 2001.
- VPC. 2002. Veterinary Products Committee. Annual Report 2002.
- VPC. 2005. Veterinary Products Committee. The Annual Report 2005 of the Veterinary Products Committee and its Sub-Committees: 75-82.
- VICH. 1999. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Press Release. VICH participants applaud impressive progress in international harmonisation. VICH/99/120.
- VICH. 2001. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 90: Effectiveness of Anthelmintics: General Recommendations. VICH GL7. FINAL GUIDANCE.
- VICH^a. 2002. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 109: Effectiveness of Anthelmintics: Specific Recommendations for Equine. VICH GL15. FINAL GUIDANCE.
- VICH^b. 2002. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 110: Effectiveness of Anthelmintics: Specific Recommendations for Porcine. VICH GL16. FINAL GUIDANCE.
- VICH^c. 2002. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 111: Effectiveness of Anthelmintics: Specific Recommendations for Canine. VICH GL19. FINAL GUIDANCE.
- VICH^d. 2002. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 113: Effectiveness of Anthelmintics: Specific Recommendations for Feline. VICH GL20. FINAL GUIDANCE.

- VICH^c. 2002. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 114: Effectiveness of Anthelmintics: Specific Recommendations for Poultry-*Gallus Gallus*. VICH GL21. FINAL GUIDANCE.
- VICH^a. 2006. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 115: Safety Studies for Veterinary Drug Residues in Human Food: Reproduction Toxicity Testing VICH GL22. FINAL GUIDANCE.
- VICH^b. 2006. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 116: Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Genotoxicity Testing. VICH GL 23. FINAL GUIDANCE.
- VICH^c. 2006. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 117: Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Adverse Event Reports (AER's) - VICH GL24. DRAFT GUIDANCE.
- VICH^d. 2006. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 141: Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Carcinogenicity Testing VICH GL28. FINAL GUIDANCE.
- VICH^e. 2006. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry 182: Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products Data Elements for Submission of Adverse Event Reports. VICH GL42. DRAFT GUIDANCE.
- Waller P. 1998. Pharmacovigilance: towards the next millenium. *Br J Clin Pharmacol* 45, 417.
- Waller P, S Evans. 2003. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Dr S* 12, 17-29.
- Woodward K N. 1996. Side effects of veterinary drugs: postmarketing surveillance in the UK. *British Institute of Regulatory Affairs Journal* 14, 22-26.
- Woodward K N. 2005^a. Veterinary Pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union. *J Vet Pharmacol Therap* 28, 131-147.
- Woodward, K N. 2005^b. 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 Therap* 28, 149-170.
- Woodward, K N. 2005^c. Veterinary Pharmacovigilance. Part 4. Adverse drug reaction in humans to medicinal products. *J Vet Pharmacol Therap* 28, 185-201.