

Farmacovigilancia

Resultados en el 2018

Vigilancia activa

La red de puntos focales es el conjunto de profesionales responsables de la actividad de farmacovigilancia (FV) en instituciones seleccionadas, coordinados por los especialistas del área de vigilancia post-comercialización del CECMED. Las instituciones deben cumplir con los requisitos técnicos establecidos tales como, contar con un sistema de FV y personal entrenado en la actividad, para garantizar la calidad de la vigilancia y su contribución a la red. La red utiliza procedimientos de la vigilancia activa, basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos adversos a medicamentos seleccionados, tomando en consideración el número de pacientes expuestos. Cada institución cuenta con dos contactos para notificar las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) a la ARN. El reporte se realiza en el modelo oficial del MINSAP 33-36-02 y se evalúa, codifica y registra en la base de datos del Sistema Cubano de FV por parte de los especialistas de las instituciones focales, para su envío a la ANR.

La vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos en el 2018 incluyó 29 puntos focales, conformados por 18 sitios institucionales, seis puntos provinciales (Santiago de Cuba, Guantánamo, Pinar del Río, Holguín, y La Habana) y cinco sitios municipales (10 de Octubre, Plaza, Marianao, Boyeros, Playa). Se mantiene la presencia de los tres niveles de atención médica. Tabla 1

Tabla 1. Puntos focales que conforman la Red de la ARN según tipo. CECMED, 2018

Tipo de Puntos focales	No.	%
Institucionales	18	62,1
Municipales	5	17,2
Provinciales	6	20,7
Total	29	100

Se realizó revisión periódica de la literatura, para la búsqueda de alertas internacionales relacionadas con la seguridad de los medicamentos. Las principales páginas consultadas fueron FDA, EMA, Agencia española y las Web de las autoridades de referencia para las Américas, no derivándose de estas fuentes ninguna vigilancia activa.

Se revisó el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba de 2018, para la identificación de los nuevos medicamentos incorporados y sustitución de importaciones tales como amantadina 100 mg cápsulas, atropina sulfato 0,5 mg/ml ampula, labetalol 5 mg/ml en 20 ml ampula. Se sustituyó el alendronato de Sodio 70 mg x 4 tabletas por ibandronato 150 mg por 1 comprimido, y se introdujo el Interferón Alfa 2B y Gamma Humano Recombinante inyección (HeberFERÓN®) para el tratamiento de cáncer de piel, y la Estreptoquinosa supositorio (PROCTOKINASA® SK RECOMBINANTE) para el tratamiento no invasivo de las hemorroides agudas. Todos estos medicamentos fueron sometidos a vigilancia intensiva.

Otras fuentes de identificación de las vigilancias activas fueron las notificaciones de quejas de fallas en la calidad y efectividad por los diferentes subsistemas, en este caso se realizó vigilancia al misoprostol y haloperidol. Como parte de las líneas permanentes de vigilancia de la OPS en la región se mantuvo la vigilancia permanente de los antirretrovirales y los antimicrobianos de uso hospitalario. Derivadas del interés de las instituciones de salud participantes y a solicitud de la propia autoridad reguladora se

vigilaron el ambroxol, digoxina jarabe, bupivacaina, agua para inyección, dextrano, ciprofloxacino parenteral. En resumen, se diseñaron 17 vigilancias activas las cuales culminaron en este propio año. Se registraron 401 reportes de RAM por este tipo de método en la base de datos, lo cual representó el 2,7 % del total de reportes. Los principales fármacos relacionados con las notificaciones fueron misoprostol (197 reportes; 50,2 %), Haloperidol (127 reportes; 32,4 %), HeberFERÓN® (15 reportes; 3,8 %), Amantadina (12 reportes; 3,1 %) y Bupivacaina (8 reportes; 2,0 %). No se registraron reportes a la digoxina jarabe, agua estéril para inyección (500 ml), dextrano - 70 (500 ml), dextrosa 30 % (500 ml), Labetalol, y PROCTOKINASA® SK RECOMBINANTE.

Las principales reacciones adversas reportadas fueron falla de efectividad, hipoglicemia, diarrea, sangrado vaginal, trastornos digestivos y erupción cutánea. Predominaron las reacciones moderadas (70,7 %), probables (76,5 %) y de baja frecuencia de aparición (74,7 %).

Con relación a la vigilancia activa en grupos especiales se realizó una tesis de la especialidad en Ciencias Farmacéuticas del IFAL, con el objetivo de caracterizar la seguridad con el uso de los medicamentos por ancianos en casas de abuelos del municipio Centro Habana, durante el primer semestre de 2018.

El estudio se realizó en dos etapas, una cualitativa a través de la técnica de grupo focal, y otra cuantitativa de tipo observacional, descriptiva y transversal de Farmacovigilancia activa. Se mostró percepción de riesgo en el uso de los medicamentos por los ancianos. Se obtuvo un 35,85 % de reportes de reacciones adversas a medicamentos. Las notificaciones predominaron en las mujeres (75,68 %), entre las edades de 80 a 89 años con antecedentes patológicos personales. La principal reacción adversa a medicamento fue la erupción cutánea y el insomnio con un 18,92 %. El principal sistema de órgano afectado fue el Sistema Nervioso Central (35,14%). El principal fármaco sospechoso fue la penicilina rapilenta con el 13,51% de los reportes. Las reacciones leves, frecuentes y probables predominaron en un 64,86%, 62,16% y 51,35%, respectivamente. Se concluyó que, aunque los ancianos mostraron percepción de riesgo con el uso de medicamentos, existe necesidad de recibir información sobre el uso y reporte de los mismos. El reporte de RAM directo por pacientes genera información de interés al sistema cubano de FV

Certificaciones de seguridad de medicamentos.

La tabla 4 muestra el número de certificaciones realizadas por año. Predominaron las solicitudes para uso en el territorio nacional en el 2018 y los titulares que más solicitudes realizaron fueron la Empresa Farmacéutica 8 de Marzo, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y el Grupo Empresarial de Producciones Biofarmacéuticas y Químicas (LABIOFAM). En el 100 % de las solicitudes el producto ha tenido una evaluación beneficio riesgo favorable en su uso en la población cubana y el tiempo de respuesta del trámite se ha mantenido entre 1 y 4 días

Tabla 4. Certificaciones de seguridad. CECMED 2016 - 2018

Año	No	%
2014	26	9,5
2015	78	28,7
2016	78	28,7
2017	56	20,6
2018	34	12,5
Total	272	100

Inspecciones a la Industria

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica se establecen como un conjunto de estándares de calidad referentes a la organización y funcionamiento de los titulares de autorización de comercialización de medicamentos. Dentro de ellas, un acápite fundamental es el desarrollo de inspecciones a los laboratorios farmacéuticos con el fin de auditar el sistema de farmacovigilancia desde la industria farmacéutica.

Las inspecciones de farmacovigilancia se realizan mediante la aplicación de una lista de chequeo que contempla aspectos de estructura, proceso y resultados. Cada categoría incluye indicadores críticos, necesarios e informativos y la evaluación final concluye en un sistema de farmacovigilancia implementado de forma satisfactoria, parcialmente implementado o no implementado.

En el 2016 - 2017 se realizaron 16 inspecciones a laboratorios farmacéuticos y se evaluaron los indicadores de estructura y proceso. En los indicadores de estructura, 100 % de los laboratorios tiene responsable de FV y registro de entrada de reacciones adversas medicamentosas. El 75 % tiene al responsable de farmacovigilancia entrenado a partir de las asesorías de la ARN y cuenta con modelo de reporte. El 68,7 % tiene procedimientos de FV y el 56,2 % tiene base de datos para el reporte de reacciones adversas. En cuanto a los indicadores de proceso los procedimientos normalizados de operaciones sobre farmacovigilancia están disponibles en 68,7 % de los laboratorios y 50 % cuenta con archivos de investigación de alertas de seguridad y señales así como el 43,7 % tiene un algoritmo para la gestión de los reportes de reacciones adversas graves.

En el 2018 se realizaron otras 8 inspecciones para la segunda etapa en la que ya se evaluaron indicadores de resultado. De los 8 laboratorios inspeccionados el 50 % tuvo el sistema de farmacovigilancia implementado de forma satisfactoria. Hubo 2 laboratorios con evaluación del sistema parcialmente implementado y otros 2 laboratorios en el que el sistema resultó no implementado pero con avances en los indicadores de estructura y proceso en relación con la visita anterior. En el 2019 se mantiene el cronograma de visitas de la segunda ronda a los laboratorios.

Como parte de la implementación del sistema de farmacovigilancia desde la industria, los laboratorios farmacéuticos deben enviar los reportes propios a la Autoridad Reguladora Nacional.

En el presente año se recibieron 11 reportes de reacciones adversas por parte de los laboratorios farmacéuticos, todos con severidad de leve (6 casos) a moderada (5 reportes). No hubo reportes de RAM graves ni mortales y entre los medicamentos notificados estuvo la bupivacaína, digoxina, amitriptilina, captopril, mentolan, amlodipino, sumatriptan y clotrimazol.

Información y capacitación

Se mantuvo información actualizada en los espacios virtuales en la web:

<http://www.cecmecmed.cu/farmacovigilancia/puntos-focales>

<http://www.cecmecmed.cu/farmacovigilancia/industria>

Los integrantes de la red de puntos focales se retroalimentan con literatura actualizada, notas informativas, alertas de seguridad, entre otros materiales de interés en materia de vigilancia post-comercialización a través de las listas de distribución de Farmacovigilancia activa (fv_activa@cecmecmed.cu) y de Farmacovigilancia para la industria (fv_industria@cecmecmed.cu).

Se realizaron acciones de capacitación, asesoría y entrenamiento a especialistas que se desempeñan en el área de la farmacovigilancia en la Industria, la asistencia médica y fundamentalmente a los integrantes de la Red de puntos focales de la ARN. Las actividades desarrolladas se detallan a continuación:

- Taller: VIGILANCIA ACTIVA DE MEDICAMENTOS. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN COMO ESTRATEGIA DE LOS PUNTOS FOCALES DE LA AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL. Fecha: 31 de enero del 2018 en el Centro de Gestión del conocimiento Laboratorios Novartis. Participación del MINSAP/CECMED (25 participantes).
- 2da edición del curso Informes periódicos de seguridad de los medicamentos durante la postcomercialización. Fecha 5-23 de marzo de 2018, en el CECMED, con la participación de la Industria Farmacéutica, 144 horas. (26 participantes).
- Curso " RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO EN LA SELECCIÓN Y USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS". Fecha 16 de marzo al 13 de abril de 2018, en el Cardiocentro Pediátrico William Soler. Con la participación de profesionales de la salud, 100 horas (59 participantes).
- V Jornada Farmacovigilancia y Terapéutica en el Cardiocentro Pediátrico William Soler 21 y 22 de junio de 2018. Con la participación de profesionales de la salud/ MINSAP/CECMED, 48 horas (30 participantes).
- Taller: Uso Racional y Seguro de los medicamentos en el Adulto Mayor. Fecha 22 de noviembre de 2018, en el Centro de Investigaciones sobre: "Longevidad, Envejecimiento y Salud". Con la participación de profesionales de la salud, 48 horas (40 participantes).
- Encuentro de Farmacéuticos. Unidades de Subordinación Nacional. Fecha 28 de noviembre de 2018, en el Hotel Nacional de Cuba. Con la participación de profesionales de la salud, 8 horas (48 participantes).
- TALLER INICIO RECOGIDA DE INFORMACION. Proyecto OMS/OPS "Iniciativa de las Agencias Reguladoras Nacionales de medicamentos para la contención de la resistencia antimicrobiana en el marco de los planes regional y global sobre el tema". Fecha 19 de diciembre de 2018, en el CECMED. Con la participación de profesionales de la salud, 8 horas (20 participantes).

Proyectos de investigación

Se obtuvo la aprobación del proyecto nacional titulado "Vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos en el accionar de la autoridad reguladora en Cuba", para desarrollar hasta el 2021 y comenzó el proyecto institucional titulado Sistema de priorización y validación de alertas de seguridad en Farmacovigilancia para la regulación de medicamentos. 2018 – 2020.

Estudios post-autorización evaluados

Durante el 2018 se evaluaron cinco estudios postautorización (EPA) (tabla 3). Durante el proceso de evaluación se realizó un intercambio técnico metodológico sobre cada documento presentado (protocolo de investigación) con los investigadores y se realizaron sugerencias generalmente centradas en garantizar una coherencia científica entre el problema, objetivos y variables a estudiar. Además de contar con un método reproducible.

Tabla 3. Estudios Postautorización evaluados en el 2018

Título del estudio	Objetivos	TAC	Evaluación
Efectividad y seguridad de HEBERFERON® en pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular en la práctica médica habitual. Estudio Nacional.	Evaluar la efectividad y seguridad del HebeFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en Cuba con el medicamento en la PCH.	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	Protocolo pertinente con recomendaciones
Seguridad y efectividad del Nimotuzumab en el mundo real.	Evaluar la seguridad y efectividad del Nimotuzumab en población abierta, en el tratamiento de pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, glioma pediátrico, glioma adulto, cáncer de esófago y páncreas, y otras localizaciones, para complementar la información recolectada a partir de los estudios fase IV.	Centro de Inmunología Molecular.	Protocolo pertinente con recomendaciones.
Evaluación del impacto del Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores de tallo cerebral y gliomas de alto grado de malignidad.	Determinar la tasa de mortalidad por año en pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado de malignidad y tumores de tallo cerebral y comparar la supervivencia.	Centro de Inmunología Molecular.	Protocolo en revisión por el TAC
Fallas de efectividad y reacciones adversas a la bupivacaína en hospitales seleccionados. Cuba, 2018.	Identificar fallas de efectividad con el uso de la bupivacaína en instituciones seleccionadas y caracterizar clínica y epidemiológicamente, las reacciones adversas a la bupivacaína reportadas en instituciones seleccionadas	UEB Liorad, Empresa Laboratorios AICA	Protocolo pertinente
Caracterización de pacientes con diagnóstico de Vitiligo. Centro de Histoterapia Placentaria de la Habana.	Caracterizar los pacientes diagnosticados con vitiligo en el Centro de Histoterapia Placentaria, describir la evolución del tratamiento farmacológico e identificar la evolución clínica de los pacientes diagnosticados con vitiligo.	Centro de Histoterapia Placentaria.	Protocolo pertinente con recomendaciones

Farmacovigilancia pasiva.

En el año 2018 se recibieron un total de 14736 reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y otros productos farmacéuticos en la base de datos nacional de Farmacovigilancia. La tasa de reporte de RAM por millón de habitantes año fue de 1312. A pesar de la discreta disminución de los reportes de vigilancia pasiva, la tasa por millón de habitantes se mantiene elevada, muy por encima de la tasa internacional (300 reportes por millón de habitantes)

La tabla 4 muestra los reportes de RAM del sistema de vigilancia pasiva correspondientes a los últimos 5 años.

Tabla 4. Reportes de reacciones adversas a medicamentos. Farmacovigilancia pasiva 2017 - 2018

Año	Número de reportes RAM	Tasa de reporte por millón de habitantes
2014	20380	1812
2015	20611	1833
2016	18977	1688
2017	17070	1519
2018	14736	1312

Los grupos farmacológicos más reportados en el 2018 fueron los antibacterianos con 3825 reportes (6,8 %), seguidos de los analgésicos no opioides con 1837 notificaciones (12,5 %) y los antihipertensivos con 1825 reportes (12,4 %), en correspondencia con los resultados de los últimos 5 años por ser grupos farmacológicos de amplia utilización por la población. El reporte de reacciones adversas a productos de Medicina Natural y Tradicional continua bajo en el 2018 con 113 notificaciones (0,8 %)

Los medicamentos con mayor número de reportes fueron el captopril (865 reportes, 5,9 %), vacuna Heberpenta (693 reportes, 4,7 %), amoxicilina (615 reportes, 4,2 %), dipirona (419 reportes, 2,8 %) y ciprofloxacina (382 reportes, 2,5 %) en relación con los grupos farmacológicos.

La tabla 5 muestra la clasificación de las reacciones adversas en cuanto a intensidad, imputabilidad y frecuencia en el 2018..

Tabla 5. Reacciones adversas a medicamentos según severidad, imputabilidad y frecuencia. Farmacovigilancia pasiva 2018

Clasificación RAM	Categorías	Número	Porcentaje
Severidad	Leve	4962	33,7
	Moderada	9613	65,2
	Grave	138	0,9
	Mortal	23	0,1
Imputabilidad	Definitiva	854	5,8
	Probable	10919	74,1
	Posible	1871	12,7
	Condiciona	1047	7,1
	No relacionada	45	0,3
Frecuencia	Frecuente	7192	48,8
	Ocasional	3980	27,0
	Rara	1996	13,5
	No descrita	1568	10,6

Predominaron las reacciones adversas moderadas y en general las graves y mortales obedecieron a reacciones de hipersensibilidad. El 92,6 % de los reportes (13644) fue de alta imputabilidad. Sin embargo, cabe destacar el 7 % de reacciones adversas condicionales, que se corresponden con efectos adversos no descritos con anterioridad para los medicamentos, posible fuente de señales. La clasificación según frecuencia mostró un predominio a reacciones de baja frecuencia de aparición (7544 notificaciones, 51, 2 %) de acuerdo a los indicadores del sistema de farmacovigilancia

Entre las reacciones de baja frecuencia de aparición recibidas en el 2018 es necesario destacar que el 10,6 % (1 568 reportes) correspondieron a efectos adversos no descritos en la literatura revisada (Formulario Nacional de Medicamentos), lo que sustenta la generación de señales.