

## Farmacovigilancia 2019

- **Vigilancia pasiva**

En el año 2019 se recibieron un total de 15 982 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 1 425, la cifra se mantiene elevada muy por encima de la tasa internacional (300 reportes por millón de habitantes).

La tabla 1 muestra los reportes de RAM del sistema de vigilancia pasiva correspondientes a los últimos 6 años.

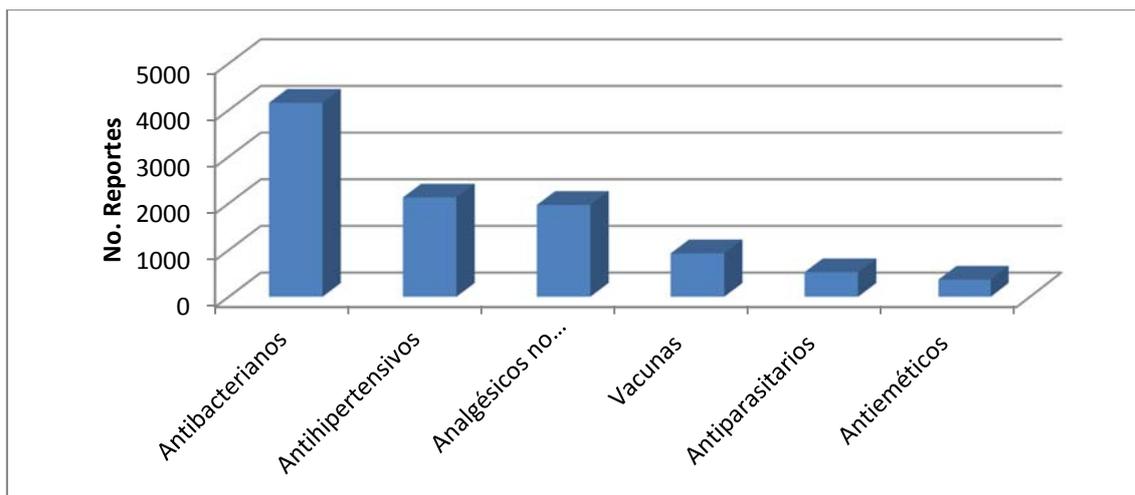
**Tabla 1.** Reportes de reacciones adversas a medicamentos. Farmacovigilancia pasiva 2017 - 2019

<b>Año</b>	<b>Número de reportes RAM</b>	<b>Tasa de reporte por millón de habitantes</b>
2014	20 380	1812
2015	20 611	1833
2016	18 977	1688
2017	17 070	1519
2018	14 736	1312
<b>2019</b>	<b>15 982</b>	<b>1425</b>

Fuente: Base de datos nacional de farmacovigilancia

Los grupos farmacológicos más reportados en el 2019 fueron los antibacterianos con 4 156 reportes (26 %), seguidos de los antihipertensivos con 2 125 notificaciones (13,3 %) y los analgésicos no opioides con 1 965 reportes (12,3 %), (figura 1). Estos resultados muestran correspondencia con lo registrado en los últimos años, pudiendo justificarse 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 2019 con 158 notificaciones (1 %).

Los medicamentos con mayor número de reportes fueron el captopril (1 033 reportes; 6,5 %), vacuna Heberpenta (655 reportes; 4,1 %), amoxicilina (602 reportes; 3,8 %), cefalexina (431 reportes; 2,7 %), enalapril (413 reportes; 2,6 %) y azitromicina (408 reportes; 2,5 %), en relación con los grupos farmacológicos.



**Figura 1.** Reportes de reacciones adversas a medicamentos según grupo farmacológico. Farmacovigilancia pasiva 2017 – 2019

La tabla 2 muestra la clasificación de las reacciones adversas en cuanto a intensidad, imputabilidad y frecuencia en el 2019. Predominaron las reacciones adversas moderadas, en general las graves y mortales obedecieron a reacciones de hipersensibilidad. El 74,4 % de los reportes se correspondieron con reacciones probables. No obstante, el 10 % de las reacciones adversas fueron condicionales, las cuales 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 frecuentes (51,1 %), lo cual pudiera justificarse por la realización de vigilancias activas en el periodo.

**Tabla 2.** Reacciones adversas a medicamentos según severidad, imputabilidad y frecuencia. Farmacovigilancia pasiva 2019

Clasificación RAM	Categorías	Número	Porcentaje
Severidad	Leve	6 175	38,6
	Moderada	9 621	60,2
	Grave	157	1,0
	Mortal	29	0,2
Imputabilidad	Definitiva	863	5,4
	Probable	11 892	74,4
	Posible	1 598	10,0
	Condicional	1 593	10,0
	No relacionada	36	0,2
Frecuencia	Frecuente	8 164	51,1
	Ocasional	4 413	27,6
	Rara	1 812	11,3
	No descrita	1 593	10,0

Fuente: Base de datos nacional de farmacovigilancia

- **Vigilancia activa**

Se realizó revisión periódica de la literatura, para la búsqueda de alertas internacionales relacionadas con la seguridad de los medicamentos, no derivándose ninguna alerta que generara vigilancia activa.

Se revisó el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) de Cuba de 2019, para la identificación de los nuevos medicamentos incorporados. Se analizaron las incorporaciones por sustitución de importaciones y las nuevas introducciones quedando conformado el listado de vigilancia intensiva para el 2019:

- **Por sustitución de importaciones e incorporación a la producción nacional:** (ácido acetilsalicílico 81mg, ácido fólico 50 mg bulbo, carboplatino 150 mg bulbo, clindamicina 300 mg cápsulas, ondansetron 8 mg tabletas).
- **Nuevas introducciones de producción nacional:** ambroxol 15 mg/5 ml jarabe, losartán 50mg tabletas, haloperidol 5mg tabletas, cefixima 100 mg, polvo para suspensión oral,
- **Nuevas introducciones de fármacos importados:** dolutegravir 50 mg tabletas, Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg comprimidos.

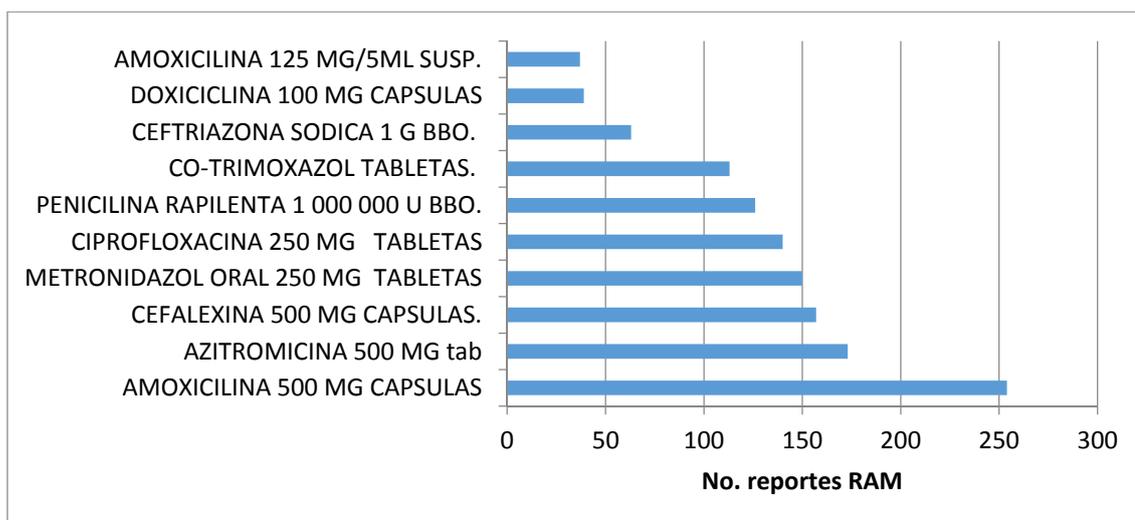
Otras fuentes de identificación de las vigilancias activas fueron las notificaciones de quejas de fallas en la calidad y efectividad por los diferentes subsistemas, las líneas permanentes de vigilancia de la OPS en la región (uso y de la seguridad de antimicrobianos), interés de las instituciones de salud participantes y a solicitud de la propia autoridad reguladora (productos del Laboratorio Farmacéutico Adalberto Pesant).

La vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos incluyó 27 puntos focales, conformados por 18 sitios institucionales, cinco puntos provinciales (Santiago de Cuba, Guantánamo, Holguín, Camagüey y La Habana) y cuatro sitios municipales (10 de Octubre, Marianao, Boyeros, Playa). Se mantiene la presencia de los tres niveles de atención médica, (tabla 3). Una de las vigilancias diseñadas presentó alcance nacional.

**Tabla 3.** Puntos focales que conforman la Red de la ARN según tipo. CECMED, 2019

<b>Tipo de Puntos focales</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Institucionales	18	66,7
Municipales	4	14,8
Provinciales	5	18,5
Total	27	100

Se diseñaron en el año, 21 vigilancias activas las cuales culminaron en este propio año. Se registraron 2 208 reportes de RAM por este tipo de método en la base de datos, lo cual representó el 13,8 % del total de reportes. Los principales fármacos relacionados con las notificaciones fueron amoxicilina 500 mg x 10 capsulas (11,5 %), azitromicina 500 mg x 3 tabletas (7,8 %), cefalexina 500 mg x 10 capsulas (7,1 %), metronidazol oral 250 mg est. X 3 blister x 10 tabletas c/u (6,8 %), ciprofloxacina 250 mg x 10 tabletas (6,3 %). Figura 2



**Figura 2.** Principales fármacos relacionados con las notificaciones de RAM por vigilancia activa. 2019

No se registraron reportes al dolutegravir 50 mg tabletas, sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg comprimidos, carboplatino 150 mg bulbo, ondansetron 8 mg tabletas y losartán 50mg tabletas. Los productos ácido acetilsalicílico 81mg tabletas entéricas, ácido fólico 50 mg bulbo, clindamicina 300 mg cápsulas, y cefixima 100 mg, polvo para suspensión oral, solo registraron un reporte.

Las principales reacciones adversas reportadas fueron erupción cutánea (10,9 %), vómitos (9,7 %), náuseas (5,7 %), prurito (5,4 %), diarrea (5,2 %). Predominaron las reacciones moderadas (65 %), y probables (85 %).

### Resultados de protocolos específicos de vigilancia activa

**Estudio de Seguridad de la vacuna Heberpenta®- L** en niños de 18 meses. Este es un estudio de postcomercialización, prospectivo, multicéntrico, de vigilancia activa de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación con Heberpenta®- L, insertado en la vigilancia epidemiológica que realiza el PNI de la Dirección Nacional de Epidemiología del MINSAP. Esta vigilancia activa se realiza en nueve áreas de atención primaria de salud de cuatro provincias (Pinar del Río, La Habana, Sancti Spíritus y Granma).

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad de la reactivación de esta vacuna a los 18 meses de edad. Las instituciones seleccionadas actúan como centros mini-centinelas. se vigilaron 2 466 niños. Los resultados están en fase de procesamiento.

### **Vigilancia activa de soluciones parenterales de gran volumen y hemoderivados seleccionados producidos por Empresa Adalberto Pesant. Cuba, 2019**

En la actualidad, la Empresa Laboratorio Farmacéutico de Sueros y Hemoderivados Adalberto Pesant cuenta con una nueva planta de producción para garantizar la disponibilidad que se demanda de Soluciones Parenterales de Gran Volumen (SPGV) y hemoderivados en el Sistema Nacional de Salud. Sin embargo, no se ha realizado una vigilancia activa de estos productos para identificar problemas relacionados con estos medicamentos en particular de calidad, seguridad y efectividad. Los objetivos propuestos fueron identificar problemas relacionados con las soluciones parenterales de Gran Volumen (SPGV) y hemoderivados producidos por la Empresa Laboratorio Farmacéutico de Sueros y Hemoderivados Adalberto Pesant en Cuba, 2019 y caracterizar las reacciones adversas detectadas y los problemas de calidad reportados.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, y transversal de farmacovigilancia activa utilizando los métodos de monitoreo intensivo de pacientes y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. La vigilancia se realizó el mes de junio de 2019, por tratarse de productos de amplio uso en la asistencia médica (**Dextrano 70, Dextrano 40, Dextrosa 10 %, Dextrosa 30 %, Manitol 20%, Solución Ringer Lactato x 500ml, Concentrado p/Hemodialisis con bicarbonato, Intacglobin**).

Se estudiaron todos los pacientes a los cuales se les administraron los productos en vigilancia en un hospital seleccionado en cada provincia del país, además en los puntos focales de la Autoridad Reguladora.

Se reportó solo un caso con reacciones adversas al Intacglobin. Las reacciones reportadas se correspondieron con cefalea y náuseas, aparecieron minutos posteriores a la administración. Se evalúan como moderadas ya que el paciente necesitó tratamiento para las RAM. Según el análisis de causalidad se trata de reacciones definitivas, debido a que reaparecieron en las tres primeras exposiciones al medicamento. Estas reacciones están descritas como frecuentes en el Formulario Nacional de Medicamentos y el Resumen de las Características del producto.

Se concluye que la vigilancia activa realizada a las soluciones parenterales de Gran Volumen (SPGV) y hemoderivados producidos por la Empresa Laboratorio Farmacéutico de Sueros y Hemoderivados Adalberto Pesant, mostró una baja frecuencia de problemas relacionados con estos medicamentos en particular reacciones adversas.

Los medicamentos en estudio muestran un perfil de seguridad favorable en el periodo de la vigilancia. La reacción adversa identificada se corresponde con las descritas en la literatura de referencia para el producto.

- **Certificaciones de seguridad de medicamentos**

Durante el 2019 se realizaron 30 certificaciones de seguridad. La tabla 4 muestra el número de certificaciones realizadas por año.

**Tabla 4.** Certificaciones de seguridad. CECMED 2016 - 2019

<b>Año</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
2014	26	9,5
2015	78	28,7
2016	78	28,7
2017	56	20,6
2018	34	12,5
2019	30	9,9
Total	302	100

Predominaron las solicitudes para uso en el territorio nacional. Los titulares que más solicitudes realizaron fueron el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), la Empresa Farmacéutica 8 de Marzo 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.

- **Inspecciones para certificación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria**

En el 2019, se realizaron ocho inspecciones en la que se evaluaron indicadores de resultado. El 50 % de los laboratorios inspeccionados presenta el sistema de farmacovigilancia parcialmente implementado, un 25 % implementado de forma satisfactoria y el 25 % restante no implementado. Las principales recomendaciones realizadas fueron evidenciar el intercambio con los expertos externos, realizar actividades para fomentar la notificación directa de RAM por el fabricante, mostrar resultados del sistema de farmacovigilancia en el laboratorio, realizar evaluación anual de la seguridad de los productos y presentar cronograma de realización de IPS. En el 2020 se mantiene el cronograma de visitas planificadas.

- **Estudios post-autorización evaluados**

Durante el 2019 se evaluaron cuatro estudios postautorización (EPA) (tabla 5), a través de los servicios:

- Asesoría para la valoración de la pertinencia de los protocolos de estudios de vigilancia post-autorización (EPA), código E 99-17
- Asesoría para la elaboración de protocolos de estudios de vigilancia post-autorización (EPA), código: E 100-17.

Tabla 5. Estudios Postautorización evaluados en el 2019

<b>Título del estudio</b>	<b>Objetivos</b>	<b>TAC</b>	<b>Evaluación</b>
Ácido acetil salicílico- 81 mg, vigilancia activa en pacientes hospitalizados. La Habana, año 2019	Caracterizar las reacciones adversas de la aspirina 81 mg en pacientes hospitalizados	Empresa Laboratorios Medsol	Protocolo pertinente con recomendaciones
Vigilancia de la efectividad y seguridad de Warfarina. Empresa Laboratorios MedSol	Identificar fallas de efectividad con el uso de la Warfarina. Caracterizar clínica y epidemiológicamente las reacciones adversas a la Warfarina reportadas al laboratorio productor.	Empresa Laboratorios Medsol	Protocolo pertinente
Estudio postautorización de cefixima 100 mg	Caracterizar la prescripción de cefixima 100 mg en la práctica clínica habitual en hospitales pediátricos seleccionados en Cuba en el 1er semestre de 2020. Describir las reacciones adversas a la cefixima 100 mg reportadas al laboratorio productor.	Empresa farmacéutica 8 de marzo	Pertinente (pendiente intercambio con el fabricante)
Estudio de prescripción –	Describir los patrones de indicación y las	Centro Nacional de	Protocolo pertinente

indicación de Biomodulina T.	reacciones adversas notificadas para Biomodulina T en las farmacias seleccionadas en el período junio-noviembre de 2019.	Biopreparados BioCen	con modificaciones
------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------------

Durante el proceso de evaluación se realizó un intercambio técnico metodológico con los investigadores sobre cada protocolo de investigación presentado 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.

### **Acciones de capacitación realizadas por especialistas de Vigilancia Post-comercialización en el 2019**

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:

1. Taller: VIGILANCIA ACTIVA DE MEDICAMENTOS. Resultados de los puntos focales de la ARN.
2. Fórum SolMed: Farmacodivulgación y Farmacovigilancia. Actividades de interés para la Industria farmacéutica Cubana
3. Taller. Vigilancia de la Calidad y Seguridad de los medicamentos. MINSAP/ Laboratorios Roche/CECMED.

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](mailto:fv_activa@cecmecmed.cu)) y de Farmacovigilancia para la industria ([fv\\_industria@cecmecmed.cu](mailto:fv_industria@cecmecmed.cu)).