

Farmacovigilancia 2021

- **Vigilancia pasiva**

En el año 2021 se recibieron un total de 5 213 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 465, la cifra se mantiene 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 cinco años.

Tabla 1. Reportes de reacciones adversas a medicamentos. Farmacovigilancia pasiva 2017 - 2021

Año	Número de reportes RAM	Tasa de reporte por millón de habitantes
2017	17 070	1519
2018	14 736	1312
2019	15 982	1425
2020	13 025	1163
2021	5 213	465

Fuente: Base de datos nacional de farmacovigilancia

Los grupos farmacológicos más reportados en el 2021 fueron los antibacterianos con 974 reportes (18,7 %), seguidos de los antihipertensivos con 743 notificaciones (14,2 %) y los analgésicos no opioides con 599 reportes (11,5 %), (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 2021 con 69 notificaciones (1,3 %).

Los medicamentos con mayor número de reportes fueron el interferón alfa 2 b recombinante (333 reportes; 6,4 %), captopril (307 reportes; 5,9 %), enalapril (165 reportes; 3,2 %), vacuna pentavalente (163 reportes; 3,1 %) y dipirona (139 reportes; 2,7 %), en relación con los grupos farmacológicos. Utilizados y la situación de Pandemia por Covid-19 que se vive en el país desde hace dos años.

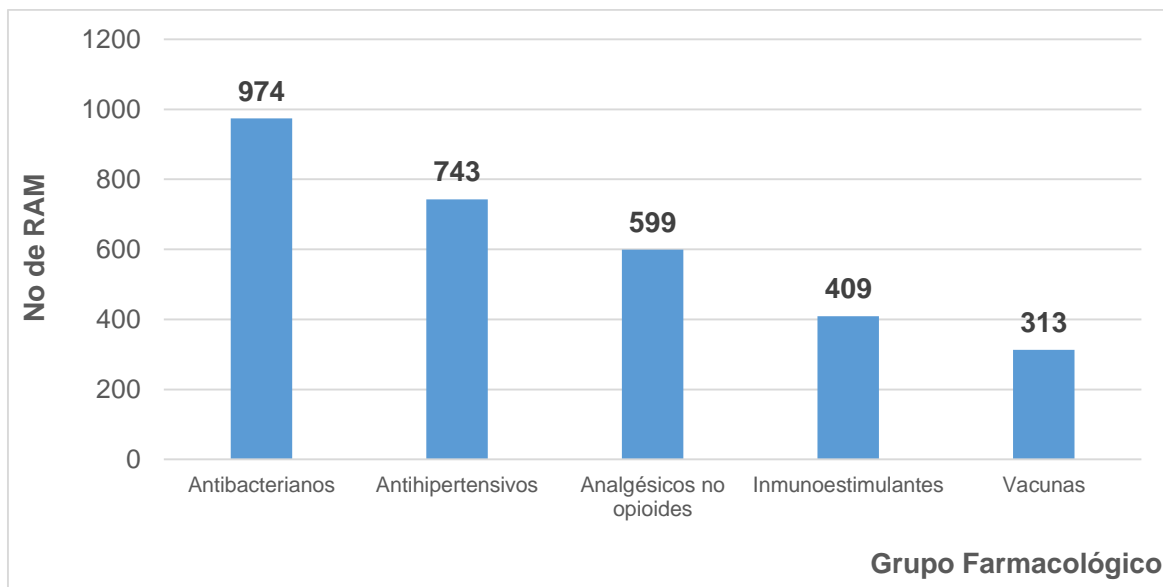


Figura 1. Reportes de reacciones adversas a medicamentos según grupo farmacológico. Farmacovigilancia pasiva 2021

La tabla 2 muestra la clasificación de las reacciones adversas en cuanto a intensidad, imputabilidad y frecuencia en el 2021. Predominaron las reacciones adversas moderadas (66,4 %), en general las graves y mortales obedecieron a reacciones de hipersensibilidad. El 67,1 % de los reportes se correspondieron con reacciones probables. No obstante, el 8,6 % 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 (54,7 %), 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 2021

Clasificación RAM	Categorías	Número	Porcentaje
Severidad	Leve	1706	32,7
	Moderada	3460	66,4
	Grave	38	0,7
	Mortal	9	0,2
Imputabilidad	Definitiva	255	4,9
	Probable	3498	67,1
	Posible	1003	19,2
	Condicional	449	8,6
	No relacionada	8	0,2
Frecuencia	Frecuente	2849	54,7
	Ocasional	1317	25,2
	Rara	573	11,0
	No descrita	474	9,1

Fuente: Base de datos nacional de farmacovigilancia

- **Vigilancia activa**

Como parte de las actividades desarrolladas para la planificación de las vigilancias activas, se realizó revisión periódica de la literatura, para la búsqueda de alertas internacionales relacionadas con la seguridad de los medicamentos y en particular con los medicamentos y vacunas utilizados en la COVID 19.

Vigilancia activa a las soluciones parenterales de gran volumen y hemoderivados seleccionados producidos por la Empresa Adalberto Pesant

Se realizó en el primer semestre del año vigilancia activa a las soluciones parenterales de gran volumen y hemoderivados seleccionados producidos por la Empresa Adalberto Pesant a solicitud del fabricante. El objetivo propuesto, identificar problemas relacionados con estos medicamentos en Cuba, en el periodo 2020 – 2021 y caracterizar las reacciones adversas detectadas y los problemas de calidad reportados.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, y transversal de farmacovigilancia. Se utilizaron los métodos de monitoreo intensivo de pacientes y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con alcance nacional.

La vigilancia se conformó en tres etapas: Primera etapa (noviembre 2020 - enero 2021), se realizó una vigilancia activa de productos: Cloruro de sodio 0,9% 500 ml, Dextrosa 5% 500 ml, Manitol 20 % 500 ml, Dextrano – 40, Solución Ringer Lactato 500ml, Intacglobin 2,5 g, Inmunoglobulina humana anti D (Rho) -250 microgramos y Albúmina. La vigilancia se realizó por tres meses por tratarse de productos de amplio uso en la asistencia médica. Segunda etapa (febrero – abril 2021), se mantuvo la vigilancia activa solo a los hemoderivados (Intacglobin 2,5 g, Inmunoglobulina humana anti D (Rho) -250 microgramos y Albúmina). Tercera etapa, consulta a la base de datos nacional de farmacovigilancia desde noviembre 2020 hasta julio 2021, para complementar la vigilancia activa con el seguimiento de todos los productos a través de la notificación espontánea, (farmacovigilancia pasiva).

La vigilancia se realizó conjuntamente con la Red de Farmacoepidemiología y los servicios de farmacia de las instituciones seleccionadas. En una colaboración conjunta entre la Dirección de Medicamentos y Tecnología del MINSAP y CECMED. Previo a la vigilancia se realizó una videoconferencia de inicio para esclarecer los objetivos y los procedimientos planteados.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los notificadores e instituciones participantes. Se respetó el anonimato de los pacientes portadores y la no difusión de los datos personales presentes en la base de datos. La investigación surgió como una necesidad entre la Dirección de BioCubaFarma, la Autoridad Reguladora Cubana y el MINSAP.

Resultados, Durante la primera y segunda etapa (farmacovigilancia activa), no se identificaron PRM en los Sueros y Hemoderivados vigilados (Cloruro de sodio 0,9% 500 ml, Dextrosa 5% 500 ml, Manitol 20 % 500 ml, Dextrano – 40, Solución Ringer Lactato 500ml, Intacglobin 2,5 g, Inmunoglobulina humana anti D (Rho) -250 microgramos y Albúmina) en las instituciones seleccionadas.

No se reportan sospechas de RAM. No se detectaron problemas de calidad, interacciones medicamentosas ni fallas de efectividad durante la administración de los productos. En una provincia se detectó en el Manitol 20% que se encontraba en el área de almacén, dos frascos, con el lote MA1002129 y vence: 12/2020, la presencia de precipitados de cristales. Se realizó consulta por parte de la provincia a especialistas de EMCOMED y además con especialistas de calidad de la sección de vigilancia de productos sanitarios del CECMED y revisión del resumen de las características del producto (RCP) donde se describe en el acápite de advertencias y precauciones que puede requerir ligero calentamiento antes de usarse, si ha ocurrido cristalización. Se recomienda equipo inyector con filtro y no mezclar con sangre. Por lo tanto el problema detectado está descrito por el fabricante. Se reportó por todas las provincias inestabilidad en la disponibilidad de los productos en las instituciones en el periodo, lo cual interfirió con la vigilancia.

Durante la tercera etapa (farmacovigilancia pasiva), solo se registraron seis reportes de reacciones adversas a los productos Intacglobin y Manitol, los restantes (Cloruro de sodio 0,9%, Dextrosa 5%, Dextrano – 40, solución Ringer Lactato, Inmunoglobulina humana anti D (Rho) -250 microgramos y Albúmina) no presentaron reportes. Se registran cuatro reportes de RAM al Intacglobin que representó el 0,07% y dos notificaciones al Manitol que representó el 0,03 %, del total de reportes para el periodo evaluado. Los tipos de reacciones se muestran en la tabla 1.

Tabla 3. Tipos de reacciones adversas notificadas

Medicamento sospechoso	Tipo de RAM notificadas	No. (%)
Intacglobin	Disnea	2 (50)
	Dolor en el sitio de inyección	1 (25)
	Enrojecimiento en abdomen y miembros inferiores	1 (25)
Total		4 (100 %)
Manitol	Taquicardia	1 (50)
	Escalofríos	1 (50)
Total		2 (100 %)

Con relación a la severidad predominaron las reacciones moderadas (5; 83,3 %). No se reportan casos graves ni mortales. Todos los pacientes se recuperaron. Durante el análisis de la causalidad, las reacciones probables representaron el 66,7% (cuatro reportes) y según la frecuencia de aparición, todas las reacciones están descritas para los medicamentos sospechosos, siendo mayoría las frecuentes en un 66,7 %.

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, no identificó problemas relacionados con estos medicamentos. Se registra un bajo número de reacciones adversas reportadas por vigilancia pasiva, que no representan peligro para la vida de los pacientes y están descritas en la literatura de referencia. Los medicamentos en estudio muestran un perfil de seguridad favorable en el periodo de la vigilancia.

Vigilancia activa de los medicamentos utilizados en la COVID - 19

Ante la presencia de la COVID -19 en el país, fue necesario analizar las reacciones adversas reportadas a los medicamentos utilizados en el manejo de esta enfermedad. Los objetivos propuestos fueron caracterizar clínica y epidemiológicamente, las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) utilizados en el manejo de la COVID-19 reportadas en el periodo marzo – agosto 2020 / estudio ampliado hasta el 1er semestre de 2021 en el CECMED. Además, retroalimentar a los profesionales sanitarios en el manejo de los efectos adversos producidos y prevenir en lo posible la aparición de estos, para minimizar los riesgos que se presenten durante el uso en esta indicación no comprobada.

Se realizó una vigilancia centrada en los medicamentos utilizados en el manejo de la COVID-19. Se incluyeron todos los reportes de RAM a estos medicamentos, en los cuales apareciera como motivo de indicación Covid-19 (prevención, tratamiento, neumonía por SARS-Cov 2). Se tomó como referencia el Protocolo cubano de enfrentamiento a COVID-19, versión 1.5 y se excluyeron los medicamentos para tratamiento de complicaciones en esta primera etapa.

Los medicamentos vigilados fueron los utilizados en los pacientes diagnosticados con la enfermedad: Interferón alfa (Heberón), Heberferón, Prevengho-Vir, Kaletra, Cloroquina, Azitromicina, Ozono, Itolizumab, Jusvinza, Dexametasona, Metilprednisolona, Biomodulina T, Nasalferón, Factor de transferencia, Oseltamivir.

La vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos en este periodo tuvo alcance nacional en coordinación con la Dirección de Medicamentos y Tecnología y la Red de Farmacoepidemiología del MINSAP.

Resultados, en el periodo enero – octubre de un total de 3 799 notificaciones de RAM a todos los medicamentos, de ellos solo **82 reportes (2,16 %) de medicamentos para la COVID-19.**

En la tabla 4 se muestran los principales fármacos relacionados con las notificaciones donde fueron mayoría los reportes al interferón alfa 2b recombinant (heberferón) (33 reportes; 40,2 %), cloroquina (17 reportes, 20,7 %), y nasaferón (13 reportes; 15,9 %).

Tabla 4. Principales fármacos relacionados con las notificaciones de RAM y tipos por vigilancia activa. Cuba, 2021

Medicamento	No	%	Tipo de RAM
INTERFERON ALFA 2B RECOMBINANTE.HEBERFERON	33	40,2	Diarreas, fiebre, cefalea
CLOROQUINA	17	20,7	Prurito, náuseas
NASALFERON	13	15,9	Congestión nasal, sequedad nasal, rinorrea, cefalea

INTERFERON ALFA RECOMBINANTE	10	12,2	Edema angioneurótico, rash, dolor abdominal, fiebre, hipoglicemia, hipotensión
ITOLIZUMAB	4	4,9	Paro cardíaco, cianosis, disnea, hipotensión
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE	2	2,4	Cianosis periférica
HEBERTRANS	1	1,2	Dorsalgia
AZITROMICINA 500 MG TABLETAS	1	1,2	Angioedema
KALETRA	1	1,2	Prurito
Total	82	100	

Se concluye que las reacciones adversas a medicamentos reportadas por vigilancia activa muestran un predominio de leve a moderadas y descritas para los productos. El perfil beneficio riesgo se muestra a favor del beneficio.

Vigilancia activa (estudio de intervención) con el candidato vacunal ABDALA CIGB

No. de dosis aplicadas y ESAVIs por empresas

EMPRESA	Dosis Aplicadas	ESAVIs	%
ELF Roberto Escudero	1613	120	7,4
ELF MEDILIP	912	55	6,0
ELF AICA	4360	194	4,4
Total	6885	369	5,4

Se reportan 369 ESAVI que representó el 5,4 % con respecto al total de dosis aplicadas. Los tipos de eventos que predominaron fueron HTA 137 (37,1%), Manifestaciones asociadas al sitio de inyección, 57 (15,4 %), Cefalea 34 (9,2 %), Astenia 20 (5,4 %) y Mareos 19 (5,1 %). Además, se reportan con menor frecuencia resequedad orofaríngea, sabor metálico, fiebre, somnolencia, dolores musculares, escalofríos, tos, sudoración, diarreas, taquicardia, disnea.

Durante la evaluación de la severidad los ESAVI se clasificaron como leves y moderados.

**Vigilancia activa (estudio de intervención del candidato vacunal SOBERANA
02 Instituto Finlay de Vacunas**

No. de dosis aplicadas y ESAVIS por empresas

Institución	Dosis Aplicadas	ESAVIS	%
INOR	1995	89	4,5
Hospital Universitario "General Calixto García"	4049	52	1,3
Cardiocentro Pediátrico William Soler	322	8	2,5
CECMED	450	29	6,4
Total	6816	178	2,6

Se reportan 178 ESAVI que representó el 2,6 % con respecto al total de dosis aplicadas. Los tipos de eventos que predominaron fueron HTA 70 (39,3 %), manifestaciones asociadas al sitio de inyección como dolor, calambres y ardor (alrededor del 24,7 % de los ESAVIS), cefalea (9,5 %), malestar general (3,9 %), dolores musculares (3,9 %) y fiebre (2,8 %). Otros eventos menos frecuentes fueron artralgias y parestesias.

Durante la evaluación de la severidad los ESAVI se clasificaron como leves y moderados.

Monitoreo de la vacunación infantil en vacunatorios seleccionados de La Habana

Con el objetivo de verificar el cumplimiento de los aspectos operativos del programa de vacunación y valorar los procesos de detección, conducta a seguir y notificación de eventos adversos se realizó visita a 26 vacunatorios de cuatro municipios.

Los aspectos evaluados fueron

1. Áreas y flujo en el vacunatorio.
2. Personal en cada área, función que desempeña, dominio de la actividad.
3. Cadena de frío: horario en que se reciben las vacunas y de dónde; conservación durante la jornada de vacunación y existencia de registro de temperatura.
4. Cómo y dónde se desarrolla la observación durante la hora posterior a la vacunación.
5. Área de tratamiento en caso de evento adverso y recursos con que cuentan.
6. Existencia de registro de eventos adversos, como los reportan. Cómo se reportan los eventos posteriores a la hora.

Resultado, no se identificaron reportes de ESAVI durante la hora de observación en los vacunatorios seleccionados durante la vacunación a la población pediátrica.

Se concluye que el perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas utilizados en la COVID 19, muestra un balance beneficio riesgo a favor del beneficio para la población cubana. Poseen una baja incidencia de RAM/ESAVIS, en su totalidad leves y moderados.

- **Certificaciones de seguridad de medicamentos**

Durante el 2021 se realizaron 13 certificaciones de seguridad. La tabla 4 muestra el número de certificaciones realizadas en los últimos cinco años.

Tabla 4. Certificaciones de seguridad. CECMED 2014 – 2021

Año	No	%
2017	56	36,4
2018	34	22,1
2019	30	19,5
2020	21	13,6
2021	13	8,4
Total	154	100

Predominaron las solicitudes para uso en el territorio nacional (11 certificaciones, 84,6 %). Los titulares que más solicitudes realizaron fueron el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y el Centro de Inmunología Molecular.

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 2021, se realizaron ocho inspecciones en la que se evaluaron todos los indicadores, con el fin de modificar la lista de chequeo de Inspección en Farmacovigilancia (Pilotaje de una nueva lista con modificación de indicadores de proceso y resultados). Estas, debido a la situación actual por la pandemia de COVID-19 se realizaron de forma semipresencial con una parte virtual y se reafirma la plausibilidad de esta modalidad.

- **Estudios post-autorización evaluados**

Durante el 2021 se evaluaron dos 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 2021

Título del estudio	Objetivos	TAC	Evaluación
Estudio Postautorización de Utilización de Cefixima - 100	Caracterizar la prescripción de este antibiótico en la práctica clínica habitual y derivado de ello, evaluar la efectividad del medicamento	Empresa Laboratorio 8 de Marzo	Protocolo pertinente
Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad en embarazadas y sus recién nacidos después de la vacunación con Abdala. Estudio Espirita. Versión 1.0	Evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna Abdala en las embarazadas y sus recién nacidos	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	Protocolo pertinente

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.

Información en Farmacovigilancia

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).