

Farmacovigilancia a través del Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud UNAM.

Autores:

Gustavo A. Olaiz Fernández¹, Elena Gómez Peña¹, Angélica María Hernández Fernández²,
Celia Catalina Romero Amaro³, Arturo Juárez López¹, Félix Jesús Vicuña de Anda¹
Jesús Enrique Morales Ríos⁴, Omar F. Carrasco^{1,4*}

Resumen

Objetivo: Describir y analizar los datos generados por el Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS).

Material y métodos: La recolección de los datos relacionados a las reacciones adversas se realizó mediante el análisis de la plataforma electrónica de PREVIS.

Resultados: Se analizaron un total de 554 notificaciones; 60% correspondió al género femenino, 31% al masculino y en 9% de las notificaciones no se especificó el género. Se describieron 1519 reacciones adversas, relacionadas a 686 medicamentos sospechosos. 17% de las reacciones fueron clasificadas como leves, 75% como moderadas y el 3% de las reacciones fueron clasificadas como severas. Los agentes antineoplásicos fue el grupo

farmacológico involucrado con mayor frecuencia.

Conclusiones: Las reacciones adversas observadas en su mayoría fueron de naturaleza leve y moderada. El análisis de su naturaleza ha identificado oportunidades para reducir su impacto en la salud y reducir sus costos asociados.

Palabras clave:

Farmacovigilancia, farmacoepidemiología, salud pública.

1. Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud (CIPPS). Facultad de Medicina, UNAM.
2. Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca.
3. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.
4. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM.

*Autor de correspondencia.

omar.f.carrasco@facmed.unam.mx

Vigilancia de insumos para la salud

Introducción

La Ley General de Salud de México en su artículo 194 BIS, considera como insumos para la salud a los medicamentos (sustancias psicotrópicas, estupefacientes y las materias primas y aditivos que intervengan para su elaboración) y a los dispositivos médicos (equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos).¹ La preocupación por las consecuencias del uso de medicamentos y dispositivos médicos, ha orientado a los sistemas de salud a crear herramientas regulatorias que permitan garantizar su seguridad y eficacia. En el escenario de los medicamentos, la Secretaría de Salud publicó en julio del año 2017 la actualización de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia; este documento insta al reporte electrónico de reacciones adversas a medicamentos y lo alinea con estándares internacionales.²

La Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) a través del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud (CIPPS) de la Facultad de Medicina, se sumó a esta iniciativa de evaluación de riesgos y creó el Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS); este programa universitario considera a las unidades de atención médica como pilar fundamental, convirtiéndolas en generadores de información representativa para el país, y actores fundamentales en la observación, prevención y cuidado de los problemas relacionados con medicamentos, es decir, centinelas de la salud.

PREVIS es un programa que integra la capacitación y ejecución de las actividades de farmacovigilancia; en una primera fase se realiza una exploración de conocimientos en materia de farmacovigilancia a cada unidad centinela, en la evaluación interviene todo el equipo de profesionales de la salud, químicos, farmacéuticos, enfermeros y médicos, encargados respectivamente del

acondicionamiento, dispensación y prescripción de los medicamentos; cada uno desde el ámbito de su competencia, es capaz de identificar diferentes problemas relacionados con medicamentos. Tras identificar las áreas de oportunidad por medio de la evaluación, se realiza un plan de capacitación que incluye aspectos normativos y operativos de farmacovigilancia, de esta forma el programa asegura que el personal es capaz de identificar y reportar correctamente las reacciones adversas.

Después de la fase de evaluación y capacitación, las unidades centinela reportan al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) las reacciones adversas observadas y la información enviada es analizada por PREVIS; el programa realimenta a las unidades centinela con la información generada y crea publicaciones periódicas en fomento a la farmacovigilancia.

Objetivo

Describir y analizar los datos generados por el Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS) en función de los siguientes parámetros:

1. Características demográficas de la población afectada
2. Número de notificaciones por unidad médica centinela
3. Reacciones adversas observadas
4. Medicamentos relacionados con las notificaciones.

Material y método

El proyecto FM/DI/034/2018 de título “Programa Epidemiológico de Vigilancia de Insumos para la Salud (PREVIS)” ha sido revisado y aprobado por las comisiones de investigación y de ética de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM con número de oficio FMED/CI/RGG/082/2018.

La recolección de los datos de farmacovigilancia de las unidades médicas centinela corresponde al periodo de enero de 2018 a mayo de 2019; se realizó a partir de la plataforma electrónica PREVIS del CIPPS.

Este programa da acceso al sistema de reporte electrónico a las unidades médicas centinela, este sistema captura información de los problemas relacionados con medicamentos y es compatible con otros programas electrónicos de registro en caso de que las unidades médicas centinela tengan un programa ya establecido para el reporte. PREVIS analiza las notificaciones de reacciones adversas provenientes de los profesionales sanitarios de las Unidades Médicas Centinela. La plataforma únicamente registra datos que no comprometen la identidad del paciente ni del notificador, asegurando en todo momento la confidencialidad de los datos personales.

Los datos de la plataforma que se analizaron fueron: unidad centinela, datos del paciente (edad, sexo, peso, talla), datos de la reacción adversa (clasificación MedDRA, duración, causalidad, consecuencia del evento), datos del medicamento sospechoso y de medicamentos concomitantes si hubiera (nombre genérico, dosis, motivo de prescripción), y datos importantes de la historia clínica.

El análisis descriptivo y la comparación de grupos no pareados mediante una prueba de t, se realizó utilizando el programa estadístico GraphPad Prism 4.02 package, utilizando los datos de la Plataforma electrónica PREVIS, se definió como significancia estadística cuando $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron un total de 554 notificaciones. La unidad médica centinela que aportó más datos de reacciones adversas fue el Hospital Regional de Alta Especialidad (HRAE) de Ixtapaluca con 354 notificaciones, seguido del HRAE del Bajío con 120 notificaciones, Hospitales de la Ciudad de México con 62 notificaciones y 18 del HRAE de Ciudad Victoria.

En el Cuadro I se describen las características demográficas de la población que presentó reacciones adversas a medicamentos, 60% correspondió al género femenino, 31% al masculino y en 9% de las notificaciones no se especificó el género. La edad promedio correspondió a 47 y 40 años para mujeres y

hombres respectivamente, existiendo diferencias estadísticamente significativas. El índice de masa corporal (IMC) promedio en las mujeres fue de 26 kg/m^2 y en los hombres fue de 24.6 kg/m^2 , correspondiendo respectivamente a sobrepeso y peso normal según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS),³ cabe destacar que no existieron diferencias estadísticas entre hombres y mujeres en los parámetros de peso, talla e índice de masa corporal. En ambos géneros las principales causas de atención médica correspondieron a padecimientos neoplásicos. Los rangos de edad más frecuentemente observados en la población estudiada fueron los de 50-54, 60-64 y 45-49 años (Figura 1)

Cuadro I.

Datos demográficos de la población analizada.

Género femenino (Promedio)	
n	331
Edad (años)	47*
Peso (kg)	61
Talla (cm)	152
IMC (kg/m ²)	26
Principales morbilidades	1° Tumor maligno de la mama 2° Tumor maligno del ovario 3° Tumor maligno del útero
Género masculino (Promedio)	
n	172
Edad (años)	40*
Peso (kg)	68
Talla (cm)	164
IMC (kg/m ²)	24.6
Principales morbilidades	1° Tumor maligno del colon 2° Tumor maligno del recto 3° Tumor maligno del testículo

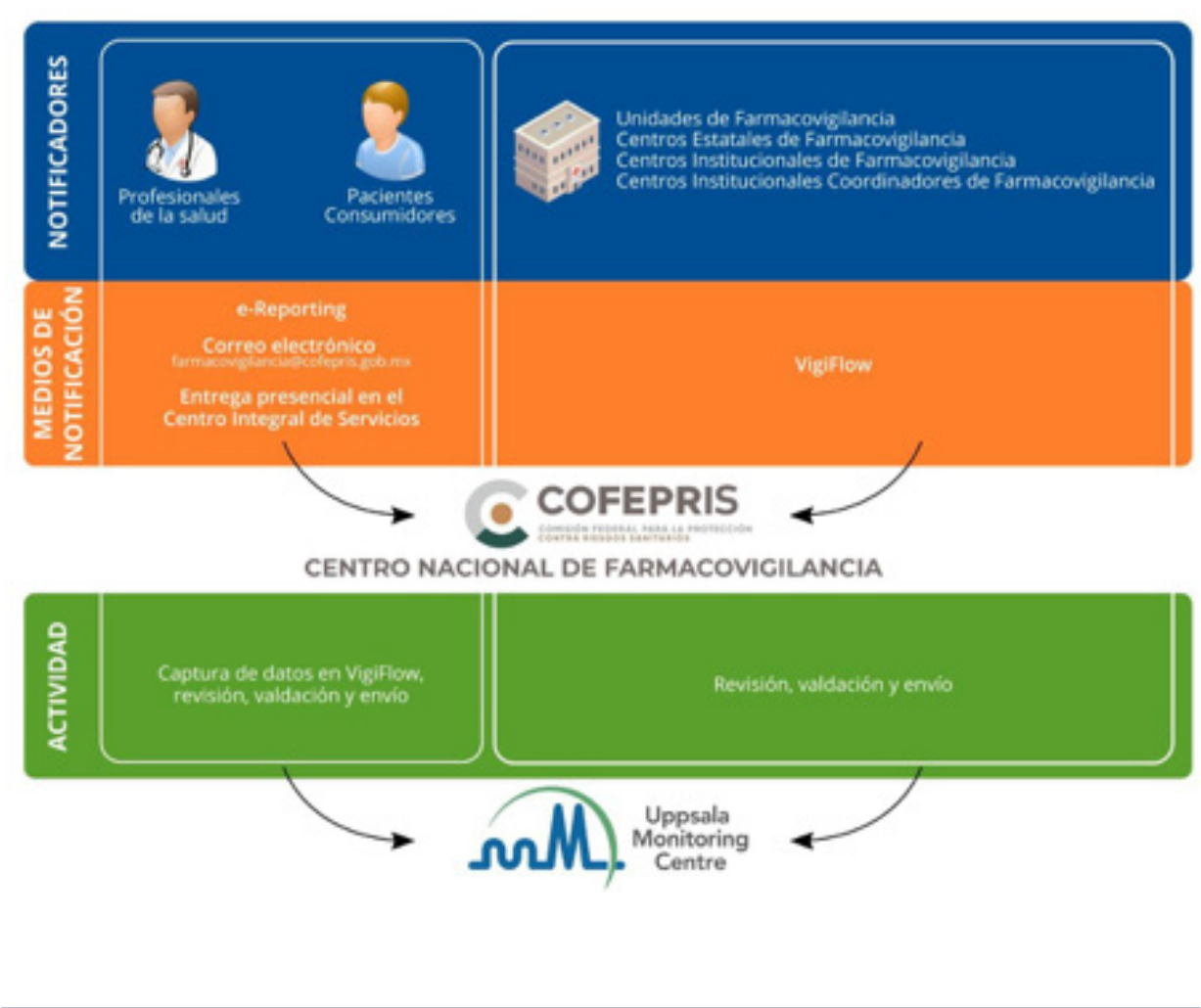
kg: kilogramo, cm: centímetro, kg/m²: kilogramo por metro cuadrado *p<0.05.

Nota: En 51 casos no fue especificado el género del paciente

Cuadro I.

Estudios preclínicos y clínicos para obtener el registro sanitario de un medicamento.

Tipo de Estudio	Objetivo del estudio
Preclínico	• Farmacocinética y farmacodinamia • Interacciones farmacológicas • Estudios de absorción y distribución en animales y animales gestantes • Estudios de biotransformación y excreción en animales. • Toxicología. • Genotoxicidad y mutagenicidad • Carcinogenicidad • Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo • Tolerancia local
Clínico Fase I	Estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del medicamento en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (oncológicos, antirretrovirales), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. Primera exposición del medicamento a seres humanos.
Clínico Fase II	Estudios en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del medicamento, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I.
Clínico Fase III	Estudios destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento.



En los 554 reportes se describieron 1519 reacciones adversas, en promedio 2.7 reacciones adversas por reporte; al clasificarlas por órganos y sistemas (SOC) de acuerdo al diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés),⁴ 41% correspondió a trastornos gastrointestinales, 19% a trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, 16% a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, 10% a trastornos del sistema nervioso y 3% a trastornos cardiacos; el resto de las reacciones afectó a menos del 3% de los pacientes (Cuadro II).

Cuadro II.
Principales reacciones adversas organizadas por SOC y PT de acuerdo a MedDRA.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) Término preferente (PT)	n	Porcentaje
1. Trastornos gastrointestinales	625	41%
a. Náuseas	233	37%
b. Estreñimiento	87	14%
c. Disgeusia	20	3%
2. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	288	19%
a. Fatiga	97	34%
b. Inflamación de la mucosa	56	19%
c. Astenia	34	12%
3. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	239	16%
a. Alopecia	103	43%
b. Erupción	64	27%
c. Eritema	32	13%
4. Trastornos del sistema nervioso	152	10%
a. Neuropatía periférica	115	76%
b. Cefalea	11	7%
c. Somnolencia	6	4%
5. Trastornos cardiacos	43	3%
a. Taquicardia	17	40%
b. Disnea	13	30%
c. Mareo	5	12%

SOC: Clasificación por Órganos y Sistemas.
PT: Término Preferente.
MedDRA: Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

En la Figura 2 se describen las reacciones adversas más frecuentes, clasificadas de acuerdo al término preferente (PT) de MedDRA y los medicamentos asociados a la reacción; las reacciones adversas más observadas fueron náusea en 15% de los reportes, neuropatía periférica, vómitos y diarrea en 8%, alopecia con 7%, fatiga y estreñimiento en 6% de los casos.

Se identificaron 686 medicamentos sospechosos de las reacciones adversas; los medicamentos principalmente asociados fueron los antineoplásicos paclitaxel, fluorouracilo, carboplatino y bevacizumab.

Por su severidad el 17% de las reacciones fueron clasificadas como leves, 75% como moderadas y el 3% como severas, 5.2% no recibieron clasificación en los reportes. Los fármacos relacionados con reacciones severas fueron cisplatino, citarabina, rituximab, tretinoína, vancomicina y vincristina; en la figura 3 se observa el desenlace descrito para los medicamentos relacionados a reacciones adversas severas y el aumento de días de estancia hospitalaria por tipo de reacción.

En 34% de los casos los pacientes se recuperaron sin secuelas, en 33% no se especificó en el reporte y únicamente dos pacientes fallecieron.

Discusión y conclusiones

La farmacoepidemiología estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas; esta ciencia ha mostrado sus aportaciones a la salud pública tras el análisis de los reportes de investigación clínica de fase IV (farmacovigilancia), una vez que estas observaciones clínicas se realizan durante la comercialización de los medicamentos, la población expuesta es numerosa y por tanto pueden detectarse beneficios o riesgos que no fueron detectados en fases anteriores; la exposición a medicamentos en la etapa de comercialización se encuentra lejos del rigor metodológico estricto de las fases previas, preclínica y I, II y III de investigación clínica, e incluye poblaciones no expuestas durante el desarrollo científico, en este sentido, un paciente puede recibir múltiples medicamentos para sus

padecimientos, los sujetos evaluados pueden presentar comorbilidades como diabetes, hipertensión, obesidad o pertenecer a poblaciones especiales como adultos mayores, niños, mujeres embarazadas o personas con insuficiencia renal o hepática; en síntesis los resultados que se observan arrojan impresiones “realistas” del comportamiento de los medicamentos.

Las reacciones adversas constituyen un problema de salud pública; el costo de las reacciones adversas, desde el punto de vista de bienestar y salud implica procesos que agravan la enfermedad, crean incapacidad, y en el peor de los casos, ponen en riesgo la vida del paciente; desde el punto de vista económico, los costos de atención hospitalaria se duplican en función de días de estancia hospitalaria y costos totales de hospitalización.^{5,6} Las reacciones adversas a medicamentos son la principal causa de insuficiencia hepática aguda, superando a la insuficiencia causada por infecciones relacionadas a hepatitis viral,⁷ y figura en las primeras causas de muerte en países con datos en esta materia, como en Estados Unidos de América.⁸

Los reportes de reacciones adversas a medicamentos analizados en este trabajo corresponden a pacientes hospitalizados. El 6% de los reportes fue observado en menores de 15 años y el 25% en mayores de 59 años. A pesar de que los extremos de la vida son particularmente propensos a complicaciones farmacológicas por la hipofunción de los sistemas metabólicos del organismo,⁹ el 69% de las reacciones observadas involucraron a pacientes entre 15 y 59 años.

La mayoría de las reacciones han sido clasificadas como moderadas o leves, mientras que el 9% de las reacciones observadas correspondieron a la categoría de grave; según la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia, son aquellas manifestaciones clínicas que se presentan con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que causa la muerte del paciente, ponen en peligro la vida, prolongan la estancia hospitalaria, causan invalidez o incapacidad permanente o significativa o son consideradas médicamente importantes.²

En el análisis de días de hospitalización adicionales atribuibles a reacciones adversas de la base de datos de PREVIS, se observa que en promedio se incrementan los días de hospitalización en 7 días si la reacción adversa es moderada y en 9 días si la reacción adversa es severa. El aumento de la estancia de pacientes en hospitalización, propicia la limitación de la capacidad de los centros de salud, en primer lugar, al dificultar el acceso de más pacientes a camas hospitalarias, lo que desencadena la no atención o la saturación de otras áreas como la de urgencias, e implica costos vinculados al uso de insumos (medicamentos y equipo) y recursos extra como alimentación, cuidado e higiene para el paciente. Una estimación canadiense de costos atribuibles a días de estancia hospitalaria vinculada a prescripciones potencialmente inapropiadas (uno de los principales problemas relacionados con medicamentos) asciende a más de 1.5 billones de dólares entre los años de 2003 y 2014.¹⁰

Las reacciones adversas graves observadas revelan el potencial de prevención de estas respuestas fisiológicas, es el caso de cisplatino y lesión renal aguda; en la literatura científica se ha vinculado nefrotoxicidad y uso de cisplatino en un 28 a 36% de los pacientes expuestos, esta circunstancia podría orientar a los profesionales de la salud a implementar medidas de prevención como un programa de hidratación de corta duración y poco volumen adicionado con magnesio.¹¹ Otro escenario describe hipotensión relacionada con citarabina, está descrito que el síndrome de citarabina (fiebre, diaforesis, mialgia, y muy pocas ocasiones hipotensión) está relacionada con la velocidad de infusión del fármaco, esta circunstancia obliga al monitoreo y capacitación al personal encargado de la administración del medicamento¹² para minimizar el riesgo.

La contribución de la farmacoepidemiología en función del costo/riesgo del medicamento versus el beneficio al paciente y la salud pública es fundamental y debe orientar a los profesionales de la salud a prevenir riesgos de salud relacionados con el uso de medicamentos.

La identificación y caracterización de las reacciones adversas debe de ser una política de salud pública de implementación nacional.

Este programa universitario refrenda el compromiso de la Universidad Nacional con la población mexicana y se compromete a publicar periódicamente sus hallazgos.

Declaración de conflicto de interés

Los autores se declaran libres de conflicto de interés.

Referencias

1. H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Secretaría de Salud; 1984.
2. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación; 2017.
3. World Health Organization. Body mass index - BMI. World Health Organization; 2019.
4. Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA Hierarchy | MedDRA.
5. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse Drug Reactions Causing Hospital Admissions in Childhood: A Prospective, Observational, Single-Centre Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Dec;115(6):560–4. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12264>
6. Suh D-C, Woodall BS, Shin S-K, Santis ERH-D. Clinical and Economic Impact of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother*. 2000 Dec;34(12):1373–9. <https://doi.org/10.1345/aph.10094>
7. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):73–87. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2016.08.005>
8. Tanoshima R, Khan A, Biala AK, Trueman JN, Drögemöller BI, Wright GEB, et al. Analyses of Adverse Drug Reactions-Nationwide Active Surveillance Network: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Database. *J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;59(3):356–63. <https://doi.org/10.1002/jcph.1336>
9. Italiano D, Perucca E. Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of Age: An Update. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Aug 3;52(8):627–45. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0067-4>
10. Black CD, Thavorn K, Coyle D, Bjerre LM. The Health System Costs of Potentially Inappropriate Prescribing: A Population-Based, Retrospective Cohort Study Using Linked Health Administrative Databases in Ontario, Canada. *Pharmacoeconomics - Open*. 2019 Jun;1–10. <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0143-2>
11. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017 May;22(5):609–19. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0319>
12. Lim K, Kim J, Kang M, Park H, Kang H. Two cases of cytarabine syndrome successfully resolved by desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):80–2.