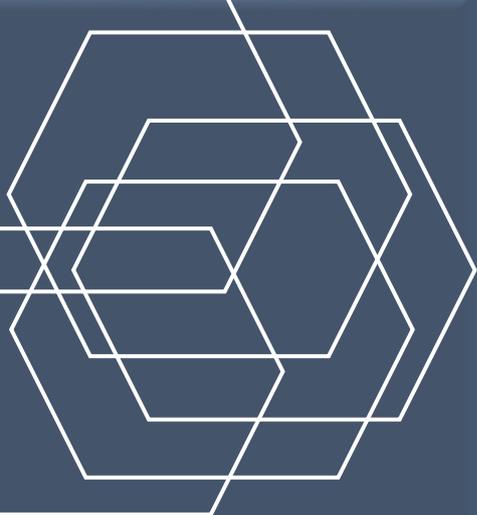


El Vigía

BOLETÍN N° 9 Vol. 1 - 2022





EDITORIAL

La farmacovigilancia y **tecnovigilancia** en el siglo XXI

Los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos han evolucionado a lo largo de los años, mejorando los procedimientos y tratamientos de distintas enfermedades, esta evolución también ha traído el aumento de reacciones adversas e incidentes relacionados al uso de estos bienes estratégicos. La farmacovigilancia es el conjunto de acciones afines a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos o vacunas, en el caso de la tecnovigilancia dichas acciones está avocadas a dispositivos médicos (1).

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) viene fomentando temas de investigación, generación de evidencia científica y políticas sanitarias con el objetivo de establecer un uso seguro y racional de los bienes estratégicos siguiendo los lineamientos de políticas sanitarias.

Desde su primera edición en el 2011, han transcurrido 12 años de brindar información respecto a la Farmacovigilancia, y con la implementación del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) se han intensificado las actividades de farmacovigilancia y tecnovigilancia a nivel institucional.

En esta nueva edición del boletín “El Vigía 2022” daremos a conocer las características descriptivas y clínicas de las reacciones adversas a medicamentos e incidentes adversos a dispositivos médicos utilizados en EsSalud, además cuenta con una sección de artículos donde se ha descrito dos breves informes de farmacovigilancia y tecnovigilancia intensiva elaborados durante el 2022, actividades realizadas por el CRI-EsSalud, como edición especial, hemos resaltado la importancia de la notificación electrónica de reacciones adversas a medicamentos, actividad que se ha fortalecido a lo largo del año; también se han incluido los casos clínicos y comunicados más resaltantes del 2022 contando con el aporte y participación de especialistas; como novedades se ha incluido un artículo sobre la importancia de la farmacovigilancia a productos farmacéuticos de origen biotecnológico.

Agradecemos a todos los profesionales de salud, administrativos y colaboradores de la Institución que con sus valiosos aportes en conocimientos e investigación en salud nos han otorgado un gran soporte para brindar una atención de calidad a nuestros asegurados.

Presidente Ejecutivo de EsSalud
Aurelio Arturo Orellana Vicuña

Director del Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación -
IETSI
Juan Alberto Santillana Callirgos

Gerente de la Dirección de Guías de
Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia – DGPCFyT
Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Directora de Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia
Johanna Martins Luna

Autores
Equipo técnico del Centro de Referencia
Institucional de Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia (CRI-EsSalud)

1. Organización Panamericana de la Salud. Señales en Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018.

BOLETÍN EL VIGÍA

2022



Reporte Al día

Podrás conocer sobre las características descriptivas y clínicas de las reacciones adversas a medicamentos y de los incidentes adversos a dispositivos médicos utilizados en la institución durante el año 2022.

Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) recibidas por el CRI-EsSalud durante el año 2022

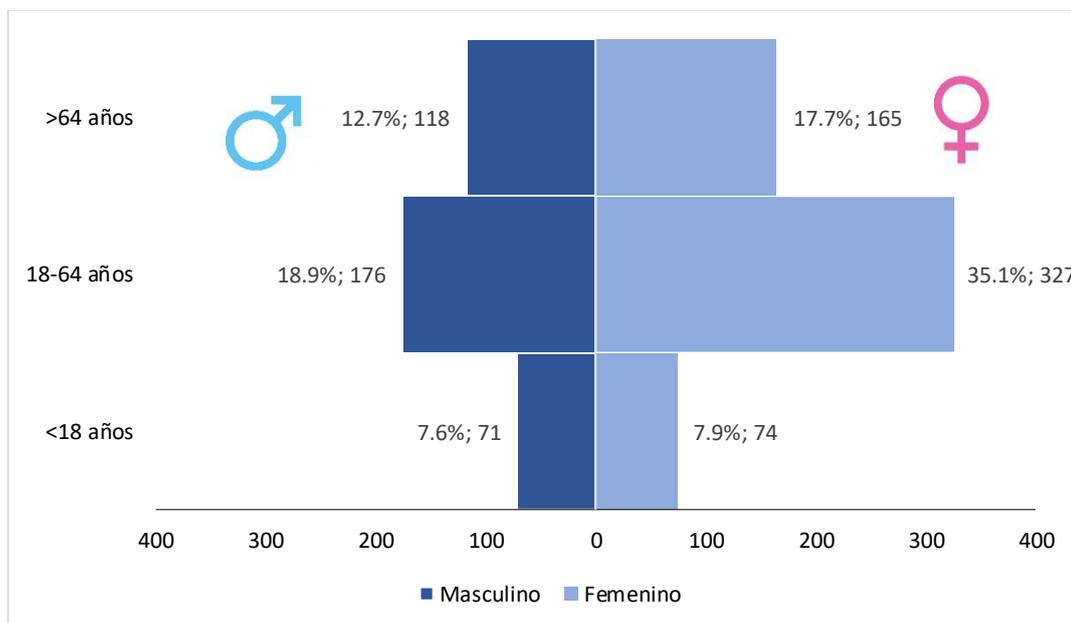
Vladimir Santos Sánchez, Johanna Martins Luna, Raquel Delgado Escalante, Violeta Saromo Meléndez

1. Características demográficas de los reportes de SRAM

En el año 2022, el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud) recibió y evaluó 931 reportes que describen 1286 de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) provenientes de 49 centros asistenciales de nuestra institución, las que fueron enviadas oportunamente al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Del total de reportes, el 98,4% (916 de 931) provienen de farmacovigilancia espontánea, el 0,9% (8 de 931) de farmacovigilancia intensiva y 0,8% (7 de 931) de farmacovigilancia activa.

En relación con el género, se observó una mayor frecuencia de notificaciones de SRAM en las mujeres (60,8%; 566 de 931). Con respecto a los grupos etarios, las personas adultas representan el grupo con mayor proporción de reportes de SRAM (54,0%; 503 de 931) (Ver Gráfico N°1).

Gráfica N°1. Características demográficas de los reportes de SRAM



Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022

Los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) con mayor número de reportes fueron metamizol (3,1 %; 29 de 931), la warfarina (3,0 %; 28 de 931) y el metotrexato (2,8%; 26 de 931) (Ver Tabla N°1). Las indicaciones terapéuticas de los fármacos con más RAM fueron: artritis reumatoidea (4,6%; 43 de 931), infección del tracto urinario (3,2%; 30 de 931) e hipertensión arterial (3,0%; 28 de 931). (Ver Tabla N°2)



Tabla N°1. Los 10 ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) más notificados

| N° | Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) | n | % |
|-------|---------------------------------------|-----|-------|
| 1 | Metamizol | 29 | 3.1% |
| 2 | Warfarina | 28 | 3.0% |
| 3 | Metotrexato | 26 | 2.8% |
| 4 | Asparaginasa | 24 | 2.6% |
| 5 | Ceftriaxona | 24 | 2.6% |
| 6 | Ciprofloxacino | 21 | 2.3% |
| 7 | Tramadol | 20 | 2.1% |
| 8 | Vancomicina | 19 | 2.0% |
| 9 | Inmunoglobulina humana | 18 | 1.9% |
| 10 | Diclofenaco | 16 | 1.7% |
| 11 | Otros | 706 | 75.8% |
| TOTAL | | 931 | 100% |

Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022

Tabla N°2. Las indicaciones terapéuticas de los fármacos con más RAM

| N° | Indicación Terapéutica | n | % |
|-------|-------------------------------|-----|---------|
| 1 | Artritis reumatoidea | 43 | 4.6% |
| 2 | Infección del tracto urinario | 30 | 3.2% |
| 3 | Hipertensión arterial | 28 | 3.0% |
| 5 | Leucemia linfoblástica aguda | 16 | 1.7% |
| 6 | Dolor | 16 | 1.7% |
| 7 | Diarrea y gastroenteritis | 10 | 1.1% |
| 8 | Diabetes | 10 | 1.1% |
| 9 | Profilaxis | 9 | 1.0% |
| 10 | Dolor abdominal | 9 | 1.0% |
| 11 | Otros | 726 | 78.0% |
| TOTAL | | 931 | 100.00% |

Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022

Los establecimientos de salud con mayor número de notificaciones fueron: el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (19,1%; 178 de 931), el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (15,0%; 140 de 931), el Hospital III Guillermo Kaelin de la Fuente (11,4%; 106 de 931) e Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera" (7,8%; 73 de 931) (Ver Tabla N°3). Más del 50% del total de notificaciones de SRAM corresponden a la Red prestacional Rebagliati (37.5%; 349 de 931) y Almenara (23.4%; 218 de 931). Los servicios hospitalarios de donde provienen los reportes de SRAM son: medicina general (16,0%; 149 de 931), medicina interna (13.6%; 127 de 931) y oncología (6,9%; 64 de 931).

Tabla N°3. Los 10 principales **Establecimientos de Salud**

| N° | ESTABLECIMIENTOS DE SALUD | n | % |
|-------|--|-----|--------|
| 1 | Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen | 178 | 19.1% |
| 2 | Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins | 140 | 15.0% |
| 3 | Hospital III Guillermo Kaelin de la Fuente | 106 | 11.4% |
| 4 | Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera" | 73 | 7.8% |
| 5 | Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren | 70 | 7.5% |
| 6 | Policlínico Chincha | 47 | 5.0% |
| 7 | Hospital II Alberto Leopoldo Barton Thompson | 42 | 4.5% |
| 8 | Hospital III Daniel Alcides Carrión | 42 | 4.5% |
| 9 | Policlínico Guillermo Kaelin de la Fuente | 37 | 4.0% |
| 10 | Hospital I Aurelio Diaz Ufano y Peral | 28 | 3.0% |
| 11 | Otros | 168 | 18.0% |
| TOTAL | | 931 | 100.0% |

Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022



Estas notificaciones fueron reportadas en su mayoría por **químicos farmacéuticos** (53,5%; 498 de 931) y **médicos** (34,6%; 322 de 931).

2. Características de SRAM (signos/síntomas)

Tabla N°4. Los 10 problemas de seguridad más notificados relacionados a SRAM

| N° | Problemas de seguridad | n | % |
|-------|------------------------|------|--------|
| 1 | Erupción cutánea | 87 | 6.8% |
| 2 | Náuseas | 75 | 5.8% |
| 3 | Cefalea | 53 | 4.1% |
| 4 | Vómitos | 52 | 4.0% |
| 5 | Angioedema | 45 | 3.5% |
| 6 | Hipertransaminasemia | 33 | 2.6% |
| 7 | Mareos | 31 | 2.4% |
| 8 | Urticaria | 31 | 2.4% |
| 9 | Prurito | 30 | 2.3% |
| 10 | Somnolencia | 26 | 2.0% |
| 11 | Otros | 823 | 64.0% |
| TOTAL | | 1286 | 100.0% |

Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022

Tal como se describió previamente, del total de 931 reportes se mencionaron 1286 SRAMs, esto debido a que cada reporte puede presentar más de una SRAM. Erupciones cutáneas, náuseas, cefalea y vómitos fueron las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (ver tabla N°4). El tiempo promedio de aparición de las SRAM fue 4 días y el promedio de la duración de los casos de SRAM fue 9 días.



Para evaluar la causalidad de cada sospecha de RAM, se usó el algoritmo Karch y Lasagna modificado. De las 1286 SRAM, el 5,6% (72 de 931) fue valorado como **definido**, por lo que son consideradas reacciones adversas a medicamentos (RAM). La mayoría de casos se trataron de erupciones cutáneas (n=8) – se resalta un caso grave de síndrome de DRESS y otro de anafilaxia-, seguidos de signos/síntomas gastrointestinales (n=8) y problemas inmunológicos (n=7). Del total de RAM, once se asociaron a warfarina, ocho a asparaginasa y cinco a metotrexato. En relación a fármacos fuera de petitorio farmacológico, se presentaron dos casos de RAM a sunitib.

Asimismo, el 47,7% de las SRAM (613 de 1286) fueron valoradas como probable RAM seguido del 33,9% (436 de 1286) que fue considerado como posible RAM (Ver Tabla N°5).



Tabla N°4. Clasificación de SRAM según causalidad y de los reportes según gravedad

| CLASIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (SRAM) | n | % |
|--|------|--------|
| Según Causalidad | | |
| Posible | 436 | 33.9% |
| Probable | 613 | 47.6% |
| Definida | 72 | 5.6% |
| Condicional | 146 | 11.4% |
| Improbable | 19 | 1.5% |
| Total | 1286 | 100.0% |
| Según Gravedad | | |
| Leve | 243 | 26.1% |
| Moderado | 577 | 62.0% |
| Grave | 111 | 11.9% |
| Total | 931 | 100.0% |

Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022

3. Características clínicas de los reportes de SRAM

De los 931 reportes, la mayoría de los casos fueron catalogados como leves (26,1%; 243 de 931) (Ver Tabla N°5). Asimismo, el **11,9%** (111 de 931) **fue considerado grave**.

Es importante mencionar que el 1.3% (12 de 931) prologaron su estancia hospitalaria y que el 50,3% (468 de 931) recibió tratamiento farmacológico para la SRAM. Finalmente, se tuvo conocimiento que tres pacientes fallecieron, dos eran mujeres y 1 era varón; las mujeres tenían como diagnóstico choque distributivo y fractura de cadera, mientras que el varón, leucemia. Las pacientes mujeres hicieron falla multiorgánica y hepática, mientras que el varón, injuria renal lo que fue reportado como SRAM y, los fármacos posiblemente implicados para el primer caso fueron paracetamol y amikacina para el segundo, mientras que, para el paciente de 44 años, vincristina.

Sospechas de Incidentes Adversos a Dispositivos Médicos (SIADM) recibidas por el CRI-EsSalud durante el año 2022

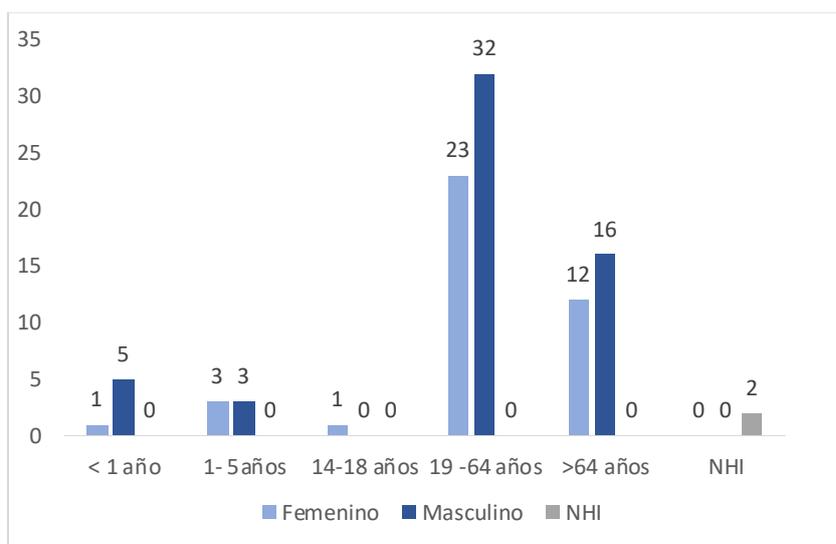
Vladimir Santos Sánchez, Johanna Martins Luna, Raquel Delgado Escalante, Violeta Saromo Meléndez

4. Características demográficas de los reportes de SIADM

En el año 2022, el CRI-EsSalud recibió y evaluó 98 reportes de Sospecha de Incidentes Adversos a Dispositivos Médicos (SIADM) provenientes de 21 centros asistenciales que pertenecen a EsSalud.

En relación con el género, se observó que el mayor número de notificaciones provienen de los varones (57,1%; 56 de 98). Con respecto a la edad, las personas entre 19 a 64 años representan el grupo con mayor número de reportes de SIADM (56,1%; 55 de 98) (ver Gráfico N°2).

Gráfica N°2. **Notificaciones de SIADM según sexo y edad**



Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022



Los dispositivos médicos con mayor número de notificaciones fueron las pruebas de detección de antígeno del SARS-CoV-2 (19,4%; 19 de 98) para el diagnóstico de COVID-19, seguido del colector urinario (6,1%; 6 de 98) para la recolección de orina para análisis o con fines de eliminación simple, además de la bolsa para colostomía de una pieza (4,1%; 4 de 98) que permite coleccionar las evacuaciones y protege a la piel del contacto con la materia fecal. El equipo de venoclisis (4,1%; 4 de 98) es otro de los dispositivos médicos más notificados que se utilizan en pacientes para la administración de soluciones con control de goteo y para la inyección alterna de medicamentos en el organismo, con un sistema de macrogoteo que dosifica 20gotas/ml brindando precisión y seguridad en la administración de líquidos endovenosos. Así también el transductor de presión descartable (4,1%; 4 de 98) empleado para controlar la presión hemodinámica del paciente. (ver Tabla N°6).

Tabla N°6. Los 5 Dispositivos Médicos (DM) más notificados

| DISPOSITIVOS MÉDICOS | n | % |
|--|-----------|------------|
| Prueba de detección de antígeno del SARS-CoV-2 | 19 | 19.4% |
| Colector Urinario Talla L marca Sanaflex | 6 | 6.1% |
| Bolsa para colostomía de una pieza | 4 | 4.1% |
| Equipo de venoclisis | 4 | 4.1% |
| Transductor de presión descartable | 4 | 4.1% |
| Otros | 61 | 62.2% |
| TOTAL | 98 | 100 |

Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022

Los establecimientos de salud con mayor número de notificaciones fueron: el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (n=19; 19,4%), el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (n=16; 16,3%) y el Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo" (n=13; 13,3%). Siendo así la Red prestacional Almenara, la red con más notificaciones de SIADM (35,7%) (ver Tabla N°7). Los servicios hospitalarios de donde provienen los reportes de SIADM son: emergencia (14,3%; 14 de 98), farmacia (8,2%; 8 de 98) y cirugía (6,1%; 6 de 98).

Estos incidentes fueron notificados en su mayoría por los médicos (51,0%; 50 de 98) y químicos farmacéuticos (23,5% 23 de 98).

Tabla N°7. Los 10 principales Establecimientos de Salud con mayor número de reportes de SRAM

| N° | ESTABLECIMIENTOS DE SALUD | n | % |
|----|---|-----------|---------------|
| 1 | Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo | 19 | 19.4% |
| 2 | Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen | 16 | 16.3% |
| 3 | Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo" | 13 | 13.3% |
| 4 | CAP III El Agustino | 5 | 5.1% |
| 5 | Gerencia de Oferta Flexible (GOF) | 5 | 5.1% |
| 6 | Hospital II Clínica Geriátrica San Isidro Labrador | 5 | 5.1% |
| 7 | Hospital III Daniel Alcides Carrión | 5 | 5.1% |
| 8 | Hospital I Jorge Voto Bernales Corpancho | 4 | 4.1% |
| 9 | Programa de Atención Domiciliaria (PADOMI) | 4 | 4.1% |
| 10 | Hospital II Tarapoto | 3 | 3.1% |
| 11 | Otros | 19 | 19.4% |
| | TOTAL | 98 | 100.0% |

Fuente: Base de datos del CRI - EsSalud.2022

5. Características de SIADM

Los reportes de SIADM pueden incluir uno o más incidentes adversos, ya sea por daño en el afectado (paciente o usuario) o problemas de desempeño durante el uso de estos dispositivos médicos. Existen reportes que describen a la vez daño y falta de desempeño del Dispositivo Médico (DM) durante su uso. La mayoría de los casos ocurrieron por problemas en la falta de desempeño del DM

Entre los casos más importantes de SIADM tenemos a prueba de detección antígeno, ya que los usuarios reportan principalmente interferencia en la zona de lectura de resultados, línea de detección inadecuada para lectura de resultados y falso negativo, los que conllevan a resultados inadecuados para el diagnóstico por COVID-19. También tenemos al colector urinario masculino adulto talla L, el problema más notificado fue que el diámetro del colector es muy pequeño y genera mucha presión en el paciente ocasionando laceraciones en el pene. En cuanto a la bolsa de colostomía de una pieza, esta irrita la piel y la bolsa se despegue con facilidad ocasionando fuga de orina y heces. Equipo de venoclisis: los casos describen principalmente que, durante la administración del tratamiento endovenoso al paciente, se regula goteo al cual va a ser administrado el tratamiento y la abrazadera de rodillo no logra regular el goteo programado provocando así una administración rápida del medicamento.

Los casos antes mencionados proceden de las actividades de tecnovigilancia espontánea en EsSalud, que consiste en reportar cuando se

Tabla N°8. Clasificación de sospecha de incidentes adversos a dispositivos médicos según gravedad

| CLASIFICACIÓN DE SOSPECHA DE INCIDENTES ADVERSOS A DISPOSITIVOS MÉDICOS (SIADM) | n | % |
|---|-----------|-------------|
| Leve | 40 | 40.8% |
| Moderado | 34 | 34.7% |
| Grave | 17 | 17.3% |
| No hay información | 7 | 7.1% |
| Total | 98 | 100% |

sospecha de un incidente adverso a dispositivo médico. Luego de la evaluación “causa – raíz” (Ishikawa) realizada por los Comités de Tecnovigilancia y el CRI-EsSalud a las 98 sospechas de incidente adverso a dispositivo médico, se concluyó que más del 60% de estas están relacionadas a problemas de calidad de los dispositivos.

Adicionalmente a ello, las SIADM según la evaluación de gravedad fueron: leve (n= 40; 40,8%), moderado (n= 34; 34,7 %) y grave (n= 17; 17,3 %) (ver tabla N°8). Los 17 casos graves estaban relacionados en su mayoría con las pruebas de detección de antígeno del SARS-CoV-2. Cabe precisar que la causa probable es según la apreciación del notificador.

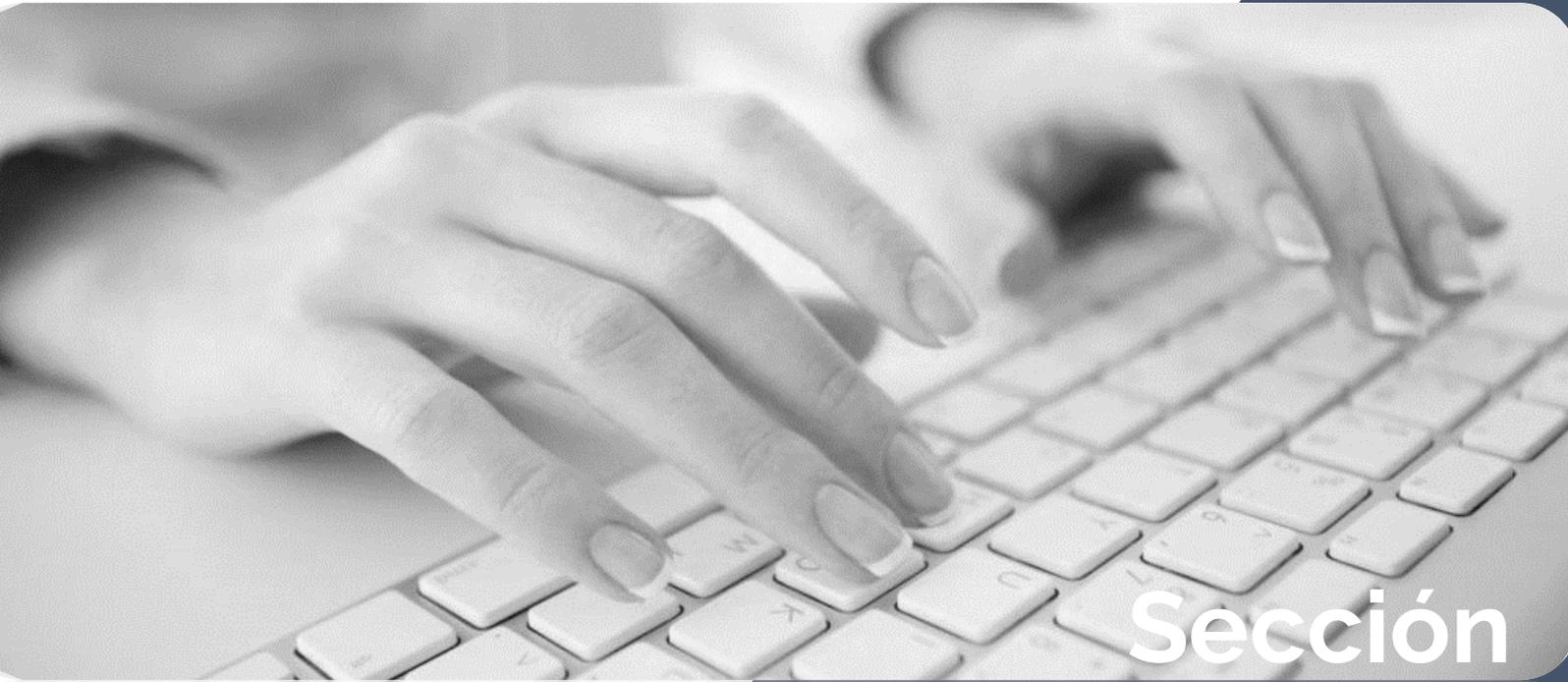
Ninguna de las notificaciones recibidas durante el 2022 corresponde a pacientes que murieron a consecuencia del problema presentado durante el uso del dispositivo médico.

Producto de las actividades de tecnovigilancia se establecieron recomendaciones para mejorar los procesos de adquisición en la institución o actualizar las especificaciones técnicas



BOLETÍN EL VIGÍA

2022



Sección

Artículos

Dentro de las actividades realizadas por el CRI-EsSalud se encuentra la implementación de la farmacovigilancia y tecnovigilancia intensiva. Es por ello, que se han descrito dos informes de gran relevancia para la práctica asistencial.



Farmacovigilancia intensiva de **bevacizumab intravítreo** en **EsSalud**

Vladimir Santos Sánchez, Johanna Martins Luna, Anais Lazarte Ramos, Maryely Meza Medina

Bevacizumab es un producto farmacéutico biológico aprobado en diferentes agencias regulatorias a nivel mundial para el tratamiento de algunas enfermedades oncológicas. No obstante, al demostrar que es seguro y eficaz en el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha considerado en el Listado Esencial de Medicamentos. Por lo que, diversas agencias reguladoras en el mundo, incluida la DIGEMID, aprueban su **uso fuera de etiqueta** para DMRE. Así, en el año 2017, el IETSI lo incluye en el petitorio farmacológico de EsSalud 1-4.

En ese sentido, se buscó caracterizar y vigilar la seguridad del producto biológico bevacizumab mediante inyección intravítrea para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas en los pacientes del servicio de oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, durante el periodo junio-agosto 2022. Se realizó un seguimiento a pacientes expuestos a bevacizumab intravítreo desde el 01 de junio hasta el 30 de agosto del 2022 en los hospitales mencionados anteriormente. El seguimiento intensivo se realizó durante el proceso de administración de bevacizumab, además se realizaron tres llamadas telefónicas por paciente hasta dos semanas posteriores de la administración.



El seguimiento incluyó a 241 pacientes, se presentó un caso único de un bebe de 4 meses por retinopatía de la prematuridad, la edad mínima de los pacientes fue 35 años y la máxima 91 años, de los 241 pacientes incluidos en el análisis 51,5% fueron mujeres; el 58,1% presentaron algún antecedente oftalmológico, el más frecuente fue catarata (21,2%). La mayoría de los pacientes (66%) notificó al menos una sospecha de reacción adversa durante el seguimiento, la mediana de SRAM notificada por cada participante fue de dos y no se notificó ninguna SRAM grave. De acuerdo a la clasificación MedDRA, se identificaron 29 tipos de sospechas de reacciones adversas medicamentosas, a partir de los cuales se observó que el 93% aparecieron el mismo día de la aplicación siendo la mediana de duración del problema de seguridad, dos días.

Finalmente, 241 pacientes expuestos a Bevacizumab intravítreo de cinco centros asistenciales de la institución, más del 60% presentaron al menos una sospecha de reacción adversa al producto (SRAM), siendo la más frecuente el dolor ocular. La mayoría de SRAM fueron moderadas y fueron catalogadas como condicionales (teniendo como causa alternativa más verosímil al procedimiento de administración invasivo), según la evaluación de causalidad, por lo que, hasta el momento el uso de Bevacizumab intravítreo de la marca Abxeda no representan alguna causa de preocupación en la seguridad del uso intravítreo de este producto en la institución.

No obstante, exhortamos a los profesionales de salud a seguir notificando en caso se detecte alguna reacción adversa a bevacizumab, dado que al ser un producto biológico de alto costo se requiere de un monitoreo intensivo con el objetivo de preservar la seguridad del paciente.

1. ESSALUD-IETSI. Recomendaciones para la preparación de Bevacizumab inyección intravítrea. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/farmacoytecnoinf_preparacion_de_bevacizumab.pdf
2. Ficha técnica de Avastin. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
3. Ficha técnica de Mvasi. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
4. Ficha técnica de AYBINTIO. Agencia Española de Medicamentos y Productos

Tecnovigilancia activa a bomba de balón intraaórtico en el INCOR

Vladimir Santos Sánchez, Johanna Martins Luna, Betzavé Frias Torres, Jack Urruchi Huertas

La bomba de balón intra-aórtico es un dispositivo mecánico de contrapulsación (clase de riesgo III) que infla y desinfla un catéter con balón intra-aórtico (clase de riesgo IV) colocado dentro de la aorta del paciente. Una bomba de balón intra-aórtico brinda asistencia cardíaca temporal al reducir la poscarga del corazón (es decir, la presión contra la cual debe bombear el corazón) y al aumentar el flujo sanguíneo coronario y sistémico (gasto cardíaco). Cuando el catéter con globo se infla, aumenta la presión diastólica del corazón y aumenta el flujo sanguíneo coronario, cerebral y sistémico. Cuando el catéter con balón se desinfla, reduce la poscarga del corazón¹.

La terapia con bomba de balón intra-aórtico se puede utilizar para tratar una serie de afecciones cardiovasculares y como apoyo adicional a los tratamientos farmacológicos, así como una ayuda para el corazón antes, durante y después de una cirugía cardíaca. Se usa con frecuencia para tratar pacientes con angina inestable, infarto agudo de miocardio, otra insuficiencia cardíaca y pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea o revascularización miocárdica¹.

La NTS N°123-MINSA/DIGEMID-V.01, establece que los Centros de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia deben implementar estudios para el análisis y gestión del riesgo asociado al uso de los dispositivos médicos². En ese sentido, el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud), elaboró el protocolo de Tecnovigilancia activa N° 01- 2022, con el objetivo de vigilar la seguridad durante el uso del balón intra-aórtico y catéter para balón intra-aórtico en pacientes atendidos en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) que requieran del sistema de asistencia circulatoria mecánica intracorpórea temporal, mediante tecnovigilancia activa.

Dentro de la metodología descrita en el protocolo, se ha capacitado al Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CFVTV) del INCOR el cual ha tenido un rol fundamental en este seguimiento. A continuación, las actividades realizadas³:



- Seguimiento a pacientes: bajo responsabilidad del CFVTV del INCOR.
- Notificación de las sospechas de incidentes adversos al dispositivo médico (SIADM): a cargo de los profesionales de salud, previamente capacitados por el CFVTV, de aquellos servicios que utilicen el balón intra-aórtico y catéter BIA.
- Evaluación y validación de las notificaciones de sospechas de incidentes adversos: a cargo del del CFVTV del INCOR.
- Registro y análisis de la información: a cargo del CRI-EsSalud.

Entre los meses de seguimiento en el INCOR, se identificaron treinta y nueve (39) pacientes que utilizaron el catéter con balón intra-aórtico. En este tiempo, solo se detectó una sospecha de incidente adverso, que no generó daño al paciente y fue notificada y registrada.

1. Circulatory Assist Units, Intra-Aortic Balloon. ECRI [Publicado 04 enero 2020, revisado 09 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.ecri.org/>
2. Ministerio de Salud. NTS N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud que regula las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios". Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/193341/192066_RM_539-2016-MINSA.pdf?20180904-20266-13w2m1c.pdf?v=1536080526
3. IETSI: Informe de tecnovigilancia N°02-2022 "Informe de tecnovigilancia activa al balón intraaórtico y catéter para balón intraaórtico".

BOLETÍN EL VIGÍA

2022



Notificación Electrónica

EDICIÓN ESPECIAL

Tras la implementación de dos herramientas informáticas para la notificación de reacción adversas a medicamentos, redactamos una nota sobre esta nueva era informática.

Sistema de gestión de SRAM: **Notificación electrónica**

Vladimir Santos Sánchez, Johanna Martins Luna, Betzavé Frías Torres, Jack Urruchi Huertas



El sistema de farmacovigilancia en EsSalud está normado según la directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que regula el sistema de farmacovigilancia y tecnovigilancia en EsSalud" donde se establecen los procedimientos para realizar las actividades de farmacovigilancia en nuestra institución. Con respecto a la farmacovigilancia pasiva (notificación espontánea), se establece el uso de formatos físicos para la notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos (SRAM) y también un sistema electrónico de vigilancia (virtual). Asimismo, se indica que las notificaciones de SRAM y sus evaluaciones deben ser enviadas al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) a través del escaneado de los documentos al correo del CRI-EsSalud o, de contar con un sistema electrónico, las evaluaciones deben realizarse virtualmente mediante este medio.



A fines del 2021 se empezó a trabajar con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones (GCTIC) la opción de la notificación electrónica a través de la Historia Clínica Electrónica en el sistema ESSI, la que está disponible desde el 2022. Adicionalmente, se implementó la notificación virtual de SRAM a través de un enlace que se encuentra en la página web del IETSI, en la sección de farmacovigilancia y tecnovigilancia. Ambas modalidades de notificación virtual están actualmente habilitadas para toda la institución.



A pesar de contar con un sistema de notificación virtual, era necesario disponer de un sistema virtual de gestión de estas notificaciones, herramienta electrónica destinada al uso por parte de los comités de farmacovigilancia para realizar la evaluación de notificaciones de SRAM. Es así que se desarrolló el Sistema Virtual de Gestión de SRAM, el que fue implementado en setiembre del 2022 y ofrece la ventaja de tener la información en tiempo real, lo que permite realizar la gestión del riesgo de los problemas de seguridad detectados de forma oportuna.

Desde la implementación de este sistema, al 31 de diciembre del 2022, se han registrado 395 notificaciones virtuales, de las cuales 34 provienen de la historia clínica del ESSI y 361 de la plataforma del IETSI; a su vez, todas estas notificaciones provienen de 37 centros asistenciales.

Entre las ventajas que este sistema virtual de gestión de SRAM ofrece, destacamos las siguientes: optimización del tiempo de gestión de la información, ahorro de papel y ordenamiento de la información tanto para el CRI- EsSalud como para los comités de farmacovigilancia. El reto es seguir difundiendo estas herramientas a todos los profesionales de la salud de nuestra institución con el fin de realizar una oportuna gestión de los problemas de seguridad de medicamentos detectados en nuestra institución en favor del bienestar de nuestros asegurados.



Casos

Clínicos

Se proporciona información de dos casos clínicos en farmacovigilancia. El primer caso ha sido desarrollado por el CRI-EsSalud y el segundo fue formulado por el comité de farmacovigilancia (CF) de Tacna. Tanto el CRI-EsSalud como los CF realizamos un análisis de casos clínicos, especialmente los raros y poco conocidos pero con información relevante para ser desarrollados.

Edema macular asociado al uso de ibrutinib

Vladimir Santos Sánchez, Johanna Martins Luna, Tania Solis Yucra

Introducción

El edema macular (EM) es el acúmulo de líquido en la mácula, la parte más importante de la retina, responsable de la visión central y del detalle, asociada a la retinopatía diabética, envejecimiento y fármacos como paclitaxel y otros. Sin embargo, es desconocida la etiología de asociación con ibrutinib; indicado para la leucemia linfocítica crónica (LLC) y otros.^{1,2}

Reporte de caso

Paciente varón de 71 años con hipertensión arterial (HTA) crónica, degeneración macular de ojo izquierdo (OI) desde hace ocho años y "LLC" en 2011, con dos ciclos completos de quimioterapia; en 2021, LLC recurre y cumple criterios para recibir "IMBRUVICA", recibió ibrutinib en monoterapia por tres meses, 420 mg cada día por vía oral, al segundo mes refiere visión borrosa esporádicamente de ojo derecho (OD), posteriores días presenta hemorragia de ojo derecho y visión borrosa moderada, le realizan una tomografía de coherencia óptica (TCO) y el diagnóstico refiere "degeneración macular asociada a la edad", le indican tratamiento con corticoide tópico, dos semanas después empieza a notar leve mejoría, por lo que, al día tres del tercer mes paciente acude a consulta externa de oncología donde le refiere al médico tratante del diagnóstico de maculopatía en ojo derecho, y deciden suspender el fármaco por sospecha de RAM, al mes de iniciar tratamiento ocular el paciente evoluciona con mejoría; ocho meses después, en el examen de fondo de ojo del lado derecho observan "dispersión de epitelio pigmentario". Actualmente, el paciente refiere leve mejoría de la visión borrosa.

Análisis y discusión

La ficha técnica (FT) del producto de ibrutinib no refiere al EM como parte de sus reacciones adversas (RAM) conocidas, dentro de las RAM más graves se ha asociado arritmia e insuficiencia cardiaca, en bases de datos (Pubmed, micromedex, Vigiacces, otros), se encontraron tres reportes de caso, y en la base de datos de VigiAccess™ notificaron 20 RAM de tipo EM a nivel mundial; los reportes de casos aún no dan luces del mecanismo fisiopatológico, sin

embargo, un estudio observacional señala que ibrutinib puede penetrar la barrera hematoencefálica, por lo tanto, puede alcanzar la retina. En el estudio RESONATE de fase 3, informaron visión borrosa en el 10 % de los pacientes tratados con ibrutinib. Sin embargo, se desconoce su etiología.³⁻⁸

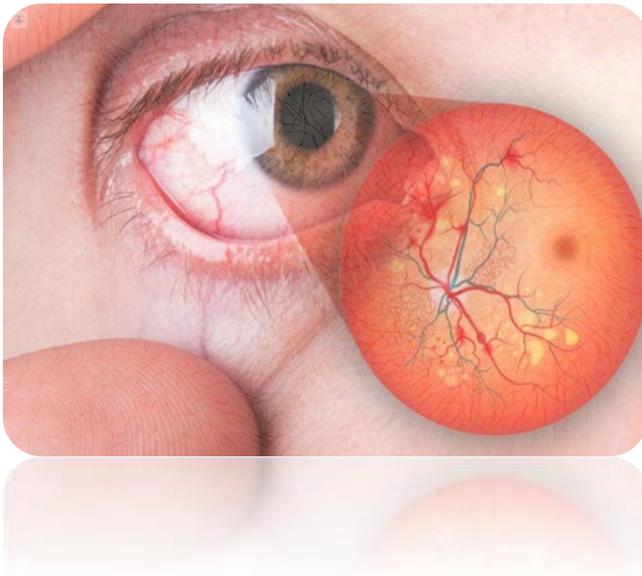
En el presente caso, el paciente presentó visión borrosa y hemorragia ocular unilateral a partir de las ocho semanas del uso de ibrutinib, en comparación con los casos reportados no existe un tiempo de evolución definida, todas manifestaron síntomas similares principalmente de "visión borrosa" posterior al uso del fármaco y como monoterapia, en ninguna se observa una sobredosis, los estudios nombrados y los reportes señalan que no habría un efecto en relación a dosis dependiente. Tras la suspensión de ibrutinib con el tratamiento de esteroides tópicos, el paciente no mostró leve mejoría, ocho meses después de la suspensión y tras la evaluación oftalmológica observaron "dispersión de epitelio pigmentario", persistencia del EM pese a suspensión definitiva del fármaco y tratamiento; en los casos reportados todos coincidieron en que tras la suspensión definitiva de ibrutinib la afectación ocular fue reversible, así mismo, fue corroborada clínicamente y tras el examen de TCO, sin aparente secuela de EM a diferencia de nuestro caso.^{1,9,10}

En el caso actual, se excluyó el EM diabético ya que no se correlacionaron con los hallazgos clínicos, sin embargo, la HTA es un factor de riesgo para el EM. El antecedente de HTA y EM del ojo izquierdo crónico sumado a la presencia de cataratas de reciente aparición si podría ser una causa probable de degeneración macular asociada con la edad y genética en el adulto mayor.^{2,11,12}

Se sometió al análisis de evaluación de causalidad en farmacovigilancia a través del algoritmo de Karch y Lasagna modificado y la categoría de causalidad resultó "condicional", lo que indicaría que no hay asociación entre EM e ibrutinib para este caso, existe una causa diferente a el producto farmacológico que pudo haber causado el EM como la patología de base y/u otras crónicas reagudizadas; mientras que, la categoría de gravedad resultó "grave" por la persistencia de la visión borrosa, que generó mayor discapacidad de ceguera parcial en el adulto mayor.¹³

Conclusiones y recomendaciones

Los profesionales de la salud que dan seguimiento al tratamiento con ibrutinib y sus indicaciones, deben tener precaución y ser conscientes que puede presentarse reacciones adversas aun no descritas en las fichas técnicas de este producto, estas son consideradas señales en farmacovigilancia y deben ser evaluadas, con la finalidad de verificar la seguridad de los fármacos, en beneficio del paciente, Todo paciente que inicie el tratamiento con ibrutinib, debe recibir una evaluación oftalmológica, si durante el tratamiento se presenta alteración visual, incluir un examen de tomografía de coherencia óptica, así mismo, descartar factores de riesgo asociados al edema macular; en caso que se encuentren indicios de compromiso con ibrutinib debe suspenderse el fármaco e iniciar tratamiento.



1. Saenz-de-Viteri, et al, Bilateral cystoid macular edema in a patient with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2018.1508673?journalCode=ilal20>
2. James H B Im, et al, Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis, *Surv Ophthalmol.* 2022 jul-Aug;67(4):1244-1251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093404/>
3. Ficha técnica, Imbruvica 140 mg, EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
4. AEMPS, Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias, <https://www.aemps.gob.es/informa/ibrutinib-imbruvica-nuevas-recomendaciones-de-uso-para-minimizar-el-riesgo-de-insuficiencia-cardiaca-y-arritmias/>
5. Macular edema – IBRUTINIB, Pubmed.gov, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=macular+edema+IBRUTINIB>
6. Ibrutinib, reported potential side effects, Eye disorders, <https://www.vigiaccess.org/>
7. Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, et al, Actividad de ibrutinib en pacientes con linfoma de células del manto con recaída en el sistema nervioso central. *Sangre.* 2015; 126 :1695–1698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239089/>
8. J.C. Byrd et al, for the RESONATE Investigators, Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia, *N Engl J Med.* Author manuscript; available in PMC 2015 Jan 17.
9. Sumeet P. Mirgh et al, Knowing the Flip Side of the Coin: Ibrutinib Associated Cystoid Macular Edema, *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020 Jan; 36(1): 208–210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042422/>
10. Ravid Ben-Avi et al, Cystoid macular edema secondary to ibrutinib, *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 Jun; 26: 101436. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8881370/>
11. Karla Rould H, Factores de riesgo para el desarrollo de edema macular en pacientes con retinopatía diabética atendidos en consultorio externo de oftalmología entre enero y diciembre del 2017 en el Hospital Nacional Dos De Mayo, Tesis, Universidad Ricardo Palma, <https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/1252/147%20Rould%20Huaman.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. NIH, National Eye Institute, Degeneración macular relacionada con la edad#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20es%20la%20degeneraci%C3%B3n%20macular,controla%20la%20visi%C3%B3n%20n%C3%ADtid%20frontal.
13. Centro de referencia institucional de farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y lasagna modificado, http://www.essalud.gob.pe/etsi/pdfs/farmacoytecnico/4_Formato_Evaluac_de_Causalidad_Algoritmo.pdf

Trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (VITT): **reporte de caso en farmacovigilancia para vacunas contra la COVID-19**

Dr. Miguel Hueda Zavaleta,

Especialista en medicina de enfermedades Infecciosas y Tropicales
Miembro del comité de farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Hospital III Daniel Alcides Carrión, EsSalud – Tacna

Introducción

Actualmente la FDA ha aprobado oficialmente vacunas como Pfizer-BioNTech, demostrando su eficacia y seguridad en los ECAS, sin embargo, la seguridad en el mundo real de esta vacuna y otras continúa siendo probada a medida que continúa la inmunización, donde se vienen reportando “eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización – ESAVI”.^{1,2}

Reporte de caso

Paciente mujer de 75 años con antecedente de hipertensión arterial (HTA), artritis reumatoide (AR), enfermedad renal crónica estadio V (ERCT) en hemodiálisis y uso de heparina desde hace 5 meses previo a la primera inmunización, y trece días después de la segunda dosis de inmunización en el brazo izquierdo con “Comirnaty”, acude a emergencia por dolor en hombro izquierdo y pulsioximetría en 88% a FiO₂:0.21. Es tratada con analgésicos y, ante ausencia de sintomatología respiratoria, es derivada para atención en centro de menor complejidad. Se realiza hemograma solicitado en Sala de Hemodiálisis que reporta únicamente anemia leve (10.9mg/dl), con leucocitos y plaquetas en rangos normales (187 000/L). El día del ingreso, acude a emergencia por dolor en miembro superior izquierdo asociado a coloración violácea en 4to dedo de mano izquierda y limitación funcional; además, se reporta encefalopatía (sopor). Se realiza ecografía Doppler arterial de miembro superior izquierdo hallándose “Trombosis arterial subclavia con estenosis > 50%”. Evaluada por cardiología, se indica referencia, pero, tras evolución tórpida, fallece a las 20 horas de su ingreso.

Análisis y discusión

La ficha técnica de la vacuna no menciona a la trombosis arterial como una reacción adversa conocida, en algunas bases de datos (Pubmed, micromedex, Vigiacces TM, otros); se encontraron pocos reportes de caso que asocian a la vacuna Pfizer – BioNTech (BNT162b2). En VigiAccesTM, se observa 782 notificaciones de trombosis asociado a Comirnaty. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó a mediados del 2021 al menos 35 posibles casos de trombosis del sistema nervioso central entre 54 millones de receptores de la vacuna de vectores adenovirales y ARNm. Así mismo, se han notificado casos de trombocitopenia inmune y sangrado sin trombosis que fueron inducidos post-exposición a las vacunas de ARNm de Moderna y Pfizer – BioNTech (BNT162b2), aunque no se ha logrado determinar una relación causal directa.³⁻⁷

En el presente caso, la paciente manifestó síntomas clínicos de trombosis a los trece días posterior a la segunda inmunización con la vacuna Comirnaty, esto podría concordar con la temporalidad de eventos atribuidos a la inmunización según la OMS, sin embargo, casi todos los eventos trombóticos reportados se presentaron posterior a la primera dosis de inmunización en una tasa de 0.61/millón de dosis en mujeres menores de 60 años; la sociedad americana de hematología refiere cinco criterios para el diagnóstico, de la cual no se obtuvo la prueba de anticuerpos anti-H/PF4 por el desenlace mortal y por falta de insumos en el procedimiento; se evaluaron otros antecedentes y fármacos concomitantes, por lo que, la enfermedad renal crónica (ERC) terminal, según la literatura señala que se asocia a un mayor riesgo, el proceso de disfunción endotelial e hipercoagulabilidad, favorecerían la trombosis en la ERC.⁸⁻¹²

la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), es una de las causas que también se evaluaron, de la cual coincidía en un descenso de plaquetas, pero quedó inconcluso por la falta de exámenes específicos (anticuerpos anti-H/PF4). Todavía no se ha determinado porque algunos pacientes con TIH desarrollan trombosis y otros no.^{12, 13-15}

Los factores de riesgo, como la edad avanzada, género, HTA, ERCT, anticoagulación y AR. en la estancia hospitalaria se observó la presencia de infiltrados pulmonares, lo cual se podría correlacionar con infección sistémica de evolución previa, comparado con la alteración de análisis complementarios.^{12, 16, 17}

Se sometió al análisis de evaluación de causalidad en farmacovigilancia a través del algoritmo de Karch y lasagna modificado y la categoría de causalidad resultó "condicional", lo que indicaría que no hay asociación entre la vacuna Anti-SARS-COV2-BNT162B2 (comirnaty) y Trombocitopenia Trombótica Inmune para este caso, existe una causa diferente a el producto farmacológico que pudo haber causado la Trombosis, como la patología de base y/u otras crónicas reagudizadas; mientras que, resultó "grave" por el desenlace fatal.¹⁸

Conclusiones y recomendaciones

La evaluación de causalidad a través del algoritmo de Karch y Lasagna modificado resulta útil, sin embargo, la OMS recomienda usar la metodología para definir la causalidad de eventos supuestamente atribuidos a la inmunización o ESAVI, para ambos casos la evaluación resulta condicional o inconsistente entre la relación trombosis y la vacuna Pfizer – BioNTech (BNT162b2), así mismo, no se pudo obtener la prueba antiPF-4 para descartar el compromiso entre la heparina y la vacuna, lo cual fue un limitante en el abordaje diagnóstico y para la dirección de un adecuado tratamiento.



1. FDA, aprueba vacuna contra la COVID-19, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/1a-fda-aprueba-la-primer-vacuna-contra-el-covid-19>
2. WHO, vaccine safety, <https://www.who.int/teams/regulation-npr-qualification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/vaccine-safety-net/vsn-members/brighton-collaborati-on>
3. Ficha Técnica, Comirnaty, Vacuna de ARNm frente a COVID-19, https://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploadad/PDF/COVID19/VACUNAS/COMIRNATY/FICHA_TECNICA.PDF
4. Comirnaty, reported potential side effects, VigiAcces™, <https://www.vigiaccess.org/>
5. EMA, COVID-19 vaccine safety update, https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-29-march-2021_en.pdf
6. Vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca: conclusiones de la evaluación del riesgo de tromboembolismo, <https://www.aemps.gob.es/informa/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-tromboembolismo/>
7. European Medicines Agency. Covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march2021_en.pdf.
8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 3 de junio de 2021;384(22):2092-101.
9. Nina H. Schultz, M.D., Ph.D., Et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination | NEJM, Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>
10. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination | NEJM [Internet]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105385>
11. Tratamiento Antiagregante Plaquetario en la Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día [Internet]. <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-tratamiento-antiagregante-plaquetario-enfermedad-renal-180>
12. Anticoagulación en Hemodiálisis | Nefrología al día [Internet]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-anticoagulacion-hemodialisis-312>
13. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang I-K. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 1 de octubre de 2007;60(10):1071-82.
14. Torres-Salgado DNA, Torres-Salgado MCA. Factores de riesgo para trombosis en pacientes hospitalizados. ¿Qué pacientes deben manejarse con profilaxis anticoagulante? :12.
15. Del Blanco Alonso MI, González Fuego MJ, Peña Cortés R, Alonso Argueso G, Sanz Pastor N, Vaquero Morillo F. ¿Es útil el eco-Doppler portátil en el diagnóstico de enfermedad arterial periférica? Estudio de validación. *Angiología*. Septiembre de 2012;64(5):193-8.
16. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. Noviembre de 2017;15(11):2099-114.

BOLETÍN EL VIGÍA

2022



Comunicados
de

Seguridad

Como parte de la comunicación del riesgo, el IETSI/CRI-EsSalud elabora comunicados de seguridad dirigido a los profesionales de la salud, con el objetivo de proporcionar información de seguridad sobre los diferentes medicamentos disponibles en la institución, y así colaborar en la toma de decisiones del tratamiento farmacológico.

Vladimir Santos Sánchez, Johanna Martins Luna, Maryely Meza Medina

Metotrexato

Metotrexato y Nefrotoxicidad



Debido a que los reportes de lesión renal asociado a metotrexato (MTX) siguen en aumento, **la Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos sanitarios (ANSM)** de Francia, plantea medidas generales para la prevención y manejo de la nefrotoxicidad inducida por MTX, las acciones están divididas desde antes de la administración, durante y después. Debemos de considerar su aplicación debido que metotrexato es usado en diferentes especialidades médicas.



Link: <https://ng.cl/4j3vb>



Metronidazol

Metronidazol y Neurotoxicidad

Un estudio encontró que el metronidazol se **asocia con un mayor riesgo de eventos adversos del sistema nervioso periférico y central** en relación con la clindamicina (OR ajustado, 1,43 [IC 95 %, 1,26–1,63]). Asimismo, no se observó una dependencia de la dosis, por lo que aún no queda claro si la toxicidad neurológica es una reacción idiosincrásica o dosis dependiente. Sin embargo, existe una mejora notable ante la suspensión del fármaco.

Monitorizar el uso de metronidazol, especialmente en adultos mayores y pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Ante la sospecha de neurotoxicidad, descartar posibles causas y comunicar al especialista para la suspensión de metronidazol

Link: <https://ng.cl/2eraxv>

Implantes mamarios

Implantes mamarios y carcinoma de células escamosas y varios linfomas



La FDA dio a conocer sobre **informes de cánceres, entre ellos, el carcinoma de células escamosas (SCC) y otros linfomas** relacionados a las prótesis mamarias. Dichas patologías son distintas a las presentadas previamente como el LACG, informada en comunicados anteriores. La investigación sugiere que estos problemas de seguridad se han detectado hasta años después de la implantación de la prótesis. Los síntomas más comunes que informan los pacientes son:

Hinchazón

Bultos y cambios en la piel

Dolor

Link: <https://ng.cl/dok17>



DIU

Recomendaciones: Dispositivo Intrauterino

Se ha indicado que el principal problema en mujeres que se implantan el DIU es la **falta de controles con el pasar de los años**. Se estima que cerca del 5 - 15% de las extracciones de dichos dispositivos médicos son a causa de los **incidentes adversos en el primer año de uso**. Adicionalmente, un estudio encontró que las causas más frecuentes de extracción fueron

Si la paciente presenta síntomas como: dolor en la zona pélvica y sangrado irregular debe ser informado inmediatamente.

Se necesita un seguimiento de rutina para el uso continuo seguro y eficaz de la anticoncepción, oportunamente.



Dolor Pélvico
Sangrado vaginal

Link: <https://ng.cl/wngug>

WARFARINA

Interacciones con warfarina



Warfarina es un fármaco de **estrecho margen terapéutico**, por lo que su uso concomitante con otros fármacos debe ser monitorizado para la prevención de reacciones adversas. Sin embargo, el CRI-EsSalud, estuvo recibiendo reportes donde la asociación de Warfarina con medicamentos como ceftriaxona, amiodarona y clindamicina propició la aparición de **RAM hematológicas**.

Evitar uso concomitante con fármacos que potencien el efecto anticoagulante

En pacientes con polimorfismo en el gen VKORC1 administrar dosis menor a la usual

En pacientes geriátricos el tratamiento debe ser coordinado con hematología

Evitar dosis altas de paracetamol junto a Warfarina.

Así prevenir del aumento del INR

Monitorizar Warfarina en sangre, midiendo INR. En uso prolongado debe medirse cada 4 - 5 semanas.

Link: <https://ng.cl/13seo>



METOTREXATO

Recomendaciones de su administración

El IETSI/CRI-EsSalud detectó la **administración subcutánea del metotrexato** (MTX), si bien la administración subcutánea ha demostrado eficacia, es vital que el fármaco este diseñado para dicha vía. Hasta el momento la institución no cuenta con esta presentación. Siendo este un factor en la aparición de reacciones adversas en los pacientes debido a errores de administración. En ese sentido se recomienda lo siguiente:

Verificar la vía de administración en la ficha técnica del producto.

Si se requiere una vía de administración distinta, debe ser solicitada.

Registrar en la historia clínica del paciente la dosis, hora y vía de administración del MTX

Link: <https://ng.cl/elyvb>

BOLETÍN EL VIGÍA

2022



Miscelánea

Daremos una mirada general a la biotecnología, un campo que se encuentra en constante innovación en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y como la farmacovigilancia juega un papel fundamental en la post-comercialización de dichas tecnologías

La biotecnología y farmacovigilancia

Johanna Martins Luna

En los últimos veinte años la industria farmacéutica ha pasado por cambios fundamentales para el desarrollo de nuevas tecnologías sanitarias, como la implementación del uso de fármacos biotecnológicos¹. Los fármacos biotecnológicos son aquellos productos de origen biológico, de tipo proteico o polipeptídico sintetizados por un organismo vivo modificado que ha sido desarrollado mediante ingeniería genética haciendo uso de técnicas de tecnología de ADN recombinante^{2, 3}.

Es importante comprender las diferencias entre los medicamentos convencionales y los elaborados mediante la biotecnología³. Los productos farmacéuticos biotecnológicos suelen ser más difíciles de caracterizar que aquellos obtenidos por síntesis química, esto se debe a la complejidad molecular del ADN recombinante, además dichos fármacos son moléculas biológicamente activas derivadas de células vivas que poseen potencial para activar la respuesta inmune implicando un riesgo de inmunogenicidad lo que genera complicaciones y efectos adversos².

La fabricación de productos farmacéuticos biotecnológicos conlleva un proceso complejo de múltiples pasos que requiere de consideraciones en muchos aspectos³, por eso se considera que el proceso de manufactura sea de alta complejidad, ya que el más mínimo cambio puede ocasionar respuestas clínicas alteradas, cambios en la seguridad, eficacia e inmunogenicidad².

El aumento en el número de empresas farmacéuticas emergentes ha sido impulsado por la promesa científica de la genómica y la biotecnología, que buscan llenar un vacío de productividad; es así que se ha vuelto común que los medicamentos biotecnológicos sean descubiertos e investigados por una pequeña empresa de biotecnología y comprados por una empresa más grande¹.

Actualmente las empresas biotecnológicas buscan tratamientos para enfermedades raras y difíciles de tratar, beneficiándose en gran parte la población afectada por enfermedades raras y huérfanas, en Estados Unidos y Europa el número de aprobaciones para estos productos se ha duplicado¹. En Perú en el 2016 se aprobó la modificación el artículo 103 del Reglamento de Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobando el Reglamento que Regula la Presentación y Contenido de los Documentos Requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológicos^{4, 5}.

Mediante biotecnología se producen desde antibióticos, enzimas, vacunas hasta anticuerpos monoclonales³. Pero estos productos también se han visto asociados a reacciones adversas graves, siendo más frecuentes durante la fase de comercialización, por lo que se requiere de un programa de Farmacovigilancia y un plan de manejo de riesgos².



1. Price, J. (2018). Pharmacovigilance in Crisis: Drug Safety at a Crossroads. *Clinical Therapeutics*, 40(5), 790–797. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.02.013>
2. María Francisca Aldunate González, & Carmen Gloria Duvauchelle Ruedi. (2019). Farmacovigilancia de productos biotecnológicos. Consideraciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas. <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/15/images/parte04.pdf>
3. Deb, P. K., Al-Attraqchi, O. H. A., Stanslas, J., Al-Aboudi, A., Al-Attraqchi, N., & Tekade, R. K. (2019). *Biotechnology-Based Pharmaceutical Products*. In *Biomaterials and Bionanotechnology* (pp. 153–189). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814427-5.00005-6>
4. Ministerio de Salud. (2016). DECRETO SUPREMO QUE MODIFICA EL ARTICULO 103 DEL REGLAMENTO APARA EL REGISTRO, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS Y APRUEBA EL REGLAMENTO QUE REGULA LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS: PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS. 011-2016-SA.
5. Ministerio de Salud. (2016). REGLAMENTO QUE REGULA LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS QUE OPTEN POR LA VIA DE LA SIMILARIDAD. 013-2016-SA.
6. GOSTAR. (2021). *Biologics-The Biotech Drugs Transforming Medicine*. <https://www.gostardb.com/biologics-the-biotech-drugs-transforming-medicine/>

