

Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica


Informe de servicio social:

“Detección y Análisis de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos en el Instituto Nacional de Cancerología”

Marlenne Palacios Brito

Asesor Interno:

Dr. Juan Manuel Martínez Núñez



Asesor externo:

Dra. Mireya López Gamboa



Fecha de inicio: 01-02-24

Fecha de término: 31-07-24

ÍNDICE

Introducción.	2
Marco Teórico.	2
Farmacovigilancia y su importancia para la salud de los pacientes.	2
Reacciones adversas a medicamentos (RAM) y Sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM).	3
Gravedad y severidad.	4
Grados de información.	5
Evaluación de la causalidad.	5
Epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos en México.	6
Planteamiento del problema	6
Pregunta de investigación	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos	7
Metodología	7
Diseño del estudio	7
Procedimiento.	8
Criterios de inclusión.	8
Criterios de exclusión.	8
Resultados y análisis de resultados.	9
Conclusiones.	13
Bibliografía.	14

Introducción.

La farmacovigilancia es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la ciencia que trata de recoger, vigilar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.

Ésta se encarga de vigilar la seguridad de los medicamentos en la práctica médica cotidiana, en donde se permite realizar un análisis amplio en la población objetivo sin las limitaciones que los estudios previos a la comercialización de los medicamentos presentan.

En el ámbito de la atención oncológica, la identificación temprana y la clasificación precisa de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos (SRAM) son cruciales para garantizar un manejo efectivo de la salud de los pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología, ya que podría facilitar la identificación temprana de posibles complicaciones, la personalización de los tratamientos para adaptarse a la tolerancia individual y la mejora general de la seguridad y eficacia de las terapias antineoplásicas.

Este proyecto tiene como finalidad el detectar y analizar de manera oportuna las SRAM en las diversas áreas del INCan, determinando su causalidad y clasificándolas de acuerdo con lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la farmacovigilancia", basándose en la práctica profesional desarrollada dentro del Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del INCan durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de febrero al 31 de julio del 2024.

Marco Teórico.

Farmacovigilancia y su importancia para la salud de los pacientes.

La farmacovigilancia, de acuerdo con la OMS, se define como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes¹.

Es un conjunto de actividades de salud pública destinadas al análisis y gestión de los posibles riesgos de los medicamentos una vez comercializados, se encarga de estudiar la seguridad de los fármacos en las condiciones de uso de la práctica clínica². Es importante analizar su seguridad en estas condiciones ya que los medicamentos están destinados a los

pacientes, en donde se ven involucrados factores como la naturaleza, gravedad y síntomas asociados a la enfermedad; la manera en la que usan los medicamentos pudiendo alterar su calidad y eficacia; y las posibles reacciones que el fármaco puede causar en el organismo y la severidad de éstas².

Los estudios clínicos pre-comercialización se realizan en un número de pacientes muy pequeño, el cual resulta insuficiente para detectar una reacción adversa poco frecuente, así mismo, las condiciones en las que se realizan son muy estandarizadas y limitadas³. Es por esto que, a pesar de haber sido aprobados y comercializados, no se conoce todo sobre los medicamentos y de aquí la mayor importancia de la farmacovigilancia².

El vigilar la seguridad de los medicamentos en la práctica clínica habitual permite evaluar una mayor cantidad de información sobre los medicamentos sin limitaciones, ya que, en estas condiciones, el número de pacientes expuestos al tratamiento es mucho mayor que en los ensayos clínicos, la duración del tratamiento puede ser más larga, pueden tratarse poblaciones especiales no estudiadas de forma específica durante el desarrollo clínico, las comorbilidades y tratamientos concomitantes son frecuentes, la posibilidad de interacciones es mayor y el cumplimiento terapéutico no se controla de la misma manera⁴.

Al prescribir un tratamiento farmacológico, el personal de salud se enfrenta a situaciones nuevas en las que es posible detectar y/o sospechar de reacciones adversas a medicamentos, las cuales pueden ser desconocidas o poco conocidas y al identificarlas y notificarlas, podrían implicar un aumento en la incidencia de dichas reacciones, aportando información importante acerca del medicamento estudiado^{4,5}.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) y Sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM).

Se define como reacción adversa a medicamento (RAM) a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible⁶.

Dentro de la clasificación de reacciones, las RAM son⁷:

- Reacciones de tipo A: Predecibles, normalmente dosis-dependiente, alta morbilidad, baja mortalidad, requieren una reducción de la dosis.
- Reacciones de tipo B: No predecibles, raramente dosis-dependiente, baja morbilidad, alta mortalidad, requieren la suspensión del fármaco causante.

Por otro lado, se define como sospecha de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos⁶.

Gravedad y severidad.

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2026 "Instalación y operación de la farmacovigilancia", los criterios para evaluar la gravedad de un caso son los siguientes:

Se considera un caso grave a toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que cumpla con uno o más de los siguientes criterios⁶:

- Causan la muerte del paciente.
- Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados médicamente importantes.

Mientras que, se considera como un caso no grave a todo aquel que no cumpla con ningún criterio anteriormente mencionado.

En el caso de la severidad, la norma establece lo siguiente⁶:

- Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
- Moderadas: Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
- Severas: Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Grados de información.

La NOM-220-SSA1-2026 "Instalación y operación de la farmacovigilancia"; establece que el grado mínimo de calidad de la información para realizar notificaciones es de grado 0, y se

debe dar seguimiento al caso hasta que cumpla con los grados de información subsecuentes⁶.

Así mismo, la norma establece los siguientes criterios para determinar el grado de la información⁶:

- **Grado 0.** Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador.
- **Grado 1.** Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).
- **Grado 2.** Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante.
- **Grado 3.** Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.

Evaluación de la causalidad.

Existen diversos factores por los que el personal de salud puede sospechar de un medicamento como el causante de una reacción adversa, los cuales generalmente son: la existencia de una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición de una posible reacción adversa, la relación entre la suspensión del medicamento y la desaparición de la reacción adversa, la reaparición de la posible reacción adversa con la readministración del medicamento, la existencia de una relación entre la dosis y la gravedad de la posible reacción adversa, la existencia de una base farmacológica o toxicológica para la posible reacción adversa, el conocimiento de que un fármaco análogo puede dar lugar a la reacción adversa sospechada y, por último, la ausencia de otras razones que puedan explicar la reacción adversa⁸.

Después de una sospecha de reacción adversa a medicamentos es necesario realizar una evaluación de la causalidad, para lo cual existen diversos métodos algorítmicos, siendo el Algoritmo de Naranjo uno de los más utilizados. El Algoritmo de Naranjo clasifica las RAMs como dudoso (0), posible (1-4 puntos), probable (5-8 puntos) y definitivo (≥ 9 puntos)⁹.

Epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos en México.

Estudios realizados reportan que del 2.4 al 12.0% del total de las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Aproximadamente del 5 al 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves y del 0.05 al 0.44% son fatales. Así mismo, se estima que del 5 al 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAM, y que el 15% de los pacientes hospitalizados pueden presentar 1 o más RAM^{10,11,12}.

En México, se considera que el sistema de farmacovigilancia es deficiente, a esto se le atribuye que los reportes de reacciones adversas son muy pocos y la calidad de información de los reportes es mala, dificultando la obtención de cifras reales sobre estos casos y la estimación de la incidencia de las mismas¹³.

Cada institución de salud médica en México debe reportar como mínimo 120 eventos adversos anuales ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)¹⁴ y a su vez, cada país debe informar un mínimo de 22,000 eventos al Programa Internacional de la OMS¹.

Planteamiento del problema

En el ámbito de la atención oncológica, la identificación temprana y la clasificación precisa de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son cruciales para garantizar un manejo efectivo de la salud de los pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología. Las terapias antineoplásicas son fundamentales en el tratamiento del cáncer, sin embargo, suelen estar asociadas con un espectro diverso de efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser graves. La falta de una detección eficiente de las RAM puede conducir a complicaciones adicionales en el curso del tratamiento, comprometiendo la calidad de vida de los pacientes y, en algunos casos, resultando en interrupciones innecesarias o ajustes tardíos en las terapias.

La implementación de un sistema de detección y clasificación adecuado de SRAM en el Instituto Nacional de Cancerología podría facilitar la identificación temprana de posibles complicaciones, la personalización de los tratamientos para adaptarse a la tolerancia individual y la mejora general de la seguridad y eficacia de las terapias antineoplásicas.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las SRAM más frecuentemente identificadas en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo del 01 de febrero al 01 de agosto de 2024?

Objetivo general

Detectar y analizar de manera eficaz las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) en las diversas áreas del Instituto Nacional de Cancerología, determinando adecuadamente su causalidad.

Objetivos específicos

- Clasificar las SRAM analizadas de acuerdo a los criterios de evaluación de gravedad y severidad establecidos en la NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la farmacovigilancia".
- Determinar el grado de causalidad de las SRAM recopiladas a través de un formato de reporte de RAM, haciendo uso del Algoritmo de Naranjo.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de asignación no controlada, de tipo descriptivo, transversal y prospectivo, recabando datos de tipo discreto multicotómicos y cualitativos nominales de una muestra de pacientes del INCan, a los que se les haya prescrito el uso de medicamentos oncológicos y adyuvantes, y que hayan presentado una o más SRAM, durante el periodo comprendido del 01 de febrero al 01 de agosto del 2024.

Para la recolección de datos, se realizaron entrevistas orales a los pacientes del INCan, y se utilizaron expedientes físicos y electrónicos, recabando así la información clínica de pacientes que presentaron una o más SRAM, posterior a su tratamiento oncológico y/o adyuvante.

Procedimiento.

1. Obtención de la autorización institucional para acceder a los expedientes clínicos, con fines exclusivamente académicos.
2. Identificación y selección de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

3. Recopilación de la información clínica respecto a la prescripción de medicamentos oncológicos y/o adyuvantes, y la aparición de SRAM posterior a su administración.
4. Elaboración de una línea de tiempo para cada caso, con el fin de mostrar la relación temporal entre la administración de medicamentos y la aparición de SRAM, así como la posible existencia de antecedentes de las SRAM reportadas.
5. Reporte de cada SRAM mediante el llenado de un formato interno del Centro institucional de Farmacovigilancia del INCan para contribuir al seguimiento de cada caso identificado.
6. Llenado del algoritmo de Naranjo en cada caso, para determinar la causalidad de la o las SRAM y poder atribuirla a los medicamentos administrados.

Criterios de inclusión.

- Pacientes diagnosticados con uno o más tipos de cáncer, que estén recibiendo tratamiento oncológico dentro del INCan.
- Pacientes que presenten al menos una SRAM dentro de los tres meses posteriores a la última administración de medicamento.
- Pacientes que hayan presentado una o más SRAM relacionadas con un tratamiento adyuvante (anticoagulantes, bifosfonatos, antieméticos, antihistamínicos, corticoesteroides, factores de estimulación de colonias, etc.).

Criterios de exclusión.

- Pacientes que estén en estado de remisión, a partir del tercer mes posterior a la última administración del medicamento.
- Pacientes que no reciban tratamiento de quimioterapia y/o adyuvante con medicamentos.
- Pacientes que se encuentren dentro de un protocolo de estudio clínico.
- Pacientes de primer ingreso (valoración de estadio oncológico).
- Pacientes cuyos signos o síntomas están exclusivamente relacionados a su enfermedad o a alguna comorbilidad existente.

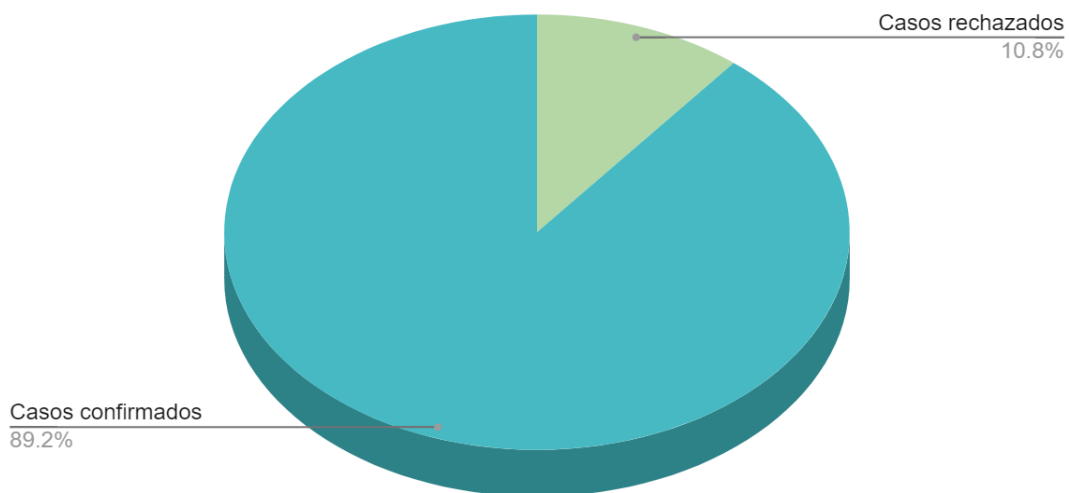
Resultados y análisis de resultados.

Durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero al 31 de julio del 2024 se recopiló un total de 157 casos de SRAM mostrados en la Tabla 1, de los cuales, se descartaron 17 casos de SRAM por sintomatología relacionada a la enfermedad que representaron el

10.8% de los casos totales, mientras que se confirmaron 140 de los casos SRAM que representaron el 89.2%, los cuales se representan en la Gráfica 1.

Tabla 1. Total de casos recopilados en el periodo del 1 de febrero al 31 de julio del 2024.

Casos recopilados en el periodo del 1 de febrero al 31 de julio del 2024	
Confirmados	140
Rechazados	17
Total	157



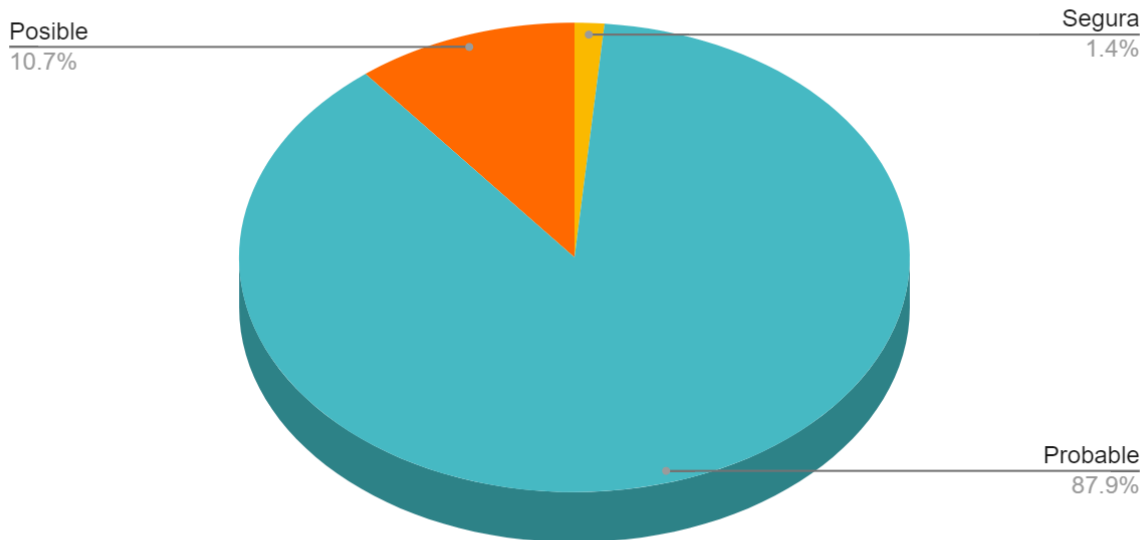
Gráfica 1. Casos recopilados entre el 1 febrero al 31 de julio del 2024.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de la asociación de causalidad determinada mediante el algoritmo de Naranjo para cada caso de SRAM, obteniendo así la siguiente clasificación:

Tabla 2. Clasificación por asociación causal de los casos SRAM recopilados.

Clasificación por asociación causal de los casos SRAM recopilados.	
Segura	2
Probable	123
Posible	15
Dudosa	0
Total	140

De acuerdo con la asociación de causalidad, no se realizó ninguna notificación de causalidad dudosa, las notificaciones posibles representaron el 10.7% de las notificaciones totales, las probables el 87.9% y las seguras el 1.4%, lo cual se muestra en la Gráfica 2.



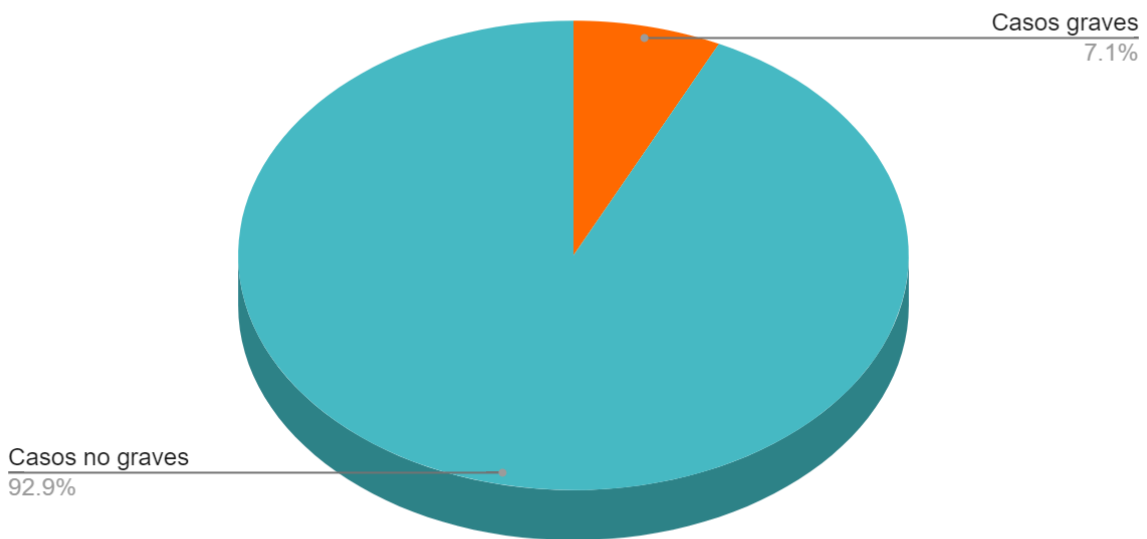
Gráfica 2. Clasificación por asociación causal de los casos SRAM recopilados.

La clasificación por gravedad y severidad de los casos SRAM confirmados son presentados en las Tablas 3 y 4 respectivamente. La determinación de la gravedad y la severidad para cada caso se realizó de acuerdo con los criterios establecidos en la NOM-220-SSA1-2016.

Tabla 3. Clasificación de los casos SRAM por gravedad.

Clasificación de los casos SRAM por gravedad	
Grave	10
No grave	130
Total	140

De acuerdo con la Tabla 3, se observa que fueron recopilados 10 casos graves los cuales representan al 7% de los casos totales, mientras que se recopilaron 130 casos no graves, representando el 93%. Esta distribución porcentual se refleja en la Gráfica 3.

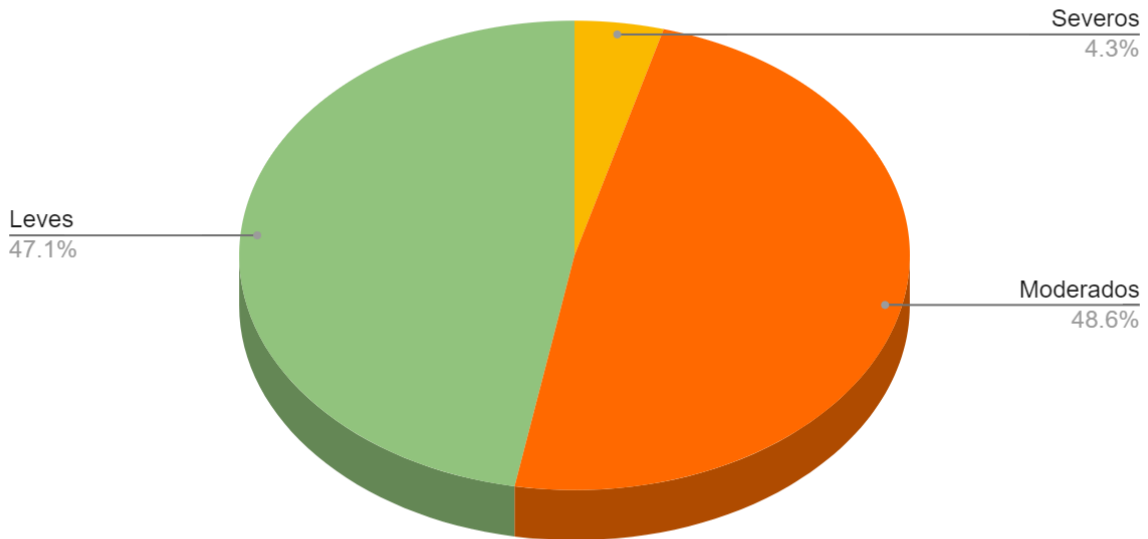


Gráfica 3. Clasificación de los casos SRAM confirmados por gravedad.

Tabla 4. Clasificación de casos SRAM por severidad.

Clasificación de los casos SRAM por severidad	
Severos	6
Moderados	68
Leves	66
Total	140

En la Tabla 4 podemos observar que, de acuerdo con lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016, se recopilaron 6 casos severos representando el 4.3% del total, 68 moderados que representaron el 48.6% y 66 leves que representaron el 47.1%, los cuales se muestran en la Gráfica 4.



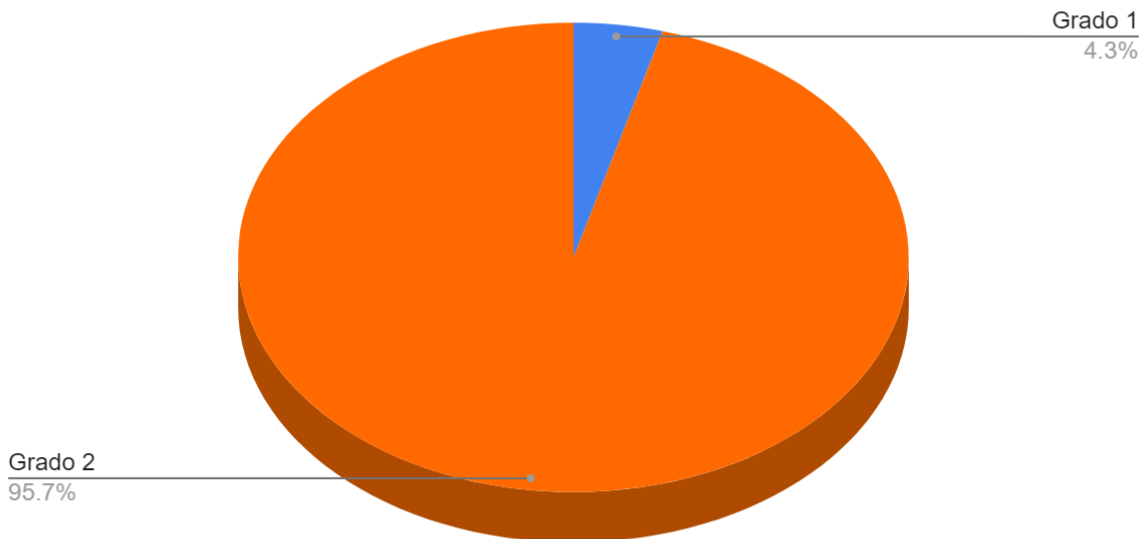
Gráfica 4. Clasificación de los casos SRAM confirmados por severidad.

Por último, cada caso SRAM notificado también fue clasificado de acuerdo con los grados de calidad de la información, cuyos resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de los casos SRAM por grado de la calidad de la información.

Clasificación de los casos SRAM por grado de la calidad de la información	
Grado 0	0
Grado 1	6
Grado 2	134
Grado 3	0
Total	140

Como se observa en la Tabla 5, no se realizaron notificaciones de grado 0 ni de grado 3, mientras que las notificaciones de grado 1 representaron el 4.3% de las notificaciones totales y las de grado 2 representaron el 95.7%. Lo anterior es mostrado en la Gráfica 5.



Gráfica 5. Clasificación de los casos SRAM por grado de la calidad de la información.

Conclusiones.

El proceso de farmacovigilancia aplicado dentro del CIFV del INCan está alineado a la normatividad aplicable en México, lo que permite realizar un análisis ordenado de los datos recopilados que asegura la precisión de las notificaciones realizadas. La importancia del CIFV del INCan radica en que las SRAM más severas ocurren dentro de los hospitales y el instituto cuenta con herramientas que permiten mejorar los criterios de las notificaciones; tanto el grado de información, como la asignación de severidad y gravedad.

Dentro del proceso que se llevó a cabo dentro del periodo comprendido entre el 1 Febrero 2024 y el 31 de Julio 2024 se recopiló un total de 157 sospechas de reacciones adversas, de las cuales se notificaron 140 a la institución regulatoria correspondiente COFEPRIS. De las notificaciones realizadas, el CIFV del INCan cuenta con las herramientas necesarias para recopilar los datos necesarios para que las notificaciones sean de grado 2 de información, por ello, la mayor parte de las notificaciones se realizaron de esa manera.

En cuanto a la clasificación por gravedad la mayoría fueron no graves; de acuerdo con el criterio de severidad, la mayoría de las reacciones notificadas fueron leves, pues no requirieron la suspensión del medicamento sospechoso o tratamiento de los síntomas. Por último, en cuanto a la determinación de la causalidad, la mayor parte de las notificaciones se notificaron como probables.

El ejercicio de la farmacovigilancia hospitalaria en México es fundamental para garantizar la seguridad de los pacientes y la eficacia de los tratamientos médicos, esto se logra a través de la comunicación efectiva entre el personal de salud y los pacientes, la educación del personal de salud en materia de farmacovigilancia y el monitoreo constante para la detección oportuna de SRAM, RAM, EA o ESAVI.

Bibliografía.

1. Farmacovigilancia. Paho.org. [citado el 26 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
2. Pharmacovigilance. [citado el 26 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/pharmacovigilance-mann-and-andrews-second-edition.pdf>
3. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. [citado el 26 de febrero de 2024] En: García AG, director. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001. p. 161-90.
4. Pharmacovigilance from A to Z. Adverse drug event surveillance. [citado el 26 de febrero de 2024]
5. Salas Roxana de las, Díaz-Agudelo Daniela, Burgos-Flórez Francisco Javier, Vaca Claudia, Serrano-Meriño Dolores Vanessa. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados en Colombia. [citado el 27 de febrero de 2024]; 47(3): 142-147 http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342016000300142&lng=e.
6. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. Gob.mx. [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
7. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/>
8. Lazarou J, Pomeranz, BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279:1200-1205.
9. Naranjo, C A et al. "A method for estimating the probability of adverse drug reactions." Clinical pharmacology and therapeutics vol. 30,2 (1981): 239-45. doi:10.1038/clpt.1981.154
10. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.
11. Becerril Ángeles Martín, Aranda Jan Adriana, Moreno Quiróz Jesús. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Rev. Alergia México. 2011 Oct [citado el 26 de febrero de 2024]; 58 (4): 179-184. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-encuesta-reacc>

[iones-adversas-medicamentos-pacientes-X0002515111905672#:~:text=Introducci%C3%B3n%3A%20La%20prevalencia%20de%20las,15%25%20de%20los%20pacientes%20hospitalizados.](#)

12. Maza Larrea José Antonio, Aguilar Anguiano Luz María, Mendoza Betancourt Julio Amadeo. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Rev. sanid. mil. [Internet]. 2018 Feb [citado el 27 de febrero de 2024] ; 72(1): 47-53. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047&lng=es.
13. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Farmacovigilancia en México [Internet]. gob.mx. [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en:
<https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>