



► Pharmacovigilance, technovigilance and hemovigilance: urgent tasks in the pandemic

FARMACOVIGILANCIA, TECNOVIGILANCIA Y HEMOVIGILANCIA:

TAREAS OBLIGATORIAS DURANTE LA PANDEMIA

Por: Lucila Isabel Castro Pastrana

RESUMEN

Ante la pandemia de COVID-19 documentar e informar sistemáticamente todos los aciertos y los fallos en el diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes enfermos, debe volverse parte fundamental y rutinaria para poder ganar conocimiento y responder exitosamente no sólo ante esta pandemia, sino ante futuros eventos epidémicos. En situaciones de emergencia sanitaria, resulta esencial conocer la seguridad y la eficacia de las alternativas en el tratamiento. El objetivo de este artículo es discutir el ineludible papel que juegan, en la actual pandemia por coronavirus, tres herramientas de gestión de riesgos sanitarios que son cruciales para la salud pública: farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia. Su aporte a la lucha contra la pandemia depen-

derá del grado de compromiso no sólo de los profesionales de la salud, fabricantes de insumos y autoridades sanitarias, sino también del involucramiento y educación que reciba la población al respecto.

PALABRAS CLAVE

Farmacovigilancia · Tecnovigilancia · Hemovigilancia · COVID-19 · SARS-CoV-2

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, it is very important that all successes and failures in the diagnosis, management, and treatment of patients must be systematically analyzed and reported. In health emergencies, it is essential to know the safety and efficacy of treatment alternatives. Only in this way, valuable knowl-

edge can be gained not only for the successful management of this pandemic, but also to face future epidemic events. The objective of this article is to discuss the important role of three health risk management tools that are crucial for public health in the current coronavirus pandemic: pharmacovigilance, technovigilance and haemovigilance. Their contribution to the fight against the pandemic will depend on the degree of commitment not only of health professionals, manufacturers and health authorities, but also on the involvement and education that general population receives in this regard.

KEYWORDS

Pharmacovigilance · Technovigilance · Haemovigilance · COVID-19 · SARS-CoV-2



INTRODUCCIÓN

Hace medio siglo, disciplinas como la farmacovigilancia y la tecnovigilancia surgieron en el mundo ante la necesidad de garantizar la seguridad de los medicamentos, de las vacunas y de los dispositivos médicos disponibles en el mercado global. Aunque se han implementado con mayor o menor celeridad y rigor técnico en los diferentes países, a nivel mundial han permitido alertar y prevenir situaciones de riesgo en aras de mejorar la calidad y la seguridad de la atención sanitaria donde intervienen productos farmacéuticos y tecnologías biomédicas.

Estas disciplinas entran en acción desde las fases de investigación y desarrollo de los insumos para la salud que les competen, hasta que se comercializan y son utilizados por la población. Su finalidad es preservar y proteger la salud del paciente junto con la seguridad de los productos. En situaciones de emergencia sanitaria, los datos que recolectan son esenciales para comprender la seguridad y eficacia de las alternativas de tratamiento.

La actual pandemia encontró a la humanidad armada de un gran arsenal terapéutico para todo tipo de condiciones y enfermedades, y, sin embargo, inerte ante la carencia de opciones específicas para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad respiratoria aguda COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. A casi medio año de haberse notificado el primer conglomerado de casos en la ciudad de Wuhan, China, el 31 de diciembre de 2019, aún no existe un tratamiento específico ni vacuna aprobados para COVID-19. Al momento de concluir la edición de este artículo, el panorama general para el manejo de esta enfermedad sigue comprendiendo cuidados de soporte y monitoreo en las fases leves, así como terapia de oxígeno, ventilación mecánica y cuidados intensivos cuando surgen las complicaciones (PAHO, 2020a). Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que es una obligación ética y moral el realizar investigaciones para encontrar tratamientos para COVID-19 lo más rápido posible y responder a la pandemia con medicina basada en evidencia generada en tiempo real.

Así que en este momento, en el que nos encontramos en la carrera por desarrollar la vacuna y/o la cura de la pandemia de COVID-19 será inadmisibles quedarnos únicamente con evidencias anecdóticas. Documentar e informar sistemáticamente todos los aciertos y los fallos en el diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes enfermos por el virus SARS-CoV-2 debe volverse parte fundamental y rutinaria para poder ganar conocimiento y responder exitosamente, no sólo ante esta pandemia, sino ante futuros eventos epidémicos.

Por fortuna, la cantidad de información que se ha generado en muy corto tiempo no tiene precedentes; desde artículos, guías, protocolos, recomendaciones, materiales educativos, entre otros. Asimismo, al 20 de mayo de 2020, 295 terapias y 109 vacunas ya se encuentran en desarrollo contra COVID-19 (BioWorld, 2020) y, se han registrado más de 1,500 estudios clínicos en todo el mundo para investigar la enfermedad (ClinicalTrials.gov, 2020a).

Tomando como base los estudios realizados con los coronavirus anteriores causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (para los que no se ha logrado ninguna vacuna), y, acelerando inusualmente la investigación básica (ciencia en el laboratorio) y preclínica (estudios en animales) con la que inicia todo desarrollo farmacéutico; se estima que entre abril y octubre de 2020 entrarían a ensayos clínicos (estudios en humanos) varias posibles vacunas. Aquella que primero demuestre eficacia y logre aprobación pasará a la historia como la primera vacuna de uso humano contra un coronavirus (Thompson, 2020). En cuanto a los tratamientos farmacológicos, se están probando también varios fármacos ya existentes para abreviar el proceso para encontrar el o los más efectivos en el control y/o la cura de la enfermedad causada por SARS-CoV-2.

Prácticamente, nos encontramos en estos momentos inmersos en un estudio clínico global y, en consecuencia, la información debe compartirse y fluir continuamente, los princi-

pios bioéticos universales deben preservarse en todo momento y los resultados negativos de todas las intervenciones terapéuticas que se apliquen deben documentarse tan exhaustivamente como los positivos. Sólo así contaremos con datos sólidos y evidencia útil para controlar esta pandemia y tener puntos de referencia más robustos en caso de que surjan nuevos brotes u otra enfermedad viral similar más adelante.

Por lo tanto, el objetivo de este artículo es discutir el ineludible papel que juegan, en la actual pandemia por coronavirus (COVID-19), tres herramientas de gestión de riesgos sanitarios que son cruciales para la salud pública: farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia.

La metodología consistió en una revisión narrativa de la bibliografía más reciente, consultada principalmente de fuentes oficiales como: la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO, en inglés), la Organización Panamericana de la Salud (OPS o PAHO, en inglés), la Secretaría de Salud (SSA) de México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU., entre otras.

Farmacovigilancia

Uno de los grandes problemas del exceso de información y de la propagación de información falsa que estamos viviendo frente a la enfermedad COVID-19, es que algunas personas leen o escuchan nombres de medicamentos potencialmente útiles y de inmediato los quieren conseguir e incluso automedicarse con ellos; o bien, si no se los aplican a ellos o a sus familiares enfermos en los hospitales, asumen que se les está negando la cura.

Ante la «infodemia», como la ha llamado la OMS, la población no se detiene a pensar, ni tampoco se le informa lo suficiente que, como regla general, los investigadores y profesionales de la salud no se apresuran a tratar a los pacientes con terapias experimentales sino hasta después de armonizar protocolos y de pasar por rigurosos controles de seguridad (Thompson, 2020).



FARMACOVIGILANCIA

Son las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.



TECNOVIGILANCIA

Es el conjunto de actividades que tienen por objeto la identificación y evaluación de incidentes adversos producidos por los dispositivos médicos en uso así como la identificación de los factores de riesgo asociados a éstos.



HEMOVIGILANCIA

Es el conjunto de procedimientos organizados para dar seguimiento a los efectos o reacciones adversas que se manifiestan en los donantes o en los receptores de *productos sanguíneos*, con el fin de prevenir su aparición o recurrencia.



EN CUANTO UNA VACUNA TENGA ÉXITO EN LOS PRIMEROS ENSAYOS, ES MUY PROBABLE QUE LAS AGENCIAS REGULADORAS LA APRUEBEN BAJO LA MODALIDAD DE «USO DE EMERGENCIA» Y QUE LOS PRIMEROS EN RECIBIRLA SEAN LOS TRABAJADORES DE LA SALUD Y OTROS PROFESIONALES QUE TENGAN MÁS PROBABILIDADES DE CONTAGIARSE CON EL CORONAVIRUS.

● **Vacunas**

A pesar de los movimientos «antivacunas», estos productos farmacéuticos constituyen uno de los grandes logros de la medicina moderna y un eslabón de oro en la salud pública global. Así que, sin duda, la opción terapéutica idónea ante una enfermedad como COVID-19 es una vacuna, aunque éstas requieren de mucho tiempo de investigación y de diversas fases para desarrollarse y lograr una opción exitosa, incluso con tecnología del siglo XXI, como fue el caso de las vacunas recientemente aprobadas contra los virus del dengue y del ébola. Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. una vacuna puede tardar entre ocho a veinte años en desarrollarse y autorizarse para su uso (CDC, 2015).

A pesar de esto, varios investigadores e inversionistas optimistas defienden la posibilidad de contar con la vacuna contra SARS-CoV-2 para 2021-2022: esto significaría un tiempo récord de desarrollo que se ve factible cuando observamos la gran cantidad de investigaciones que ya están en marcha (ClinicalTrials.gov, 2020a).

Al parecer las innovadoras vacunas a base de un ácido ribonucleico tipo mensajero (mRNA) sintético son las que podrían acelerar el curso del desarrollo porque la tecnología requiere menos pasos para su producción. Estas vacunas de mRNA mimetizan el proceso de infección natural por el virus y hacen que el organismo produzca por sí mismo las proteínas virales que retarán al sistema inmune para que produzca anticuerpos sin producir la enfermedad. Sin embargo, el mRNA es una molécula muy inestable, razón por la cual al momento no existe ninguna vacuna de mRNA aprobada para humanos (Thompson, 2020). Por ejemplo, en la denominada mRNA-1273 de ModernaTX, Inc., la molécula de mRNA ha sido estabilizada con modificaciones químicas y se ha empacado en un sistema disperso de nanopartículas líquidas. Arrancó el 16 de marzo de 2020 con la fase 1 (de tres fases en total que comprenden los ensayos clínicos) y, el 7 de mayo de 2020, obtuvo aprobación de la FDA para continuar con la fase 2 (ClinicalTrials.gov, 2020b; Moderna, Inc., 2020).

La OMS, junto con organizaciones como la Coalición para la Innovación en la Preparación de Epidemias, autoridades sanitarias mundiales

y desarrolladores de vacunas, está promoviendo que la investigación, al igual que la información, fluyan adecuadamente. Así, este organismo reportó que para el 15 de mayo de 2020 se tenían registradas ocho vacunas de todo el mundo que ya se encontraban en evaluación clínica, y 110 potenciales vacunas que se estaban probando en ensayos preclínicos (WHO, 2020b). En cuanto una vacuna tenga éxito en los primeros ensayos, es muy probable que las agencias reguladoras la aprueben bajo la modalidad de «uso de emergencia» y que los primeros en recibirla sean los trabajadores de la salud y otros profesionales que tengan más probabilidades de contagiarse con el coronavirus. Otro reto que hay que prever será la producción y distribución masiva de esta posible vacuna.

En el otro lado de la moneda están las cosas que pueden salir mal en términos de seguridad de una vacuna. Una de las más temidas es que en lugar de proteger ante la infección, se facilite la infección por la misma vacuna, fenómeno conocido en inglés como *antibody-dependent enhancement*, que ha ocurrido por ejemplo con la primera vacuna contra el dengue que obtuvo licencia en el mundo (Thomas y Yoon, 2019). El riesgo sería que los vacunados podrían enfermar más gravemente que los no vacunados. Por este tipo de riesgos, es necesario monitorear éste y otros eventos adversos relacionados con la respuesta inmune del individuo, requiriendo una vigilancia de los pacientes voluntarios del ensayo clínico de entre 6 a 12 meses como mínimo (WHO, 2016).

Es necesario considerar otros eventos adversos que pueden suscitarse, inmediatos o de corto plazo, como fiebre, reacciones en la zona de inyección (dolor, hematoma, hinchazón, prurito, eritema), dolores (muscular, cabeza, articulaciones), malestar general, fatiga, astenia y reacciones anafilácticas. Todas estas situaciones deben quedar estrictamente documentadas por parte de los investigadores durante el ensayo clínico de la vacuna y reportarse a las autoridades regulatorias correspondientes a través de métodos estandarizados de farmacovigilancia. Esta información es importante para identificar necesidades de investigación complementaria o para optimizar el producto en caso necesario y, si resulta exitoso y se autoriza su comerciali-

zación, estos datos enriquecerán el plan de gestión de riesgos así como la información que se proporcionará a profesionales sanitarios y a la población.

Además, al principio activo de una vacuna se le agregan adyuvantes y excipientes para conferirle una forma farmacéutica inyectable o ingerible y, en ocasiones, estos ingredientes también provocan efectos adversos por lo que deben investigarse exhaustivamente.

Como puede observarse, garantizar la seguridad de una vacuna durante las fases de investigación es un proceso complejo. Es por ello que la farmacovigilancia facilita con sus métodos y herramientas el registro de todos los riesgos antes, durante y después de que una vacuna obtiene la licencia de aprobación de uso. Además, sin farmacovigilancia no es posible someter una solicitud de autorización a ninguna agencia sanitaria, ya que la seguridad es un factor imprescindible de todo producto farmacéutico. Por eso las entidades regulatorias usualmente tardan varios meses en revisar la información y los resultados de los estudios clínicos, para asegurarse que una vacuna es tan segura como efectiva (SSA, 2014).

Así que, se deberá buscar un equilibrio entre la urgencia por el desarrollo de una vacuna efectiva contra SARS-CoV-2 y las necesidades técnicas, científicas y regulatorias que habrá que cumplir para poder contar con una vacuna segura para todos.

● **Medicamentos**

Si en el corto plazo el mundo no encuentra una vacuna contra COVID-19 se pueden identificar medicamentos que ayuden a disminuir la carga viral, la transmisión de la enfermedad y la mortalidad. Una estrategia similar se ha seguido con el VIH-SIDA cuya vacuna ha estado en desarrollo desde hace más de treinta años aún sin éxito.

El 13 de marzo de 2020 la OMS lanzó la iniciativa del Fondo de Respuesta Solidaria a la COVID-19 para respaldar el ensayo clínico internacional «Solidaridad» y encontrar un tratamiento eficaz contra la enfermedad (WHO, 2020d). Esta estrategia pretende generar evidencia científica con validez global en un tiempo muchísimo menor que el usual, empleando metodología dinámica y adaptativa, y concentrando los resultados de pacientes de alrededor de cien países participantes, incluido México.

Fármaco	Grupo terapéutico	Observaciones ^a
Remdesivir	Antivirales (antivirales directos, inhibidores de la RNA polimerasa)	Fármaco de investigación. No tiene licencia todavía. Fue autorizado el 1 de mayo de 2020 sólo para «uso de emergencia» en pacientes hospitalizados con COVID-19 severa.
Lopinavir con ritonavir	Antivirales (antivirales directos contra el VIH, antirretrovirales, inhibidores de proteasa)	Combinación de fármacos con licencia obtenida en el año 2000.
Interferón beta-1a (en conjunto con la combinación lopinavir / ritonavir)	Inmunoestimulantes (interferones)	Licencia obtenida en 1996.
Cloroquina o Hidroxicloroquina	Antiprotozoarios (antimaláricos)	Licencias obtenidas en 1949 y 1955, respectivamente.

Tabla 1. Medicamentos contra SARS-CoV-2 incluidos por la OMS en el ensayo clínico global «Solidaridad» en marzo de 2020 (Drugs.com, 2020a; FDA, 2020a; FDA, 2000).

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana (causante del SIDA); RNA = ácido ribonucleico.
^aLicencias otorgadas por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de EE.UU.

Por el momento se están comparando contra el estándar asistencial (por ejemplo, administración de oxígeno), cuatro opciones de tratamiento para evaluar la eficacia de cada una de ellas, ya sea retrasando la progresión de la enfermedad o aumentando la tasa de supervivencia. En el futuro podrían agregarse más medicamentos al ensayo. En México se cuenta con la participación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Los tratamientos farmacológicos bajo escrutinio dentro del marco del estudio «Solidaridad» se encuentran en la tabla 1. Estos fármacos se seleccionaron porque han demostrado previamente cierto grado de efectividad contra el virus SARS-CoV-2 ya sea *in vitro* y/o en estudios en animales. Entre los criterios a considerar para incluir pacientes en el estudio se encuentran: ser adultos, estar hospitalizados, tener diagnóstico de COVID-19 confirmado y, deben dar su consentimiento para participar en el ensayo. Además, el médico responsable valorará que no esté contraindicado ninguno de los tratamientos de «Solidaridad» y se registrarán las enfermedades concomitantes del paciente (por ejemplo, diabetes, enfermedades cardíacas, pulmonares o hepáticas crónicas, asma, VIH y tuberculosis). Junto con los resultados de efectividad se deben documentar las reacciones adversas que se presenten por el uso de estos tratamientos así como las interacciones de los fármacos investigados con otros que el paciente recibe; lo anterior a través de accio-

nes de farmacovigilancia y reporte de eventos adversos de acuerdo a la normatividad vigente (SSA, 2020).

Es importante hacer notar que, dado que no existe ningún tratamiento farmacológico específico disponible contra COVID-19, la utilización de medicamentos en el contexto de la pandemia se está dando en tres modalidades: uso no autorizado, experimental y compasivo (ver tabla 2). Todas estas vías por las que se procura que un paciente grave con posibilidades de morir tenga acceso a productos médicos en investigación (medicamento, biológico o dispositivo médico), llevan implícito el hecho de que su beneficio potencial para el paciente justifica los riesgos potenciales del tratamiento. Es decir, el uso de medicamentos no autorizados o experimentales puede no ser efectivo, e incluso, podría causar efectos secundarios graves inesperados. En el caso de COVID-19, la carencia de alternativas invita a reflexionar en que, aún en medio del pánico por la pandemia, se debe confiar en el razonamiento de los profesionales sanitarios, en el arte de la medicina y en la ética profesional.

Además de los medicamentos del ensayo «Solidaridad», la OPS ha identificado en la literatura y bases de datos el uso de muchos otros fármacos en el manejo de pacientes con COVID-19 (ver tabla 3). La mayoría se están empleando dentro del marco de estudios clínicos aunque no todos siguen una metodología óptima (PAHO, 2020b). Aun así, una ventaja es que estos estudios se han diseñado con un enfoque

Modalidad de uso de medicamentos en COVID-19	Observaciones
Uso no autorizado	<ul style="list-style-type: none"> ● Es el uso de medicamentos que sí están aprobados por autoridades regulatorias (por ejemplo, la hidroxiquina o el lopinavir/ritonavir), que ya están disponibles en el mercado y que cuentan con la licencia que autoriza su uso en determinadas indicaciones (por ejemplo, para la malaria o el SIDA), pero no en la indicación o enfermedad particular para la que se pretende usar (por ejemplo, COVID-19). ● Medicamentos que nunca han recibido la autorización sanitaria para usarse en cierta población de pacientes (por ejemplo, pediátricos, embarazadas), o en cierta dosis o forma de dosificación. ● También llamado uso fuera de indicación, uso fuera de etiqueta o, en inglés, off-label. ● El consentimiento informado del paciente sería recomendable pero no es requerido dado que se asume el uso basado en el juicio médico, en la evidencia científica y en el mejor interés del paciente.

Uso experimental	<ul style="list-style-type: none"> ● Es el uso de vacunas o medicamentos experimentales o no aprobados dentro de un ensayo clínico oficialmente registrado (por ejemplo, la vacuna candidata mRNA-1273 o el fármaco remdesivir). ● Se trata del uso de un medicamento en fases de investigación. ● El paciente está formalmente inscrito en un estudio clínico, por ejemplo, los pacientes que participan en el ensayo clínico internacional «Solidaridad» están dentro de esta modalidad. ● Requiere consentimiento informado del paciente.
Uso compasivo	<ul style="list-style-type: none"> ● Es el uso de medicamentos experimentales o no aprobados fuera del contexto de un ensayo clínico (por ejemplo, uso del fármaco remdesivir en un paciente no inscrito en un estudio clínico). ● También llamado acceso «expandido» o «ampliado». ● Forma en que los pacientes gravemente enfermos obtienen acceso a un producto médico en investigación cuando su inscripción en un estudio clínico no es posible. ● Requiere consentimiento informado del paciente

Tabla 2. Tipos de uso de medicamentos en la pandemia para otorgar acceso a los pacientes a terapias potencialmente efectivas (FDA, 2020b; Mithani, 2012; Wittich et al., 2012).

«adaptativo» que facilita cambiar de planteamiento cuando un fármaco no esté mostrando efectividad o incluso moverse hacia la investigación de otras alternativas más prometedoras.

La OPS prevé que se generará tal cantidad de información, que habrá que interpretarla rápidamente de modo que se tomen las decisiones más óptimas con el menor daño para los pacientes. Más aún, la comunicación correcta y oportuna de los resultados de dichos estudios será un factor decisivo para que los fabricantes y las cadenas de suministro puedan aumentar rápidamente la producción y distribución de aquellos fármacos que muestren la mayor efectividad contra COVID-19.

Es importante mencionar que la utilización de los principios activos de la tabla 3 se está dando en la modalidad de «uso no autorizado». Adicionalmente a esas moléculas, se investiga también en varios países, incluido México, el uso de plasma convaleciente, del cual se hablará más adelante.

Al «rescate» de fármacos previamente aprobados para ciertas enfermedades para ser usados en el tratamiento de otras, se le llama también «reposicionamiento». La reutilización de sustancias activas es una opción adecuada en COVID-19 porque ya se conocen sus estudios toxicológicos y su perfil de toxicidad.

Precisamente la farmacovigilancia ha favorecido el reposicionamiento de fármacos como

fue el caso del sildenafil (Viagra®, Tomirat®) cuya actual indicación para la disfunción eréctil se originó a partir de documentar sus efectos secundarios para evaluar su efectividad como vasodilatador (Shim y Liu, 2014). La talidomida (Inmunoprin®, Talizer®), fármaco que dio origen a la farmacovigilancia por causar malformaciones a miles de bebés recién nacidos a finales de los sesenta, fue retirada temporalmente del mercado, pero después de treinta años de investigar su mecanismo de acción regresó aprobada para el tratamiento de ciertas formas de lepra y cáncer, como el mieloma múltiple (Drugs.com, 2020b). La talidomida también se está reposicionando para COVID-19 (ver tabla 3).

Así que el reposicionamiento de fármacos tiene una larga historia y durante la pandemia se están haciendo grandes esfuerzos tanto a nivel de investigación *in silico* (bioinformática) y, preclínica (con células y animales), para acortar el paso hacia los estudios clínicos y lograr el rápido desarrollo de estrategias de tratamiento eficientes para el brote emergente de SARS-CoV-2. Es interesante que entre los compuestos de la tabla 3 se encuentran, no sólo antiféccicos, sino representantes de otros grupos terapéuticos. Sin la ayuda de grandes bases de datos y de herramientas informáticas sería muy difícil vislumbrar que muchas de estas moléculas pudieran tener efectividad contra SARS-CoV-2.



DADO QUE NO EXISTE NINGÚN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DISPONIBLE CONTRA COVID-19, LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA SE ESTÁ DANDO EN TRES MODALIDADES: USO NO AUTORIZADO, EXPERIMENTAL Y COMPASIVO.

SUSTANCIAS ACTIVAS

- **Antiácidos:** famotidina*
- **Antibacterianos:** azitromicina*, claritromicina*, limeciclina*
- **Anticancerígenos:** dactinomicina, mercaptopurina, ruxolitinib*, toremifeno
- **Anticoagulantes:** enoxaparina*, heparina*
- **Anticuerpos monoclonales:** meplazumab, sarilumab, siltuximab, tocilizumab/IL-6*
- **Antigotosos:** colchicina
- **Antihemorrágicos:** camostat, nafamostat
- **Antihipertensivos:** carvedilol, eplerenona, irbesartan
- **Antiinflamatorios:** mesalazina
- **Antiparasitarios:** cloroquina*, hidroxiclороquina*, ivermectina*, nitazoxanida*, quinacrina
- **Antipsicóticos:** cinanserina, promazina
- **Antivirales:** danoprevir, darunavir, favipiravir, lopinavir-ritonavir*, nelfinavir, oseltamivir, ribavirina*, ritonavir, sofosbuvir, umifenovir, zanamivir
- **Corticoesteroides*:** metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona
- **Esteroides:** equilina, oximetolona
- **Inmunoestimulantes:** inmunoglobulina G*, interferón alfa, interferón beta, peginterferón alfa 2a*, peginterferón alfa 2b*
- **Inmunosupresores:** sirolimus
- **Varios:** alcanfor, atorvastatina*, canabinoides, cinanserina, curcumina*, emodina, enzima convertidora de angiotensina 2 humana recombinante, galato de epigalocatequina, herbacetin, hesperidina, kaempferol, melatonina, morin, pectolarina, piridostigmina (bromuro)*, rhoifolin, talidomida

Los principios activos marcados con * se están probando en México.

Tabla 3. Sustancias activas que se están reposicionando para determinar su efectividad contra COVID-19 (Argüelles-Tello, 2020; Flores-Murrieta, 2020; PAHO, 2020b; Zhou et al., 2020).

Los antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina sobresalieron al inicio de la pandemia como una gran esperanza tanto por los resultados preliminares que se observaron en algunos protocolos como por su bajo costo. Sin embargo, en poco tiempo se alertó sobre su riesgo de causar alteraciones en el ritmo cardiaco, sobre todo cuando se combinan con un antibiótico macrólido como la azitromicina (Chorin et al., 2020; Borba et al., 2020). El 22 de mayo de 2020 se publicó un análisis multinacional de más de 96,000 pacientes hospitalizados por COVID-19 que fueron tratados con estos fármacos donde los riesgos de presentar arritmias ventriculares fueron mayores que los beneficios en la supervivencia (Mehra et al., 2020). Por tal motivo, el 25 de mayo de 2020 la OMS en conferencia de prensa, anunció una pausa temporal del uso de hidroxiclороquina dentro del ensayo «Solidaridad», para revisar exhaustivamente los datos sobre su seguridad en pacientes con COVID-19 (WHO, 2020a). La cloroquina y la hidroxiclороquina podrían presentar un perfil de seguridad

más optimista o pesimista en distintas poblaciones de pacientes, ya sea por su edad, la gravedad de la infección, por su genética o por la presencia de otros fármacos o enfermedades subyacentes. Por lo anterior es crucial que los responsables de las actividades de farmacovigilancia, locales y nacionales, registren e informen sobre todas las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) que se empleen en pacientes con COVID-19, para conocer su incidencia, los factores de riesgo y su impacto en la supervivencia de los pacientes.

También está el remdesivir, un antiviral bajo investigación que se desarrolló originalmente como tratamiento contra el virus del ébola y que también se ha probado contra los virus de Marburgo, SARS, MERS y Junín, entre otros. Su efectividad en ninguna de estas infecciones ha sido contundente por lo que no ha recibido licencia para ninguna (Gilead Sciences Inc., 2020). Aun así, los resultados preliminares obtenidos hasta ahora lo han reposicionado para probarlo contra el virus SARS-CoV-2 al pun-

to de formar parte de las alternativas terapéuticas del estudio internacional «Solidaridad». Sin embargo, la autorización que le otorgó la FDA para su uso de emergencia de ninguna manera implica que ya esté aprobado. La base de datos que publica el Centro Mundial de Farmacovigilancia incluye en total, al 25 de mayo de 2020, sólo 82 reportes de sospechas de RAM relacionadas al remdesivir, todas ellas del año en curso y provenientes de Europa (UMC, 2020). Es una cantidad muy pequeña de reportes en comparación con todos los pacientes que se estima que están recibiendo remdesivir en estos momentos. Dentro de las RAM registradas resaltan el daño renal, reacciones dermatológicas como «rash» y alteraciones en el funcionamiento hepático. Es probable que las RAM se estén documentando dentro de informes especiales en el escenario de los ensayos clínicos que se están conduciendo, sin embargo, sería muy útil que se viertan también en la base de datos global para tener información en tiempo real.

El remdesivir es producido por la misma compañía farmacéutica que el antiviral oseltamivir, indicado para la influenza y que también está buscando reposicionarse en la actual pandemia.

Adicionalmente, para el soporte asistencial de los pacientes, la OPS ha identificado un sinnúmero de medicamentos esenciales que se requiere tener en las unidades de cuidados intensivos para el manejo de pacientes con COVID-19 (PAHO, 2020d). Entre ellos están sedantes, analgésicos, relajantes musculares, fluidoterapia, vasopresores, corticoesteroi-

des, antibacterianos, anticoagulantes, anti-piréticos, antiácidos, antieméticos, broncodilatadores, oxígeno, productos antisépticos y desinfectantes. Por lo tanto, será crucial asegurar su aprovisionamiento.

Ninguno de los fármacos hasta ahora mencionados está libre de causar RAM. Dadas las condiciones en la emergencia, se sugiere que el líder de las estrategias de farmacovigilancia sea un experto en farmacología clínica que además de analizar eventos adversos, analice interacciones medicamentosas y errores de medicación para actualizar en tiempo real la evidencia y coordinar de manera oportuna estrategias de minimización de riesgo y de farmacovigilancia intensiva (ACFV, 2020)¹.

El CNFV es también el área designada por COFEPRIS para conducir las actividades de tecnovigilancia en México, de las que se hablará a continuación.

• **Tecnovigilancia**

La contingencia sanitaria por COVID-19 también ha puesto sobre la mesa temas importantes de tecnovigilancia, la disciplina encargada de vigilar la seguridad de los dispositivos médicos (DM).

Según la OPS, algunos de los dispositivos médicos esenciales que se necesitan son (PAHO, 2020e): reanimador, desfibrilador, juego de donación de infusión, dispositivo para maniobra de Heimlich, concentradores de oxígeno, puntas de oxígeno nasales de uso único, tubos de oxígeno, ventiladores, oxímetro de pulso, sistema de imágenes por ultrasonido cardiovascular, detector de dióxido de carbono, vía aérea,

¹En México, la COFEPRIS a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), pone a disposición de los integrantes de la farmacovigilancia varias herramientas para la notificación de RAM que pueden consultarse en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/como-notificar-una-sospecha-de-reaccion-adversa>



LOS CUBREBOCAS, GELES ANTIBACTERIALES Y SOLUCIONES SANITIZANTES REQUIEREN REGISTRO SANITARIO COMO DISPOSITIVO MÉDICO CLASE I DE BAJO RIESGO PARA PODER COMERCIALIZARSE.



tubos endotraqueales, máscara laríngea, laringoscopia, sistemas de aspiración, conjunto de traqueotomía percutánea, equipos de ultrasonido y, máscara Venturi.

Entre los principales riesgos de los DM están que no cumplan con las normas de calidad adecuadas o que incluso se trate de productos ilegales o falsificados. Los controles y los sistemas de gestión de calidad son las características que distinguen un dispositivo médico de un producto que no lo es (Rendón, 2020). Por lo tanto, es importante saber si el dispositivo requiere o no de un registro sanitario, que en México son otorgados con una vigencia específica por la COFEPRIS. Debido al riesgo continuo de que en nuestro país se filtren productos apócrifos, COFEPRIS ha dispuesto en su sitio web canales disponibles para la consulta y para la denuncia.

Otro riesgo de los DM es su uso incorrecto, por eso, el etiquetado constituye un elemento muy importante en la gestión de actividades de tecnovigilancia en la práctica clínica. Conociendo la etiqueta de un dispositivo y su manual de operación, los profesionales sanitarios entenderán su funcionamiento y comprenderán los factores que pueden conducir a errores durante el uso de éste (Ruíz-López *et al.*, 2019). La etiqueta comprende la fecha de caducidad (si aplica), el número de lote y serie, y datos del titular del registro sanitario. Como anexos se proporcionan las instrucciones de uso y las advertencias o precauciones a considerar. Los dispositivos importados deben traer una contraetiqueta con la información del fabricante, importador y distribuidor de ese producto en México con sus datos completos y el número de registro sanitario que fue otorgado por la COFEPRIS. Un producto importado no se puede comercializar en México hasta que no cuente con un registro sanitario mexicano. Incluso un insumo con aprobación de la FDA debe registrarse forzosamente en México y recibir la aprobación de COFEPRIS.

Sin embargo, durante esta pandemia, COFEPRIS está acelerando los procesos y tomando en consideración las aprobaciones de agencias internacionales reconocidas para hacer su proceso más expedito (Rendón, 2020).

En el caso de los ventiladores pulmonares, antes de que la COFEPRIS autorice su importación, estos equipos son evaluados por el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), quien emite una carta de aprobación técnica con la que los establecimientos, productores o importadores registrados pueden acudir a la COFEPRIS para obtener un permiso inmediato de importación.

● Productos de protección personal

Los cubrebocas requieren registro sanitario como dispositivo médico clase I de bajo riesgo para poder comercializarse. Lo mismo los geles antibacteriales y las soluciones sanitizantes. El registro sanitario confiere la certeza de que las autoridades sanitarias mexicanas recibieron la información pertinente sobre la triada calidad-seguridad-eficacia del producto y, por lo tanto, se aprobó (Hernández, 2020a). Por lo anterior los productos comprados en tiendas, mercados, esquinas de semáforos, etcétera, podrían no tener trazabilidad ni un sistema de gestión de calidad que los respalde. Las autoridades deberían dar comunicados y listas que informen qué productos y lugares de venta sí están autorizados, al menos para los productos de protección personal (PPP: *googles*, caretas, uniformes quirúrgicos, guantes, batas, cubrebocas) que la población general está necesitando.

Por la escasez que se vive de algunos PPP también se está generalizando su venta unitaria. En este caso cada unidad debe venir etiquetada ya que los registros sanitarios se otorgan para distintas presentaciones y algunos productos no tienen autorización para su venta a

granel o unitaria sino sólo para la caja o empaque completo.

Por el desabasto también se están reutilizando productos aprobados «para un solo uso» o que son «desechables». Por ejemplo, los cubrebocas N95 no cuentan con validación para reusarse ni reesterilizarse (Rendón, 2020). En caso de que se haga, los hospitales deberán protocolizar el proceso y contar con justificación documental de ello. Los errores de uso de un dispositivo médico pueden llevar a incidentes adversos que dañan al usuario, al paciente o a otros. Por eso el etiquetado y los instructivos de uso deben estar completos y conocerse al pie de la letra. El mal uso de cubrebocas, de guantes o caretas puede causar contaminación al quitarlos o desecharlos. De hecho, en los hospitales se requiere una capacitación en el uso del cubrebocas N95 sobre el manejo de las tiras elásticas, la prueba de ajuste, el control de sellado y la prueba de fuga. Dado que la población en general no está acostumbrada a portarlos, pueden hacer un uso erróneo de ellos, poniéndose y poniendo a otros en riesgo.

● Pruebas diagnósticas

Para guiar las estrategias de salud pública, así como para evaluar la eficacia de las vacunas y de los medicamentos en investigación contra COVID-19 es muy importante contar con pruebas de detección e identificación de pacientes infectados que hayan sido rigurosamente validadas y que arrojen resultados exactos. Las pruebas diagnósticas, sus reactivos y equipos son materia de competencia de la tecnovigilancia, al clasificarse como DM (Ruíz-López *et al.*, 2019).

Por ejemplo, la tomografía axial computarizada (TAC) se está empleando como prueba de alta sensibilidad porque las alteraciones radiológicas en el paciente con COVID-19 son a veces más precoces que la positividad de la prue-

ba molecular RT-PCR. Por tanto, es crucial que los equipos de TAC sean legítimos, cuenten con etiquetado y manuales de uso detallados, estén debidamente calibrados y que se usen por personal capacitado. Si ocurren incidentes adversos, deberán notificarse a las unidades de tecnovigilancia de los hospitales para que se procesen conforme a la NOM-240-SSA1-2012 (DOF, 2012b).

Los principales organismos internacionales han dado a conocer que las pruebas de detección del virus que se basan en el método de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) son las más sensibles y específicas. Éstas detectan secuencias exclusivas del ácido nucleico del SARS-CoV-2 a partir de muestras nasofaríngeas, orofaríngeas y/o bronquiales, por lo que no hay riesgo de reactividad cruzada con otros virus, y, por tanto, son las pruebas de referencia (WHO, 2020e; WHO, 2020f). En la página de la Secretaría de Salud se puede consultar el listado de laboratorios acreditados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) para llevar a cabo la prueba de diagnóstico molecular. En México, la prueba RT-PCR avalada ha dado negativo en gran cantidad de pacientes con sintomatología de COVID-19 por lo que podría ser por falta de sensibilidad o porque la muestra nasal que se toma no es la adecuada y debiera ser pulmonar (Flores-Murrieta, 2020). Esto es importante porque afecta las estadísticas de contagio y de mortalidad que se están generando. Las pruebas rápidas que detectan antígenos (proteínas) del virus, así como las que detectan anticuerpos de los tipos IgM e IgG son de menor sensibilidad dado que con mayor probabilidad podrían dar un resultado negativo (falso negativo) aun cuando el paciente estuviera infectado (PAHO, 2020c). Sin embargo, son útiles para identificar donadores convalescentes de plasma, para complementar los resultados de

LOS DISPOSITIVOS

MÉDICOS ESENCIALES SON:

- Reanimador
- Desfibrilador
- Juego de donación de infusión

- Tubos de oxígeno
- Oxímetro de pulso
- Sistema de imágenes por ultrasonido cardiovascular

- Máscara laríngea
- Laringoscopia
- Sistemas de aspiración
- Conjunto de traqueotomía percutánea

- Dispositivo para maniobra de Heimlich
- Concentradores de oxígeno

- Puntas de oxígeno nasales de uso único

- Equipos de ultrasonido
- Máscara Venturi
- Ventiladores



EL OBJETIVO DE LA HEMOVIGILANCIA ES ESTABLECER UN CONTROL DE CALIDAD CONTINUO DE LA CADENA TRANSFUSIONAL A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN, ANÁLISIS Y NOTIFICACIÓN DE LOS INCIDENTES Y EFECTOS ADVERSOS INESPERADOS DE LA DONACIÓN O DE LA TRANSFUSIÓN.

la prueba de PCR y para las estimaciones epidemiológicas de la enfermedad. Por ello, todas las pruebas requieren validación rigurosa. En situaciones de emergencia como la actual pandemia, las pruebas diagnósticas se emplean en la modalidad de productos «sólo para investigación» (ruo, *research use only*) y no deben utilizarse para el diagnóstico rutinario. Al respecto, la OMS publica su «lista de uso de emergencia» para ir recomendando conforme avanza la pandemia, nuevos productos a los sistemas de salud (WHO, 2020g).

La última recomendación de la oms es no usar las pruebas rápidas salvo en el campo de la investigación y, en el caso de los anticuerpos, sólo para estudios epidemiológicos (WHO, 2020c). Con base en estas recomendaciones y para garantizar la confiabilidad de los resultados de las pruebas para la detección de COVID-19, la Secretaría de Salud de México estableció que sea el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), la instancia que evalúe las pruebas para la detección del coronavirus. El 18 de mayo se publicó la lista de las primeras tres pruebas serológicas «rápidas» que aprobó COFEPRIS para su uso en laboratorios privados (COFEPRIS, 2020a).

Como es de esperarse, a nivel internacional se están recibiendo notificaciones sobre kits analíticos de calidad subestándar o falsificados que se anuncian para diagnosticar COVID-19. Al respecto la OMS recomienda que no se hagan compras en línea, cerciorarse que los proveedores sean fuentes fiables, exigir que los productos cuenten con la licencia sanitaria nacional, cotejar el etiquetado y las instrucciones del producto y, consultar a la autoridad local en caso de duda (WHO, 2020h). También es importante generar los reportes o quejas correspondientes en caso de cualquier problema o acontecimiento adverso relacionado con un producto a través de los responsables de tecnovigilancia. La OMS publica continuamente «alertas de productos médicos» donde se informan los medicamentos

y dispositivos médicos que están siendo falsificados en el mundo (WHO, 2020i)².

Finalmente, es importante reflexionar que, conforme aumentan los enfermos en todo el mundo, surgen otros retos sanitarios como la escasez de reactivos y el retraso de los diagnósticos; o bien, el exceso de muestras para procesar podría rebasar las capacidades humanas, de infraestructura, de control de calidad, de cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio y de las de bioseguridad (Onoda y Martínez-Chamorro, 2020).

● **Hemovigilancia**

Según la NOM-253-SSA1-2012 (DOF, 2012a), los productos sanguíneos son los diversos preparados de la sangre que tienen utilidad terapéutica, e incluyen las unidades de sangre total, sus componentes y mezclas de éstos. El objetivo de la hemovigilancia es establecer un control de calidad continuo de la cadena transfusional a través de la detección, análisis y notificación de los incidentes y efectos adversos inesperados de la donación o de la transfusión. Estos efectos podrían ocurrir en el donante o en el receptor, ser de aparición inmediata, tardía o incidente, y estar relacionados con la extracción o la transfusión de productos sanguíneos; causando síntomas de diferente severidad. Su notificación se hace al Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), con los formatos y mecanismos que para ello establece, así como al comité de medicina transfusional del establecimiento.

Los productos sanguíneos de personas convalecientes se utilizan para lograr inmunidad pasiva adquirida artificialmente (PAHO, 2020a). El plasma convaleciente (PC) se obtiene por aféresis, un proceso por el cual el plasma se obtiene selectivamente de un donante, mediante la separación del plasma de la sangre completa por centrifugación o filtración, y se regresan los demás componentes al donante. Tanto los equipos, insumos y reactivos, como los procesos de una plasmaféresis implican riesgos que hay que monitorear; así

como las complicaciones clínicas que pudieran presentar el donador o el receptor.

El PC se utilizó ampliamente durante la epidemia de ébola aunque su efectividad no se estudió rigurosamente. También ha sido utilizado para tratar a personas con síndrome respiratorio del medio oriente (MERS). Como una forma de inmunoterapia, la eficacia potencial del PC ante una epidemia viral depende del grado en el que los anticuerpos generados por el organismo del donante durante su recuperación sean capaces de neutralizar directamente al virus o, de alguna otra forma mediar una respuesta inmune efectiva en el paciente receptor (BRN, 2017). En el caso de COVID-19, se tiene evidencia preliminar de que el uso de PC en los primeros días de que aparecen los síntomas puede conducir a una mejor respuesta.

El CNTS, en colaboración con la COFEPRIS publicaron el 20 de abril de 2020 un lineamiento para el uso terapéutico de plasma proveniente de donadores convalecientes de COVID-19 (COFEPRIS, 2020b). En el documento se especifica que no deberá usarse PC para la prevención de COVID-19 en personas clínicamente sanas y que no estén dentro de un protocolo de investigación, el cual deberá estar apegado a la normatividad mexicana en materia de investigación clínica. Además, los establecimientos donde se obtenga, procese y use el plasma deberán contar con aviso de funcionamiento emitido por COFEPRIS, cumplir los trámites ante el CNTS y otras instancias y, tener su protocolo aprobado por comités de ética, investigación y bioseguridad, COFEPRIS y el Registro Nacional de Ensayos Clínicos. Los procesos de obtención, procesamiento, almacenamiento y transfusión del plasma deberán apegarse enteramente a la NOM-253-SSA1-2012 (DOF, 2012a). Para mediados de mayo 2020 en México se conducían al menos quince estudios clínicos, cinco de ellos investigando el uso de PC, como el «Estudio COPLA: Tratamiento de las formas graves de infección por COronavirus con PLAsma de convalecientes» de los Laboratorios Clínicos de Puebla (Argüelles-Tello, 2020).

La metodología para usar PC debe ser la de un estudio clínico controlado aleatorizado

aprobado por un comité de ética, ya que su uso empírico retrasa la recolección de información científica útil y puede ser contraproducente en términos de seguridad del paciente. Se debe tener el consentimiento informado tanto del donador como del paciente receptor y se deben estipular criterios de elegibilidad para los donadores en términos de su grado de recuperación de la infección por COVID-19 (PAHO, 2020a).

Entre los riesgos que conlleva la administración de PC de COVID-19 está que aún no se conoce el potencial de transmisión del SARS-CoV-2 a través de sustancias de origen humano como la sangre, en las diferentes fases de la infección; aunque teóricamente es poco probable por la experiencia previa con virus respiratorios (BRN, 2017). Al respecto, los productos terapéuticos derivados del plasma se consideran seguros gracias a los procesos de inactivación de patógenos que se les aplican, y que también previenen la transmisión de enfermedades infecciosas como VIH, hepatitis B, hepatitis C y sífilis.

Otro riesgo del PC es la presencia de anticuerpos antiHLA y antigranulocitos que podrían originar en el paciente receptor el síndrome de lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés). Por esta razón se establecen criterios de elegibilidad de los donadores, prefiriendo seleccionar personas que no hayan recibido previamente transfusiones, de preferencia hombres o bien, mujeres que nunca hayan estado embarazadas. Otras RAM que hay que monitorear son: escafofríos, reacciones alérgicas y el síndrome de sobrecarga circulatoria.

El plasma donado debe etiquetarse conforme a la normatividad indicando que es experimental, se le debe indicar una fecha de caducidad y almacenar, transportar y manejar en las condiciones debidas. Se debe determinar su compatibilidad ABO, medir la cantidad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 presentes en el plasma donado y aplicar la prueba RT-PCR puesto que debe dar negativa para el virus. En esta terapia todo debe documentarse, las comorbilidades del paciente, los tratamientos recibidos y otras intervenciones además de la plasmaféresis.



² En el caso de México, se sugiere a personal de la salud, otros usuarios y pacientes visitar la página de COFEPRIS para estar al pendiente de alertas sanitarias y, para notificar incidentes adversos con DM se sugiere buscar los mecanismos en <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/antecedentes-tecnovigilancia> o escribir directamente al correo tecnovigilancia@cofepris.gob.mx



MUCHOS MEDICAMENTOS SE PRODUCEN CON PRINCIPIOS ACTIVOS QUE NO SON SINTETIZADOS EN TERRITORIO NACIONAL, SINO QUE PROVIENEN DE PAÍSES COMO CHINA E INDIA. ESO NOS HACE DEPENDER DEL EXTRANJERO Y EN SITUACIÓN DE PANDEMIA, DICHAS NACIONES PROTEGEN SU PROPIO ABASTO.

Los medicamentos y DM falsificados pueden reportarse a través de diversos canales de la COFEPRIS, los consumidores por ejemplo pueden buscarlos en su navegador Web a través de «denuncias sanitarias COFEPRIS». En el caso de los profesionales de la salud, lo conveniente es que notifiquen a las unidades de farmacovigilancia y tecnovigilancia de sus instituciones para que éstas hagan el reporte a las autoridades por las plataformas y formatos correspondientes. Por último, la infodemia ha propagado todo tipo de recomendaciones para prevenir o curar la COVID-19. Muchas de ellas rayan en lo absurdo como la «alcalinización» del cuerpo con alimentos, herbolaria o suplementos.

Uno de los casos más riesgosos ha sido el de las soluciones desinfectantes para inyectarse o ingerirse. Ya en alerta desde hace varios años, el dióxido de cloro (28% de clorito de sodio en agua) se ha puesto nuevamente de moda en diferentes presentaciones, por ejemplo, la «solución mineral milagrosa» (MMS) (FDA, 2020c). Entre sus efectos adversos están vómito y diarrea severos, fallo respiratorio, hepático, anemia hemolítica y alteraciones del ritmo cardíaco. Durante la pandemia, varios países de Latinoamérica han reportado numerosos casos de intoxicación y muertes por MMS. Además de alertar a la población se ha urgido a profesionales e instituciones para que reporten las RAM de estos productos a los centros nacionales de farmacovigilancia (INVIMA, 2020).

Al inicio de la pandemia también se propagó información sobre el riesgo que corrían los pacientes que tomaban ibuprofeno cuando iniciaban con los síntomas de COVID-19 pues al parecer tendrían un peor pronóstico. Asimismo, se difundió que las personas hipertensas que estaban bajo tratamiento con fármacos como captopril, enalapril, losartan, telmisartan, etcétera, podrían ser más propensos a infectarse y a desarrollar la enfermedad de forma más severa. Ninguna de las hipótesis se ha comprobado y la OMS se pronunció aclarando en comunicados que no había evidencia que respaldara estos supuestos. A pesar de ello hubo pacientes que dudaron sobre suspender sus tratamientos lo cual descontrolaría su presión arterial haciéndolos más vulnerables ante SARS-CoV-2.

Otro grupo de pacientes en riesgo de suspender por decisión propia sus terapias son aquellos que consumen medicamentos inhibidores del sistema inmune, por ejemplo para el lupus, artritis reumatoide, psoriasis o colitis ulcerosa. Es muy importante darles información y seguimiento cercano pues la interrupción abrupta de sus tratamientos puede deteriorar su salud significativamente.

Lo mismo puede ocurrir con pacientes que no están acudiendo a sus consultas por miedo a visitar clínicas y hospitales; o los que están experimentando RAM y no pueden ser atendidos por sus médicos por motivos varios. El retraso en diagnósticos, chequeos de rutina, inicio o cambio de tratamientos puede afectar su salud en el corto plazo.

Es muy importante seguir las recomendaciones de la OPS así como los lineamientos nacionales porque el uso de PC en la pandemia es una intervención experimental, no está probada ni registrada y la evidencia de su efectividad de su efectividad es aún muy limitada. Su uso se debe hacer en un contexto de emergencia y de protocolos autorizados de investigación (PAHO, 2020a).

Por todo lo anterior, la terapia con PC debe ser estrechamente monitoreada a través de los sistemas y métodos de las tres disciplinas, tecnovigilancia, farmacovigilancia y hemovigilancia. Entre mejor perfilamos su efectividad y seguridad, más evidencia útil habrá en beneficio de los pacientes, por ejemplo promoviendo nuevas formas de involucramiento social y científico de donadores que antes fueron enfermos y que por fortuna se recuperaron.

REFLEXIONES FINALES

Por razones de espacio es imposible ahondar en otros riesgos sanitarios y problemas de seguridad relacionados con productos farmacéuticos y dispositivos médicos que han surgido durante la pandemia, pero se mencionarán brevemente.

Uno de ellos es el desabasto de medicamentos. En varios países, incluido México, muchos medicamentos se producen con principios activos que no son sintetizados en territorio nacional, sino que provienen de países como China e India. Eso nos hace depender del extranjero y en situación de pandemia, dichas naciones protegen su propio abasto cerrando mercados o disminuyendo las exportaciones (Hernández, 2020b). Esto implica también adquirir medicamentos importados a un precio mucho más alto.

El desabasto no sólo impacta negativamente en los medicamentos que se están usando en

COVID-19 (azitromicina, hidroxiclороquina, etcétera) sino en aquellos que se requieren para otros tratamientos en los hospitales o por parte de los pacientes ambulatorios para sus terapias crónicas. Los antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina, por ejemplo, son parte de la farmacoterapia de personas con lupus y artritis reumatoide que podrían verse afectadas. Además, preocupa que a causa de la pandemia, en las regiones del mundo afectadas por el paludismo también empiecen a faltar estos medicamentos (OMS, 2020).

Algunas presentaciones de medicamentos podrían también caer en desabasto, por ejemplo, las plumas precargadas de insulina. Eso conduce a que los pacientes diabéticos tengan que comprar otra presentación de insulina para inyectarse con jeringas y cometan errores de dosificación, como la administración de menor dosis de la necesaria o bien, terminar en urgencias por una sobredosis de insulina. Dado que se ha documentado que los pacientes descompensados de sus enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, etcétera) son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 y a sus complicaciones graves, las implicaciones del desabasto son realmente preocupantes.

Por otra parte, el negocio de la falsificación de medicamentos y DM ha crecido durante la pandemia. La Operación Internacional Pangea XIII ha incautado gran cantidad de antivirales apócrifos, mascarillas, geles sanitizantes y equipo médico que han encontrado un nicho en la alta demanda de insumos para COVID-19 (Interpol, 2020). En México, el 12 de mayo de 2020 la COFEPRIS publicó en su sección de «Alertas sanitarias», avisos de falsificación de cuatro medicamentos: ATRIPLA (antiviral), PREDNEFRIN SF (corticoesteroide), SPRYCEL (anticancerígeno) y TEGRETOL LC (antiepiléptico); por lo que hay que estar atentos.



• Thomas, S. J. y Yoon, I. K. (2019). A review of Dengvaxia® development to deployment. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(10), 2295-2314. Recuperado de <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>

• Thompson, S. A. (2020). *How Long Will a Vaccine Really Take? Opinion*. *The New York Times*. Recuperado de <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/30/opinion/coronavirus-covid-vaccine.html>

• UMC, Uppsala Monitoring Centre (2020). *VigiAccess. Remdesivir*. Recuperado de <http://www.vigiaccess.org/>

• WHO, World Health Organization (2020a). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. Recuperado de <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---25-may-2020>

• WHO, World Health Organization (2020b). *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. Recuperado de <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

• WHO, World Health Organization (2020c). *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19*. Scientific brief. Recuperado de https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/sb-2020-1-pocimmunodiagnostic-2020-04-08-e.pdf?sfvrsn=42c6ac39_2

• WHO, World Health Organization (2020d). *Ensayo clínico «Solidaridad» sobre tratamientos contra la COVID-19*. Recuperado de <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

• WHO, World Health Organization (2020e). *Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19*. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-strategy-recommendations-for-covid-19-interim-guidance>

• WHO, World Health Organization (2020f). *Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases (interim guidance)*. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>

• WHO, World Health Organization (2020g). *Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic - Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for in vitro diagnostics*. Recuperado de https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/

• WHO, World Health Organization (2020h). *Nota informativa de la OMS para los usuarios*. Recuperado de https://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/200422_who_info_covid_falsified_ivds_sp.pdf?ua=1

• WHO, World Health Organization (2020i). *Alerta de productos médicos*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/detail/31-03-2020-medical-product-alert-n-3-2020>

• WHO, World Health Organization (2016). *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. Recuperado de https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Clinical_changes_IK_final.pdf

• Wittich, C. M., Burkle, C. M. y Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic proceedings*, 87(10), 982-990. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>

• Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., et al. (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*, 6, 14. doi: 10.1038/s41421-020-0153-3

• OMS, Organización Mundial de la Salud (2020). *El paludismo y la pandemia de COVID-19*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic>

• Onoda, M. y Martínez-Chamorro, M. J. (2020). Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. Recuperado de https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf

• PAHO, Pan American Health Organization (2020a). *Regulatory considerations on authorization of the use of convalescent plasma (PC) to address the COVID-19 emergency*. Recuperado de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52036/PAHOIMScovid19200008_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

• PAHO, Pan American Health Organization (2020b). *Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews*. Recuperado de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52025/PAHOIMScovid19200008_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

• PAHO, PanAmerican Health Organization (2020c). *Information and criteria for prioritizing diagnostic tests for SARS-CoV-2 in order to address the procurement needs of health systems*. Recuperado de <https://www.paho.org/en/documents/information-and-criteria-prioritizing-diagnostic-tests-sars-cov-2-order-address>

• PAHO, PanAmerican Health Organization (2020d). *Essential medicines list for management of patients admitted to intensive care units with suspected or confirmed COVID-19 diagnosis (EML-ICU-COVID-19)*. Recuperado de <https://www.paho.org/en/documents/>

• PAHO, PanAmerican Health Organization (2020e). *Especificaciones técnicas de dispositivos médicos para la gestión de casos de COVID-19 en los servicios de salud*. OPS/PHE/IM/Covid-19/20-001. Recuperado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51980>

• Rendón, S. (2020). *Evaluación regulatoria del equipo de protección personal: cubrebocas, guantes y mascarillas*. 2ª Sesión Virtual «Mitos y realidades del uso de equipo de protección para COVID-19: cubrebocas, guantes y mascarillas». Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Recuperado de <https://www.facebook.com/farmacovigilanciamex/videos/287252568937552/UzpfSTeyNTA0MTU4NDc6MTAyMjE1Mjc2NTY1MjEzNjU/>

• Ruíz-López, C. A., Ortiz-Islas, R. y Castro-Pastrana, L. I. (2019). *Tecnovigilancia*. pp.237-271. En: Castro-Pastrana, L. I., Salas-Rojas, S. G. (eds.). *Farmacovigilancia. Seguridad centrada en el paciente*. Cholula: Editorial UDLAP, Colección Sapientias.

• SEP, Secretaría de Educación Pública (2020). *Boletín No. 103 Mantiene EDUCATEL de SEP apoyo psicológico relacionado con el COVID-19*. Recuperado de <https://www.gob.mx/sep/articulos/boletin-no-103-mantiene-educatel-de-sep-apoyo-psicologico-relacionado-con-el-covid-19?idiom=es>

• Shim, J. S. y Liu, J. O. (2014). Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs. *Int J Biol Sci*, 10(7), 654-663. doi:10.7150/ijbs.9224. Recuperado de <http://www.ijbs.com/v10p0654.htm>

• SSA, Secretaría de Salud de México (2020). *Uso de medicamentos de eficacia no demostrada en pacientes con COVID-19 atendidos en Hospitales en la República Mexicana*. Recuperado de <https://coronavirus.gob.mx/personal-de-salud/documentos-de-consulta/>

• SSA, Secretaría de Salud (2014). *Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Secretaría de Salud. México*. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/287240/ESAVI_2014.pdf

• Drugs.com (2020a). *Drugs A-Z. c2000-2020*. Recuperado de <https://www.drugs.com/>

• Drugs.com (2020b). *Thalidomide Professional Information from Drugs.com; c2000-2020*. Recuperado de <https://www.drugs.com/ppa/thalidomide.html>

• FDA, Food and Drug Administration (2020a). *Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of remdesivir for the treatment of hospitalized 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients*. Recuperado de <https://www.fda.gov/media/137564/download>

• FDA, Food and Drug Administration (2020b). *Expanded access*. Recuperado de <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>

• FDA, Food and Drug Administration (2020c). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Warns Seller Marketing Dangerous Chlorine Dioxide Products that Claim to Treat or Prevent COVID-19*. Recuperado de <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-warns-seller-marketing-dangerous-chlorine-dioxide-products-claim>

• FDA, Food and Drug Administration (2000). *Kaletra (Lopinavir/Ritonavir) Capsules & Oral Solution. Drug Approvals and Databases*. Recuperado de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-226_Kaletra.cfm

• Flores-Murrieta, F. J. (2020). *El reposicionamiento de fármacos, una estrategia para el tratamiento de COVID-19*. 5ª Sesión Virtual «Desarrollo Clínico en relación a COVID-19. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia». Recuperado de <https://www.facebook.com/pg/farmacovigilanciamex/videos/>

• Gilead Sciences, Inc. (2020). *Development of remdesivir*. Recuperado de https://www.gilead.com/-/media/gilead-corporate/files/pdfs/covid-19/gilead_rdv-development-fact-sheet-2020.pdf

• Hernández, V. (2020a). *Evaluación regulatoria del equipo de protección personal: cubrebocas, guantes y mascarillas*. 2ª Sesión Virtual «Mitos y realidades del uso de equipo de protección para COVID-19: cubrebocas, guantes y mascarillas». Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Recuperado de <https://www.facebook.com/farmacovigilanciamex/videos/287252568937552/UzpfSTeyNTA0MTU4NDc6MTAyMjE1Mjc2NTY1MjEzNjU/>

• Hernández, M. R. (2020b). *Impacto de las importaciones de materia prima y medicamento provenientes de países con COVID 19*. Webinar en plataforma Zoom, Asociación Farmacéutica Mexicana A. C.

• Interpol. (2020). *Preventing crime and protecting police: INTERPOL's COVID-19 global threat assessment*. Recuperado de <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2020/Preventing-crime-and-protecting-police-INTERPOL-s-COVID-19-global-threat-assessment>

• INVIMA. (2020). *Alertas sanitarias medicamentos y productos biológicos*. Recuperado de <https://app.invima.gov.co/alertas/medicamentos-productos-biologicos>

• Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F. y Patel, A. N. (2020). *Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis*. *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6

• Mithani, Z. (2012). *Informed Consent for Off-Label Use of Prescription Medications*. *Virtual Mentor*, 14(7), 576-581. doi: 10.1001/virtualmentor.2012.14.7.oped1-1207.

• Moderna, Inc. (2020). *Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate*. Recuperado de <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>

REFERENCIAS

• ACFV, Asociación Colombiana de Farmacovigilancia (2020). *Guía para el desarrollo de la farmacovigilancia en el contexto de SARS-CoV-2 (COVID-19)*. Recuperado de <http://web.cnqfcolombia.org/wp-content/uploads/2020/05/Guia-para-el-desarrollo-de-la-Farmacovigilancia-en-el-contexto-de-SARS-Co-V2.pdf>

• Argüelles-Tello, F. (2020). *Investigación clínica, perspectiva ante la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19)*. 5ª Sesión Virtual «Desarrollo Clínico en relación con el COVID-19». Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Recuperado de <https://www.facebook.com/pg/farmacovigilanciamex/videos/>

• BioWorld. (2020). *Biopharma products in development for COVID-19*. Clarivate Analytics. Recuperado de <https://www.bioworld.com/covid19products>

• Borba, M. G. S., Val, F. F. A., Sampaio, V. S., et al. (2020). *Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial*. *JAMA Network Open*, 3(4), e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

• BRN, WHO Blood Regulators Network (2017). *Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus*. Recuperado de https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1

• CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2015). *History of vaccine safety*. U. S. Department of Health & Human Services. Recuperado de <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuring-safety/history/index.html>

• Chorin, E., Dai, M., Shulman, E., et al. (2020). *The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin*. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-020-0888-2

• ClinicalTrials.gov (2020a). *Search results for COVID*. U.S. National Library of Medicine. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

• ClinicalTrials.gov (2020b). *Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)*. U. S. National Library of Medicine. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>

• COFEPRIS (2020a). *Comunicado relativo a pruebas serológicas para SARS CoV2, COVID-19*. Recuperado de <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/comunicado-relativo-a-pruebas-serologicas-para-sars-cov2-covid-19?state=published>

• COFEPRIS (2020b). *Lineamiento técnico para protocolos de investigación relacionados al uso terapéutico de plasma*. Recuperado de <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/lineamiento-tecnico-para-protocolos-de-investigacion-relacionados-al-uso-terapeutico-de-plasma>

• DOF, Diario Oficial de la Federación (2012a). *Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos*.

• DOF, Diario Oficial de la Federación (2012b). *Norma Oficial Mexicana NOM-240-SSA1-2012, Instalación y operación de la tecnovigilancia*.

• DOF, Diario Oficial de la Federación (2017). *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*.

Finalmente, los estragos psicológicos de la pandemia se están manifestando en muchas personas como insomnio, ataques de ansiedad, ideas suicidas y depresión, entre otros (SEP, 2020). Para mitigar estos síntomas piden que se les prescriban medicamentos o se automedican con téis, suplementos o productos milagro. Éstos podrían causar RAM o presentar interacciones peligrosas con enfermedades y tratamientos que ya tiene el paciente.

Sin duda, la automedicación o el abandono desinformado de los tratamientos implican muchos riesgos durante una emergencia sanitaria, mismos que deben monitorearse y en caso de que ocasionen una RAM, documentarse a través de los sistemas de farmacovigilancia para generar acciones preventivas.

En esta pandemia en la que la ciencia está en boca de todos, es importante que la población también esté consciente de todos los riesgos implícitos en el uso de medicamentos, vacunas, dispositivos médicos y otros productos farmacéuticos. Con ayuda de tanta información de fuentes confiables disponible en estos momentos, así como de las herramientas de gestión de riesgos abordadas en este artículo, el conocimiento y vigilancia de la seguridad de los insumos sanitarios que consumimos es tarea de todos.



Lucila Isabel Castro Pastrana

Doctora en Bioquímica Farmacéutica por la Universidad de Tübingen, Alemania. Fue profesora visitante en la Universidad de British Columbia en temas de farmacovigilancia y farmacogenómica. Es autora y compiladora de cuatro libros sobre farmacovigilancia. Se encuentra certificada por trayectoria profesional en el perfil Farmacia por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Es profesora de tiempo completo de la UDLAP. lucila.castro@udlap.mx

LA INFODEMIA HA PROPAGADO TODO TIPO DE RECOMENDACIONES PARA PREVENIR O CURAR LA COVID-19, UNO DE LOS CASOS MÁS RIESGOSOS HA SIDO EL DE LAS SOLUCIONES DESINFECTANTES PARA INYECTARSE O INGERIRSE.