

## Notas Informativas de Seguridad.

---

En esta sección te queremos entregar, de manera resumida, la información de seguridad de medicamentos que hemos dado a conocer en el último tiempo:

*Nota publicada el 22/07/2015*

### **LOS MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS DE LA FAMILIA DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2), PODRÍAN PROVOCAR CETOACIDOSIS DIABÉTICA, UNA COMPLICACIÓN GRAVE.**

Los Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son un grupo de medicamentos utilizados para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que se usan solos o asociados a metformina, y comprenden los principios activos canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina.

En junio de 2015, las agencias de medicamentos FDA y EMA, publicaron notas informativas dando cuenta de casos de cetoacidosis diabética asociados a estos medicamentos. Este cuadro se produce cuando el cuerpo es incapaz de utilizar la glucosa en la sangre debido a que los niveles de insulina son demasiado bajos. En esta situación, se descompone grasa como fuente alternativa de energía, lo que provoca una acumulación de exceso de cetonas como un subproducto metabólico.

El ISP ha estimado oportuno realizar las siguientes recomendaciones:

A los médicos:

- Realizar la determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con algún inhibidor del SGLT2 que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glicemia no sugieran el diagnóstico.
- Interrumpir su administración si se confirma la acidosis y tomar las medidas apropiadas para corregirla, controlando la glicemia.
- Informar a los pacientes de este riesgo potencial y de su sintomatología, indicándoles que acudan al médico en el caso de que estos síntomas se presenten.
- Se les recuerda que estos medicamentos se encuentran indicados exclusivamente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

A los pacientes:

- Si están en tratamiento con alguno de estos medicamentos, no deben dejar de tomarlo sin consultar previamente con su médico, ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.
- En el caso de aparición de síntomas que pudieran hacerles pensar que están sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva).

va, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia) deberán ponerse en contacto inmediatamente con un médico.

- Deben consultar con su médico cualquier duda sobre su tratamiento.

*Nota publicada el 21/07/2015*

### **LA FALTA DE EFICACIA PUEDE TENER SU ORIGEN EN SITUACIONES PROPIAS DEL PACIENTE, DEL MEDICAMENTO O DE LOS PROCESOS DE ADMINISTRACIÓN: EL CASO DE LA NORADRENALINA**

La eficacia de un medicamento consiste en su aptitud para producir los efectos terapéuticos propuestos y se determina en base a métodos científicos y estudios clínicos realizados en seres humanos. Sin embargo, la variabilidad entre pacientes y las condiciones reales en las que se utiliza el medicamento, hacen que su respuesta pueda ser menor a lo previsto o incluso inexistente. Así, surge el concepto de efectividad, definida como la aptitud del medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos en las condiciones habituales de uso.

La eficacia de un medicamento puede presentar variabilidad por causas conductuales o biológicas. Dentro de las conductuales están aquellas relacionadas a la prescripción o manipulación, como, por ejemplo, una prescripción inapropiada o un error de medicación; y las relacionadas a la adherencia al tratamiento, como, por ejemplo, la baja adherencia al tratamiento o una sobredosis accidental.

Por otra parte, dentro de las fuentes de variabilidad biológica se encuentran las genómicas, en las que las características genéticas propias de cada paciente afectan los efectos del medicamento, y las de otro tipo, en las que características no congénitas del paciente, como, por ejemplo, las comorbilidades, afectan la farmacocinética y farmacodinamia de un medicamento.

El año 2012 se llevó a cabo un trabajo colabora-

tivo entre la Organización Panamericana de la Salud y el ISP, en el cual se elaboró un formulario de notificación especializado para casos de fallo terapéutico, enfocado en recopilar antecedentes no requeridos por los formularios existentes para la notificación de sospechas de RAM y que permiten evaluar posibles causas de falta de eficacia. Si bien dicho formulario no ha sido puesto en operaciones, se entrega en esta nota un checklist como herramienta de apoyo para identificar antecedentes relevantes frente a una sospecha de falta de eficacia.

*Nota publicada el 17/11/2015*

### **ADVIERTE CONFUSIÓN ENTRE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE NOMBRE SIMILAR, EL CASO DE BRINTELLIX (VORTIOXETINA) Y BRILINTA (TICAGRELOR).**

En julio de 2015, la FDA emitió una nota informativa advirtiendo a pacientes y profesionales de la salud que se habían recibido reportes de confusión entre el antidepresivo Brintellix® (vortioxetina) y el antiagregante plaquetario Brilinta® (ticagrelor), lo que había originado errores en la prescripción o en la dispensación de estos medicamentos.

Ambas denominaciones comerciales están registradas en Chile, por lo cual se debe considerar que la posibilidad de confusión entre ambos medicamentos, existe.

En base a estos antecedentes, y debido a que la confusión entre nombres de medicamentos es una de las causas más comunes de error de medicación, el Instituto de Salud Pública destaca las estrategias sugeridas por la OMS para potenciar la seguridad del uso de medicamentos, las que se pueden consultar en el link <http://www.jointcommissioninternational.org/assets/3/7/PatientSolutionsSpanish.pdf>, enfatizando a los profesionales prescriptores que incluyan tanto la designación común como la marca del medicamento en las recetas y a los pacientes que verifiquen que el medicamento que reciben es el que se les ha prescrito.

Nota publicada el 19/10/2015

## **EL USO DE FINGOLIMOD HA SIDO ASOCIADO A LA APARICIÓN DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA.**

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es causada por la reactivación, en personas inmunocomprometidas, de un virus común del sistema nervioso central, el poliovirus JC. Este virus lo portan la mayoría de las personas, pero suele ser inocuo. Esta reactivación puede ocurrir, raramente, en personas sometidas a terapia crónica con corticosteroides o agentes inmunodepresores, o en pacientes que han recibido trasplantes de órganos y personas con algún tipo de cáncer. Los síntomas más prominentes son torpeza de extremidades, debilidad progresiva y trastornos visuales, de orientación, del habla y, en ocasiones, de la personalidad. El avance de los déficits conduce a una discapacidad potencialmente mortal y a la muerte en el curso de semanas a meses.

El año 2013, la FDA informó el primer caso de esta enfermedad tras la administración de Gilenya® (fingolimod), pero en terapia concomitante con corticoides. En Abril de 2015, la FDA emitió nuevamente un comunicado, informando de dos nuevos casos, esta vez concluyentes, de asociación entre PML y fingolimod.

Con la evidencia disponible hasta el momento, parece razonable considerar que el riesgo de que se presente un cuadro de LMP en pacientes que usan fingolimod, aún en ausencia del antecedente de uso de terapias inmunosupresoras, es real, aunque remota. Por ello, resulta conveniente que los profesionales de la salud estén atentos a la aparición de la sintomatología y ante el primer signo o síntoma sugestivo de LMP, detengan la administración de fingolimod y lleven a cabo una evaluación diagnóstica adecuada, con un posterior tratamiento manejado por especialistas.

Nota publicada el 20/10/2015

## **SE HA RELACIONADO A LOS HIPOGLICEMIANTES DE LA FAMILIA DE LOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DPP-4) CON DOLOR ARTICULAR SEVERO Y PERSISTENTE**

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) son un grupo de medicamentos hipoglicemiantes, cuyos exponentes disponibles en Chile incluyen linaagliptina, saxagliptina y sitagliptina.

En agosto de 2015, la FDA publicó un comunicado advirtiendo que los medicamentos pertenecientes a esta familia farmacológica podrían causar un severo dolor articular. A raíz de este hallazgo, dicha agencia decidió incluir en la sección advertencias/precauciones de los folletos de los productos farmacéuticos que contienen un inhibidor de DPP-4, una advertencia que señala que se ha reportado artralgia severa e incapacitante en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4, y que se debe considerar al medicamento como una posible causa para el dolor articular severo y discontinuar la droga si se estima apropiado.

El dolor articular parece ser una complicación poco frecuente de la terapia hipoglicemiante con inhibidores de la DPP-4; no obstante, y a pesar de no haberse registrado casos en Chile, dado que estos medicamentos son de uso crónico, es importante considerar al medicamento como una posible causa ante cualquier molestia articular inexplicable durante el tratamiento con este tipo de fármaco solo o asociado, y que es recomendable en tal caso suspender la terapia, observar la evolución y, de resolverse el cuadro, definir en lo sucesivo una estrategia terapéutica que prescinda del uso de estos medicamentos.

Nota publicada el 22/12/2015

## **TODO PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO DEBE CONTAR CON REGISTRO SANITARIO**

La calidad de un medicamento se entiende como la aptitud que éste ha demostrado para el uso para el cual está destinado, la que está determinada por su eficacia, seguridad y estabilidad, conforme a características resguardadas por su respectivo registro sanitario.

De lo anterior se desprende que los productos farmacéuticos que no cuentan con un registro sanitario, no pueden garantizar su calidad ni, por ende, su eficacia o seguridad, por lo tanto, no son aptos para el consumo en seres humanos.

El ISP informa a la población que una medida de precaución que se debe adoptar, es la de verificar, en todo producto destinado al consumo humano con fines terapéuticos, la presencia del respectivo registro sanitario otorgado por el ISP en el envase del producto, registro que puede verificar en el sitio Web del ISP en el enlace <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>. Solo se excluyen de esta condición los productos magistrales, es decir, aquellas formulaciones especialmente prescritas para ser elaboradas para un paciente particular en un establecimiento autorizado.

El ISP hace un llamado a los profesionales de la salud a estar atentos a posibles reacciones adversas que pudieran experimentar pacientes que han hecho uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario y a realizar las correspondientes notificaciones y denuncias a este Instituto. Así mismo, llama a la población a denunciar a este mismo Instituto situaciones que involucren la circulación o comercialización de productos con apariencia de medicamentos que no presenten un número de registro sanitario otorgado por el ISP en el envase.

Nota publicada el 11/01/2016

## **LOS ERRORES DE MEDICACIÓN CON METOTREXATO, DEBIDO A SU ESQUEMA POSOLÓGICO SEMANAL, PUEDEN OCASIONAR GRAVES CONSECUENCIAS EN EL PACIENTE.**

Metotrexato es un medicamento indicado tanto en el tratamiento de enfermedades neoplásicas (diversos tipos de cáncer) como en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis severa. Las dosis utilizadas en artritis y psoriasis son bajas, oscilando entre 2,5 mg y 50 mg por semana, administradas en una, dos o tres tomas, generalmente por vía oral.

De acuerdo a la literatura, este patrón de dosificación semanal ha dado lugar a muchos errores, los cuales se han producido en todos los procesos de la cadena de utilización del medicamento y han conducido a que los pacientes recibieran dosis superiores a las necesarias o de forma ininterrumpida, en ocasiones con consecuencias muy graves. El efecto adverso más grave que podría producirse es la mielosupresión, expresada con mayor frecuencia como leucopenia y también como anemia y trombocitopenia, la que se asocia a la acumulación del fármaco ocasionada por la administración continuada del mismo, que impide la recuperación celular. El riesgo de toxicidad es mayor en pacientes de edad avanzada, al presentar un aclaramiento renal disminuido.

Entre las recomendaciones que se han entregado para prevenir errores de medicación con metotrexato, se destacan las siguientes:

- Los prescriptores deben incluir en las recetas y hojas de tratamiento la indicación para la que se prescribe el metotrexato.
- Incluir alertas en los programas informáticos de dispensación que avisen de la importancia de confirmar la dosis y frecuencia de administración de este medicamento según los protocolos de cada indicación.
- Todos los profesionales sanitarios deben estar

en conocimiento de los problemas graves asociados a una sobredosificación por metotrexato.

- Incluir este medicamento en las listas de medicamentos de alto riesgo y difundirlas entre el personal sanitario del centro.
- Prestar especial atención a los tratamientos de pacientes en los que pueda verse favorecida la aparición de efectos adversos, sobre todo ancianos y pacientes con función renal alterada.
- Para evitar errores de administración en los pacientes ambulatorios, es importante asegurarse de que el paciente conoce correctamente su tratamiento, la frecuencia de administración y los peligros de una potencial sobredosificación. Para ello se aconseja informar al paciente y proporcionarle las instrucciones de administración por escrito, especificando los días concretos de la semana en que debe tomar el medicamento. Además, se recalca la importancia de verificar que el paciente efectivamente entiende las instrucciones que se le han entregado.

*Nota publicada el 04/01/2016*

### **LOS PRODUCTOS OFRECIDOS COMO “QUEMADORES DE GRASA” EN ESTABLECIMIENTOS NO AUTORIZADOS PODRÍAN CONTENER INGREDIENTES PELIGROSOS PARA LA SALUD.**

Los productos denominados “quemadores de grasa” están bajo especial atención de la autoridad sanitaria, debido a que tal denominación no corresponde a una acción farmacológica reconocida o que preste una utilidad terapéutica concreta.

Algunas de las sustancias utilizadas en la formulación de estos productos pueden ser particularmente peligrosas. Recientemente ha vuelto a ponerse en evidencia el mal uso que se le da a un producto de uso industrial, el 2,4-dinitrofenol, al utilizarlo como componente de algunos de estos “quemadores de grasas”. Este compuesto, también

conocido como DNP, es catalogado por la FDA como un producto peligroso y no apto para el consumo humano, desde 1938.

Una publicación científica del año 2011, da cuenta de más de 60 muertes documentadas en literatura a consecuencia de este compuesto y a mediados de este año INTERPOL emitió una alerta mundial para los productos que contienen 2,4 dinitrofenol, dado que en países como Francia y el Reino Unido han generado daños severos a la población e incluso la muerte. En forma más reciente, artículos de prensa han dado cuenta de nuevos casos de personas que han fallecido a consecuencia del uso de alguno de estos productos, generalmente en forma excesiva.

Si bien este Instituto no cuenta con datos que demuestren la circulación de productos con 2,4-dinitrofenol en el país, ni de afectados por el consumo de productos que lo contengan, es de interés recalcar, una vez más, lo importante que es utilizar productos que cuenten con registro sanitario y que se comercialicen en establecimientos autorizados. Si usted quiere conocer si un determinado producto cuenta con registro sanitario, el ISP ha dispuesto en su sitio web un sistema de consulta al cual puede acceder a través del siguiente enlace: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>.

El ISP nuevamente hace un llamado a la población a no adquirir productos que prometen efectos terapéuticos a través de internet, ni a creer en “soluciones milagrosas” para alcanzar estados nutricionales que sólo se pueden alcanzar mediante actividad física y nutrición adecuadas, en lo posible supervisadas por profesionales competentes y reitera su llamado a los profesionales de la salud a estar atentos a posibles reacciones adversas que pudieran experimentar pacientes que han hecho uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario y a realizar las correspondientes notificaciones y denuncias a este Instituto.

La información de las notas informativas de Farmacovigilancia publicadas por el ISP, se encuentra detallada en la página web del Instituto [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl).

Para acceder a ella, presione (+ ver más) en "Farmacovigilancia" en la página principal del sitio web. Para buscar una nota informativa específica, puedes utilizar también el buscador de contenidos escribiendo la palabra clave.

Facilitamos tu búsqueda **DESTACANDO** la palabra clave de cada nota informativa citada en el presente boletín. También puedes hacer click sobre ella para acceder a la nota original.

## Resoluciones

A continuación, te entregamos un listado de las Resoluciones que se han emitido por parte del Instituto de Salud Pública en relación a la seguridad de los medicamentos. Puedes revisarlas en el link que se señala para cada una:

### AÑO 2015:

**Res. 309/2015:** Modifica los rótulos y folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen colistimetato sódico <http://www.ispch.cl/resolucion/309-0>

**Res. 641/2015:** Modifica indicaciones y folletos de información de productos farmacéuticos que contienen *Saccharomyces boulardii* <http://www.ispch.cl/resolucion/641>

**Res. 1171/2015:** Modifica folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen Ustekinumab <http://www.ispch.cl/resolucion/1171>

**Res. 1250/2015:** Actualiza folletos al profesional y paciente de los productos farmacéuticos que contienen testosterona <http://www.ispch.cl/resolucion/1250>

**Res. 1980/2015:** Actualiza folletos al profesional y paciente de los productos farmacéuticos con Bromocriptina <http://www.ispch.cl/resolucion/1980>

**Res. 2008/2015:** Actualiza folletos de Información al profesional y paciente de los productos farmacéuticos con Ziprasidona <http://www.ispch.cl/resolucion/2008-0>

**Res. 4139/2015:** Modifica folletos de información al profesional y al paciente de registro sanitarios que contienen canagliflozina Disponible en: <http://www.ispch.cl/resolucion/4139>

**Res. 4355/2015:** Modifica la Resolución Exenta N°2.301 del 6 de septiembre de 2012, que modifica los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen doxiciclina <http://www.ispch.cl/resolucion/4355>

**Res. 4654/2015:** Modifica las indicaciones de los productos farmacéuticos que contienen risperidona e incorpora advertencias en los folletos de información al profesional y paciente <http://www.ispch.cl/resolucion/4654>

### AÑO 2016:

**Res. 48/2016:** Instruye el envío de informes periódicos de seguridad y plan de manejo de riesgos para los productos farmacéuticos que contienen el principio activo clozapina <http://www.ispch.cl/resolucion/48-0>



## Alertas internacionales

En esta sección, el Subdepartamento Farmacovigilancia hace mención a comunicados emanados de otras agencias internacionales, que por razones de prioridad, oportunidad o pertinencia, no han dado lugar a un proceso de emisión de una nota informativa o una medida regulatoria a nivel local, no obstante se hace mención de ellos para fines de información de la comunidad farmacovigilante.

### **RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO. RECOMENDACIONES PARA SU USO.**

*Artículo publicado en el Boletín de Información sobre Medicamentos N°01 de las tres redes (Red CIMLAC, Red CFT y Red de puntos focales en FV) de Septiembre de 2015*

<http://web2.redcimlac.org/images/files/boletin%20redes%2028.09.2015.pdf>

En abril de 2015 la EMA y el resto de agencias nacionales europeas informaron que el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) finalizó una revisión acerca del riesgo cardiovascular (CV) asociado a la administración por vía sistémica de ibuprofeno, concluyendo que las dosis altas de ibuprofeno (iguales o mayores a 2 400 mg día) se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial, equiparable al de los inhibidores de la COX-2 a dosis estándar. Las dosis de ibuprofeno de hasta 1 200 mg día, que son las generalmente utilizadas como analgésico/antiinflamatorio ocasional o antipirético, no presentarían este riesgo. Estas conclusiones son aplicables también a dexibuprofeno, con la salvedad de que para éste la dosis umbral de riesgo CV sería la mitad que para ibuprofeno, es decir, 1 200 mg día.

Además, se determinó que existe una potencial interacción entre ibuprofeno/dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico (AAS) cuando este último se administra a dosis bajas en prevención cardiovascular,

aunque los datos epidemiológicos disponibles hasta la fecha no sugieren que tal interacción sea clínicamente significativa.

Para minimizar el riesgo cardiovascular, debe evitarse las dosis altas de ibuprofeno y de dexibuprofeno (2 400 mg y 1 200 mg día o más, respectivamente) en pacientes que presenten condiciones subyacentes como insuficiencia cardíaca, enfermedades del corazón y problemas circulatorios, o en aquellos que han tenido anteriormente un ataque al corazón o un derrame cerebral.

Además, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los factores de riesgo CV de un paciente antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, particularmente si se requiere dosis altas. Los factores de riesgo incluyen: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes y colesterol alto.

