



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

“Perfil de Reacciones Adversas Medicamentos (RAM) asociadas a Hipoglucemiantes (HG) durante el período 2012-2015, en Chile.”

*Dra. Arelys Rodríguez
Q.F David Mena Roa*

INTRODUCCIÓN:

Los hipoglucemiantes (HG) son un grupo de medicamentos de gran importancia clínica, utilizados para el control de la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad crónica muy frecuente en el mundo, y específicamente en Chile. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2014 se informó que la prevalencia de la enfermedad en Chile es de un 11.4% lo que está por encima del promedio mundial que es de un 9% en personas mayores de 18 años¹, constituyendo la prevalencia más alta de Sudamérica según datos de la federación internacional de diabetes (IDF, según sus siglas en inglés)².

La IDF el 2015 actualizó sus datos y concluyó que Chile no solo aumentó la cifra de diabéticos, sino que acortó la distancia que existía con México y que está sobre el promedio mundial². En el 2003 la prevalencia de la enfermedad para mayores de 14 años era de 4,3% pero en 2010 la cifra subió a 9,4%⁴ el doble de la anterior medición, esto nos da una idea de la rapidez con que aumenta en nuestra población, siendo los factores de riesgo más importantes la obesidad y el sedentarismo. Otra particularidad es que antes era más frecuente en mayores de 60 años, sin embargo en estos momentos es más frecuente que aparezcan entre los 30 y 40 años de

edad lo que complica el pronóstico, debido a que los pacientes viven más años, y por lo tanto son propensos a tener mayor cantidad de complicaciones asociadas a la enfermedad, esto se agrava más si tenemos en cuenta que solo el 50% de los enfermos se encuentran diagnosticados. Además el riesgo de muerte es mayor en diabéticos que en personas que no padecen la enfermedad, y se duplica en relación a la muerte por complicaciones cardiovasculares. En Chile se consume el 10,2% del presupuesto de salud en los pacientes diabéticos³, todo esto hace que adquiera particular importancia el uso correcto de los hipoglucemiantes, medicamentos de gran impacto en el adecuado control metabólico y prevención de las complicaciones de la DM2.

La DM2, se define por la hiperglicemia crónica, condición que provoca daño a nivel microangiopático entre éstos retinopatías, nefropatías y neuropatías y macrovasculares como la enfermedad isquémica del corazón, ataque cerebral y enfermedad vascular periférica, todas estas condiciones que aportan morbi- mortalidad. Así mismo está asociada a una reducción en la expectativa de vida, disminución en la calidad de vida y aumento en los costos de salud por conceptos de consultas médicas hospitalización y cirugías⁴.

El diagnóstico de la DM2 se realiza en cualquiera de las siguientes situaciones⁴:

- Síntomas clásicos de diabetes (polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso) y una glicemia, en cualquier momento del día, mayor o igual a 200 mg/dl, sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.
- Glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl. Debe confirmarse con una segunda glicemia ≥ 126 mg/en un día diferente.
- Glicemia mayor o igual a 200 mg/dl dos horas después de una carga de 75mg de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Tratamiento de la DM2:

La terapéutica global de la DM tiene como objetivo evitar la aparición de sus complicaciones o, si estas aparecen, reducir su gravedad. Las complicaciones de la DM se aprecian, fundamentalmente, en tres tejidos que son permeables a la glucosa: la retina, el riñón y los nervios periféricos, existiendo una asociación específica entre enfermedad microvascular y neuropatía con la diabetes, y la relación de ambas complicaciones con la duración de la DM.

En el tratamiento es fundamental la educación al paciente para lograr un reconocimiento de la enfermedad y con esto lograr cambios en el estilo de vida que faciliten el cumplimiento de una disciplina alimentaria y de ejercicio físico, así como de correctas medidas higiénico sanitarias como el cortado de uñas, con el objetivo de evitar o disminuir el deterioro y las complicaciones más frecuentes, además de optimizar la función de las células beta remanentes⁴⁻⁷.

El tratamiento medicamentoso con HG, actúa sobre las causas subyacentes de la DM2, la insulino resistencia y la disfunción de las células B del páncreas, su uso puede ser sostenido en monoterapia y/o en combinación con otros hipoglucemiantes requiriendo que para la indicación el

médico considere factores como los niveles de hiperglucemia, el riesgo de hipoglucemias, los efectos adversos, las enfermedades concomitantes, la adherencia del paciente y los costos. De esta manera se logra una reducción de las complicaciones micro y macro vasculares, aminorando o revertiendo la progresión de la enfermedad y garantizar una mejor calidad de vida⁴.

Los medicamentos utilizados en el control de la glucemia, excluyendo a insulinas, son de administración oral y parenteral. Los medicamentos orales se clasifican en siete grupos de fármacos: biguanidas, sulfonilureas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, incretinomiméticos y gliptinas⁴, mientras que los medicamentos de administración parenteral son análogos del GPL1 (glucagon-like peptide-1) y agonistas selectivos del receptor del GLP-1.

Revisión de sospechas de RAM asociadas a medicamentos HG8:

El tratamiento farmacológico para la DM2 no se encuentra exento de riesgos y pueden ocurrir reacciones adversas a medicamentos (RAM) de distinta seriedad. En este artículo, se describirá el perfil de RAM asociadas a medicamentos HG, excluyendo las insulinas, procedentes de la notificación espontánea.

En el periodo 2012-2015 en el Centro Nacional de Farmacovigilancia se recibieron 610 notificaciones de sospechas de RAM asociadas a HG de las cuales el 69% corresponden al sexo femenino, el 30% masculino y un 1% no se identifica el sexo del paciente en el reporte (Fig. 1). Los principales medicamentos notificados corresponden a metformina con 273 casos que representan el 45 % de las notificaciones, seguido de Glibenclamida con 111 casos (19%) de las notificaciones (Fig. 2).

Figura 1.

Distribución por sexo en notificaciones de medicamentos HG comunicadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre los años 2012 y 2015.

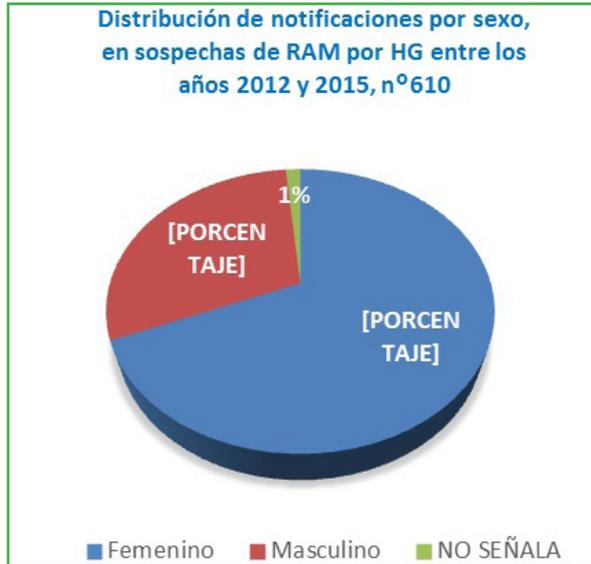
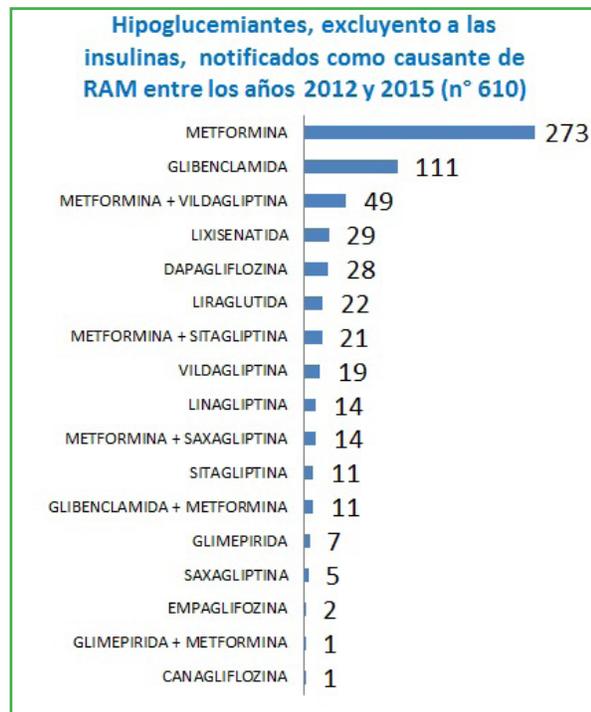


Figura 2.

Distribución de medicamentos HG, notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre los años 2012 y 2015.



Las principales reacciones adversas notificadas en este grupo de medicamentos, corresponden a diarrea con 137 (22%), seguido de la hipoglucemia con 109 casos (18%) (Tabla 1).

Tabla 1:

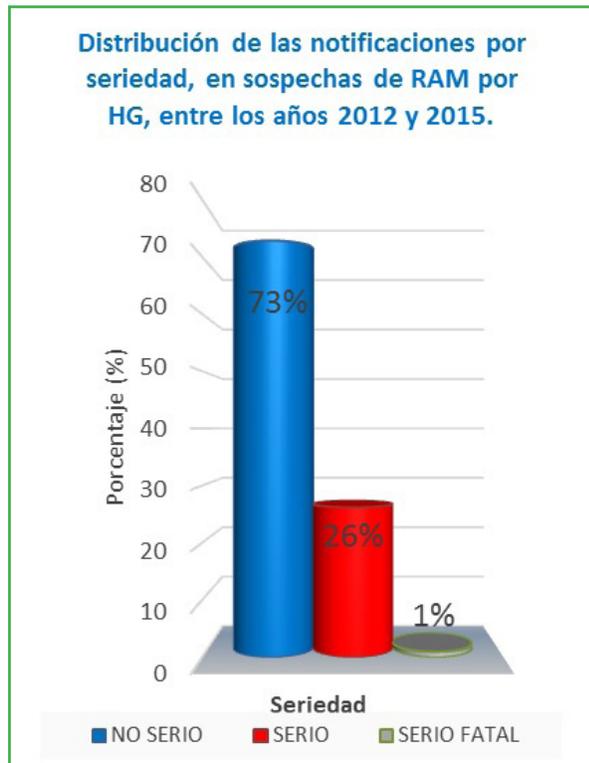
Las 10 principales RAM notificadas para HG, entre los años 2012 y 2015 (n° 610).

RAM (Clasificación WHOART)	Cantidad
DIARREA	137
HIPOGLUCEMIA	109
ABDOMEN, DOLOR	87
NAUSEAS	63
VOMITOS	53
MAREO	37
HIPERGLUCEMIA	18
CEFALEA	17
PRURITO	14
ESTOMAGO, MALESTAR	12
OTRAS	506

En cuanto a la seriedad de los casos reportados, el 26% (166 casos) fue catalogado como serio, principalmente por dos causas: prolongar la hospitalización y poner en peligro la vida de los pacientes (Fig. 3).

Figura 3.

Distribución de notificaciones por seriedad de los casos notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia, entre los años 2012 y 2015.



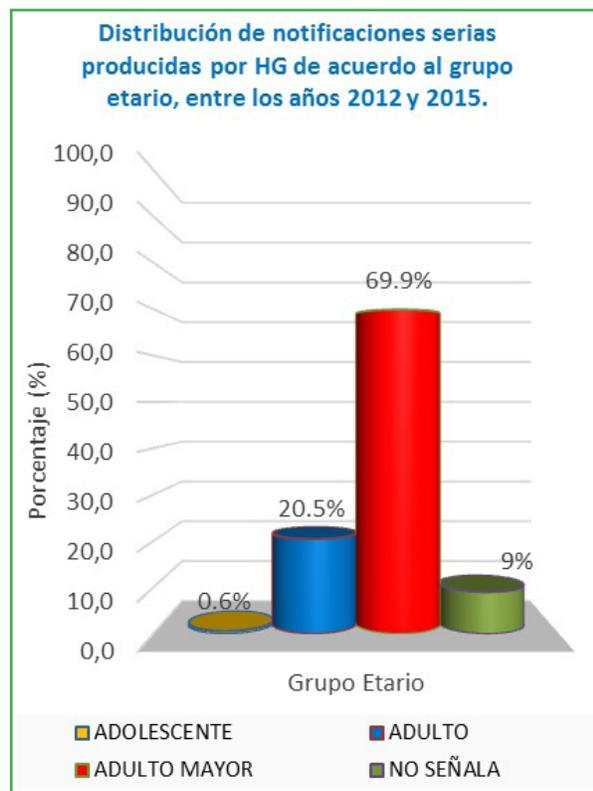
Entre los casos serios 6 de ellos han sido fatales (1%), de los cuales 4 fueron evaluados como inclasificables, pues no se pudo establecer relación con el medicamento; 1 caso evaluado como improbable, es decir, no tiene relación con el medicamento, sino que la patología de base explica la causa de la muerte, mientras que el último de ellos fue evaluado como posible, es decir, que existen otros factores además del medicamento que pueden explicar la causa de muerte.

En cuanto a la distribución de casos serios por sexo, el 57.8% de los casos ocurrió en pacientes de sexo femenino, el 41,0% en pacientes masculinos y en un 1.2% de los casos el sexo del paciente no fue reportado.

En los casos serios, el adulto mayor (65 y más años) fue el grupo mayoritariamente afectado con 69,9% de los casos, seguido por el grupo de pacientes adultos. También se describe un caso de sobredosis intencionada (0.6%) en un adolescente. (Fig. 4)

Figura 4.

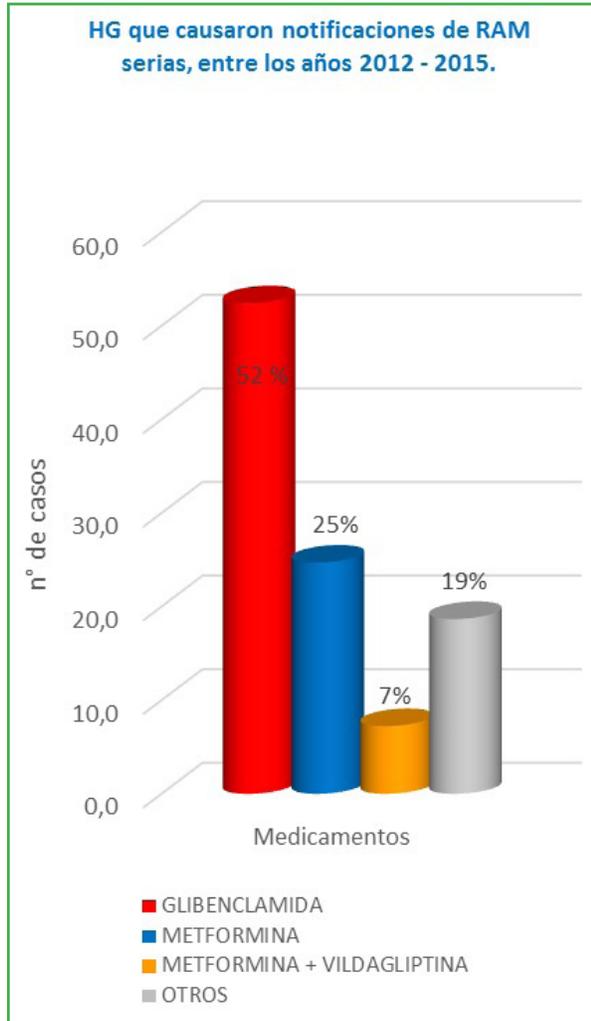
Distribución de notificaciones serias producidas por HG de acuerdo al grupo etario, entre los años 2012 y 2015.



Las RAM más frecuentes fueron la hipoglucemia, acidosis láctica, diarreas y náuseas (en 56.6 %, 6,6%, 6.0% y 6.0% de los casos respectivamente) y los medicamentos involucrados con mayor frecuencia fueron la glibenclamida y metformina lo que abarca un 52%, y 25% de los casos respectivamente. (Figura 5).

Figura 5.

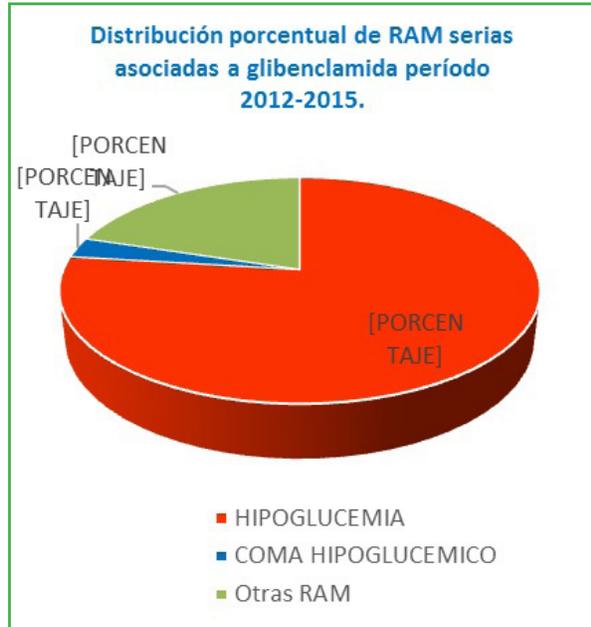
Hipoglucemiantes que causaron notificaciones de RAM serias, entre los años 2012 y 2015.



En el caso de la glibenclamida, HG oral más notificado en los casos serios (87), la principal RAM reportada es la hipoglucemia, seguida del coma hipoglucémico, que en suma representan el 80% de los casos. (Fig. 6).

Figura 6.

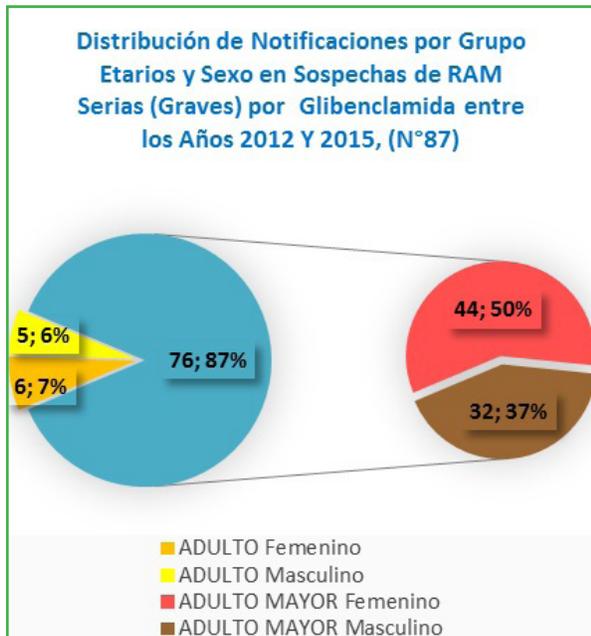
Distribución porcentual de RAM serias asociadas a glibenclamida, notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre los años 2012 y 2015.



En relación al grupo etario afectado por las RAM provocadas por este medicamento, 76 casos (87%) ocurrieron en pacientes adultos mayores y en cuanto a la distribución por sexos, el femenino muestra una mayor afectación (57%) con 6 casos en adultos y 44 casos en adultos mayores (Fig. 7)

Figura 7.

Distribución de notificaciones por grupos etarios y sexos en sospechas de RAM serias con RAM causada por glibenclamida, notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre los años 2012 y 2015.



En el caso de la metformina, el segundo HG oral más notificado en los casos serios (41), la acidosis láctica, presente en 11 casos (27%) es la RAM más frecuentemente reportada, seguida de hipoglucemia en 10 casos (24%), además se han reportado diarrea 7 casos (17%), y náuseas en 5 casos (Tabla 2). También se han notificado 5 casos de sobredosis intencionada (todas pacientes femeninas, 4 de ellas adultas y una adolescente).

Tabla 2:

Muestra las cinco RAM serias más frecuentes para metformina, entre los años 2012 y 2015 (n° 41).

RAM (Clasificación WHOART)	Cantidad de casos
ACIDOSIS LÁCTICA	11
HIPOGLUCEMIA	10

DIARREA	7
NAUSEAS	5
SOBREDOSIS INTENCIONADA	5
OTRAS	39

Los adultos mayores son los mayoritariamente afectados por las RAM serias a metformina con un 56%, seguido de los pacientes adultos con un 39% de los casos (Fig. 8). En cuanto a la distribución por sexos, las mujeres muestran una mayor afectación con un 63% de los casos (Fig. 9)

Figura 8.

Distribución de notificaciones por grupos etarios sospechas de RAM serias con RAM causada por metformina, notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre los años 2012 y 2015.

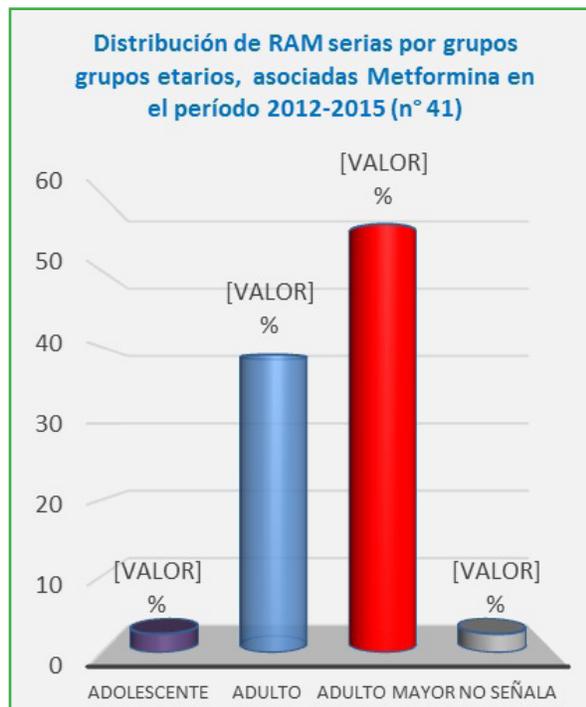
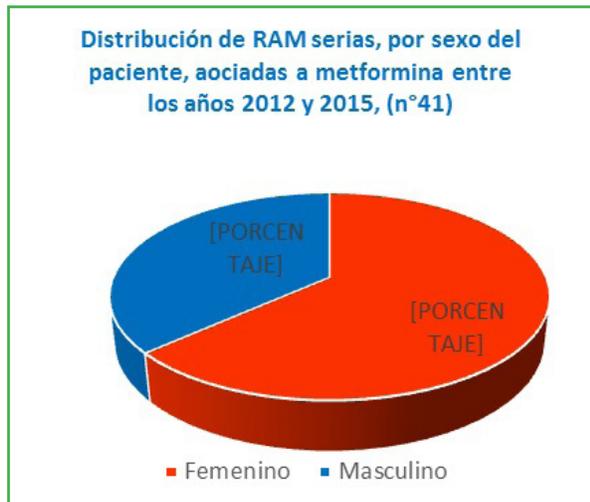


Figura 9.

Distribución de RAM serias, por sexo del paciente, asociadas a metformina, notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre los años 2012 y 2015.



Conclusión:

La revisión de las RAM notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia en el periodo 2012-2015, muestran que el grupo etario mayoritariamente afectado con RAM serias, son los adultos mayores y con una mayor tendencia en el sexo femenino.

Los adultos mayores tienen una mayor predisposición a las hipoglucemias y sus graves consecuencias, situación que puede ser atribuida a diferentes situaciones tales como: el ejercicio físico, el ayuno, sobredosis por entendimiento equivocado de las instrucciones entregadas por el equipo médico, administración errónea por parte del paciente, interacciones, falta de control, falta de adherencia al tratamiento, entre otras.

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero seria (50% de tasa de mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz). En el presente artículo podemos apreciar que es la RAM seria notificada con mayor frecuencia, en el periodo analizado, y ocurrió predominantemente en adultos mayores (7 de 11 casos). La acidosis láctica ocurre principalmente en pacientes diabéticos con un fallo renal o un em-

peoramiento agudo de la función renal. En pacientes de edad avanzada, es frecuente la disminución de la función renal, la que además puede ser asintomática, por ello se debe tener especial cuidado en situaciones que puedan alterar la función del riñón, por ejemplo, deshidratación, inicio de un tratamiento antihipertensor o diurético y al iniciar un tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); además se deben considerar otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia.

Si bien las RAM que se discuten en este artículo, son esperadas y conocidas, es importante recordar al equipo médico que en los adultos mayores, se debe realizar una valoración personalizada, planteando objetivos consensuados con el paciente y/o sus cuidadores, asegurándose que han entendido las indicaciones, con el fin de prevenir y/o minimizar estas RAM, lo que mejora la seguridad y con ello la calidad de vida del paciente.

Referencias:

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes: perfiles de los países 2016 [Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>] (Consultado: 01/09/216).
2. International Diabetes Federation. Diabetes in Chile 2014. [Disponible en: <http://www.idf.org/membership/saca/chile>] (Consultada: 01/09/2016).
3. Sapunar J. Epidemiología de La Diabetes Mellitus en Chile. Revista Médica Clínica Las Condes Volumen 27, Issue 2, March 2016, p.146–151
4. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Guía Clínica Diabetes Mellitus Tipo 2. Disponible <http://www.bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-auge/> (Consultada 01/09/2016).

5. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Reporte de Enfermedades No Transmisibles 2011. Disponible <http://epi.minsal.cl> (Consultada 01/09/2016).
6. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Disponible <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/> (Consultada 01/09/2016).
7. Codoceo, Verner Departamento de Medicina Interna. Unidad de Diabetes. Clínica las Condes. Rev. Med. Clin. Condes - 2009; 20(5) 595 – 602
8. Instituto de Salud Pública de Chile. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (Consultada 20-08-2016).