Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

BOLETÍN DE FARMACOVIGILANCIA

NÚMERO 5 - JUNIO 2015

NOTIFIQUE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS AL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.

Dirección:
Avda. Marathon #1000, Ñuñoa, Santiago.

E-mail:
cenimef@ispch.cl

Fax:
25689669

Teléfono:
25755610-25755469

Ver más en **www.ispch.cl**

GRUPO EDITORIAL
Q.F. Carmen Gloria Lobos
Q.F. Paulina Encina Contreras

SUBDEPARTAMENTO FARMACOVIGILANCIA
Q.F. Juan Roldán Saelzer PhD.
Q.F. Adiela Saldaña Vidal
Q.F. Verónica Vergara Galván
Q.F. Carmen Gloria Lobos Saldías
Q.F. Paulina Encina Contreras
Q.F. Francisca Aldunate González
Q.F. Nahun Vergara Salazar
Q.F. José David Mena Roa.

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN
INGRESE AQUÍ

EN ESTE NÚMERO:

	PAG.
Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia, año 2014	02
Sistema de Notificación en Línea RED-RAM, desarrollo e implementación en la red asistencial	06
RECUERDA: Fármacos antihipertensivos Parte I: Diuréticos e Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y las RAM asociadas	09
TEN PRESENTE: Reacciones dermatológicas graves inducidas por fármacos	15
NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD: Se han establecido en Europa nuevas restricciones para el uso pediátrico de codeína	21
ALERTAS INTERNACIONALES	
La OPS nuevamente advierte sobre productos que representan un riesgo potencial para la salud y que son distribuidos a través de internet	22
La utilidad de Ivabradina en enfermedad coronaria ha sido puesta en duda por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC)	22
La FDA ha informado que Ferumoxytol puede provocar reacciones alérgicas graves, potencialmente mortales	23
La AEMPS ha informado sobre casos de falta de eficacia clínica debida a errores durante el proceso de reconstitución y administración del medicamento leuprorelina (Eligard®)	24
Zopiclona también provoca efectos residuales al día siguiente	24
Testosterona y aumento de riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares	25
Farmacovigilancia y Farmacia comunitaria	26
CASOS CLÍNICOS:	
Caso Clínico 1	27
Caso Clínico 2	28

ESTADÍSTICAS DEL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA, AÑO 2014.

PhD. Q.F. Juan Roldán Saelzer

En este número, hemos querido dar a conocer algunos de los resultados estadísticos, de los reportes de casos individuales validados durante el proceso de recepción, ingreso y evaluación de notificaciones de sospechas de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) durante el año 2014.

a.-Evolución en el número de notificaciones recibidas por año en el CNFV:

El Gráfico N°1 representa la evolución del número de notificaciones de sospechas de RAM recibidas anualmente desde la creación del CNFV, en el año 1995. Se puede observar un sostenido crecimiento a lo largo del tiempo, especialmente durante los años de implementación de la normativa en FV (2011-2013), mostrando tendencia actual que podría interpretarse como una cierta estabilización del sistema de notificación[1].

El total de notificaciones de reacciones adversas recibidas por el Subdepartamento de Farmacovigilancia durante el año 2014 fue de 10549. De éstas, 1704 fueron notificaciones que no calificaron como casos individuales validados, ya fuera porque no contenían información mínima requerida, se trataban de seguimientos, notificaciones duplicadas, eventos que se produjeron en un ensayo clínico (los que se gestionan separadamente), casos provenientes de la literatura internacional, errores de medicación sin daño o de uso de medicamentos en circunstancias especiales (como embarazo y uso no autorizado u "off label") sin daño para el paciente. Lo anterior arrojó un total de 8845 casos individuales validados, que son los que se consideran para los resultados estadísticos expuestos en adelante[1].

b.-Notificaciones según sistema de recepción de los reportes:

El incremento en el envío de notificaciones de sospechas de RAM y la necesidad de facilitar el proceso de notificación y posterior gestión de la información recibida en las mismas, motivó, a partir del año 2013, el desarrollo de un sistema de notificación en línea que hoy ya está en pleno funcionamiento, al cual se sumaron en una primera etapa los centros asistenciales de alta complejidad y en etapas posteriores se han sumado y siguen sumándose los centros de menor

Gráfico N°1:
Evolución de las notificaciones de RAM recibidas en el CNFV entre 1995-2014.

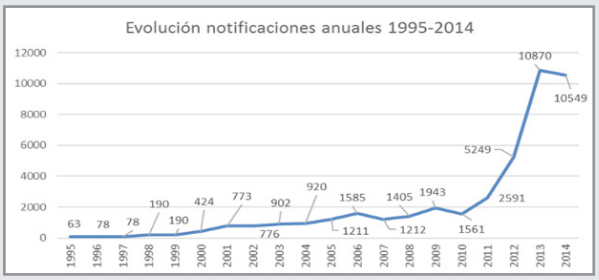


Gráfico N°2:
Distribución de las notificaciones recibidas en el CNFV durante el año 2014, de acuerdo al sistema de recepción. Casos recibidos en el Centro Nacional de FV durante el primer semestre de 2014.

complejidad, esperando que con el paso del tiempo puedan también integrarse la industria farmacéutica y los establecimientos de farmacia comunitaria (farmacias comerciales)[1].

En 2014 se recibieron 1622 notificaciones por el sistema en línea, lo que representa el 18,3%. El envío por correo electrónico alcanzó 7074 notificaciones (80%) y por oficina de partes se recibieron 149 (1,7%) (Gráfico N°2) [1].

La mayor cantidad de reportes proviene del sistema de notificación tradicional, por correo electrónico[1].

Durante 2013, el 7,7% de las notificaciones recibidas fueron por el sistema en línea (642 de un total de 8382), por lo que la proporción creció en un año a más del doble (Gráfico N°3)[1].

c.-Origen de las notificaciones por tipo de establecimiento y lugar geográfico:

La distribución de las notificaciones de acuerdo a su origen, muestra una mayor participación de la industria farmacéutica, con un 59,4%, muy similar al 58,6% del año 2013 (Gráfico N°4)[1].

Los casos provenientes de los centros asistenciales se distribuyeron nuevamente de un modo concordante con la distribución de la población en el país. De esta forma, las regiones con más notificaciones enviadas fueron, en orden decreciente, la Región Metropolitana, del Bío Bío y de Valparaíso (tabla N°1)[1].

Al expresar estos resultados como una tasa de notificación por cada millón de habitantes, los niveles más altos los presentan las regiones Bío Bío, Atacama y Los Ríos, desplazando a Magallanes, que fuera la región con la notificación por millón de habitantes más alta durante 2013, a un cuarto lugar durante 2014 (Gráfico N°5)[1,2]. A nivel nacional, este indicador registró un leve incremento de 197 a 201 notificaciones por millón de habitantes entre 2013 y 2014. Al considerar también las notificaciones recibidas de parte de la industria farmacéutica, este valor asciende a 496 notificaciones por millón de habitantes en el año 2014.

Gráfico N°3:

Evolución de la participación del sistema de notificación en línea en la recepción de notificaciones de sospechas de RAM 2013-2014. Incremento en la participación del sistema de notificación en línea sobre el total de notificaciones recibidas entre los años 2013 a 2014. La participación del sistema de notificación en línea pasó de un 7,7 a un 18,3%.

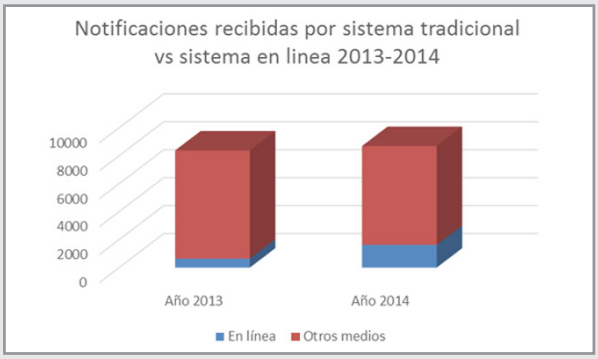


Gráfico N°4:

Distribución de las notificaciones de sospecha de RAM de acuerdo a tipo de establecimiento en el año 2014.

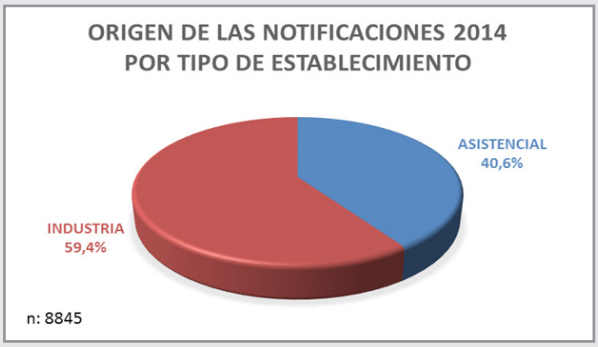


Tabla N°1:

Número de notificaciones provenientes de los centros asistenciales, enviadas desde las distintas regiones del país.

Región	Número de Notificaciones
ARICA	30
TARAPACA	28
ANTOFAGASTA	46
ATACAMA	99
COQUIMBO	43
VALPARAISO	410
METROPOLITANA	1770
OHIGGINS	21
MAULE	37
BIOBIO	678
ARAUCANIA	147
LOS RIOS	123
LOS LAGOS	97
AYSEN	18
MAGALLANES	41
Total país	3588

Gráfico N°5:

Distribución por región de las notificaciones recibidas en el CNFV, durante el primer semestre de 2014, por millón de habitantes. Notificaciones provenientes de centros asistenciales recibidas en el Centro Nacional de FV durante el 2014. Las regiones de las que proviene la mayor tasa de reportes son Bío Bío, Atacama y Los Ríos.

Gráfico N°6:

Distribución por actividad profesional del notificador, de las notificaciones provenientes de los centros asistenciales, año 2014. Notificaciones recibidas en el Centro Nacional de FV durante 2014, de acuerdo a la profesión del notificador. Destaca la participación de Químico Farmacéuticos, Enfermeras y Médicos.

Tabla N°2:

Medicamentos involucrados en mayor número de notificaciones de RAM graves procedentes del ámbito asistencial en 2014.

MEDICAMENTO	NOTIFICACIONES	PORCENTAJE
GLIBENCLAMIDA	47	3,85%
ACENOCUMAROL	43	3,52%
CEFTRIAXONA	28	2,29%
METFORMINA	23	1,88%
FENITOINA	20	1,64%
LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA	19	1,56%
VANCOMICINA	18	1,47%
METAMIZOL	17	1,39%
CEFAZOLINA	16	1,31%
CARBAMAZEPINA	15	1,23%
TOTAL 10 MAS NOTIFICADOS	246	20,1%
OTROS 253	975	79,9%

d.-Notificaciones por tipo de notificador:

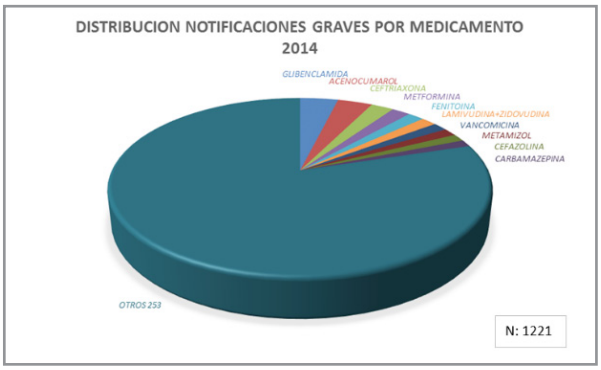
Las profesiones que más contribuyeron desde el ámbito sanitario con el sistema nacional de FV durante 2014 fueron los Químico Farmacéuticos, que enviaron el 60,6% de las notificaciones, seguidos de enfermeras y médicos (invirtiéndose el orden respecto del año 2013), con 18,7% y 16,8%, respectivamente; el resto de los profesionales de la salud contribuyó con el 1,2% de las notificaciones, destacando tecnólogos médicos, kinesiólogos y matronas, registrándose también algunas notificaciones de técnicos paramédicos y una notificación enviada por un dentista (Gráfico N°6)[1].

e.-Medicamentos involucrados en RAM graves:

El año 2014 se registraron 859 reacciones graves provenientes del ámbito asistencial, las que comprometieron a 261 medicamentos (monodrogas o asociaciones) diferentes. Los medicamentos con mayor número de reportes graves se muestran en la Tabla N°2 (las vacunas se excluyeron de este resultado debido a que se insertan dentro de una dinámica particular de notificación). El total difiere de las reacciones graves ya señaladas, debido a que en una notificación puede haber más de un medicamento involucrado[1].

Entre los 10 medicamentos más implicados en reacciones adversas graves en el ámbito asistencial, se encuentran 3 antibióticos (ceftriaxona, vancomicina y cefazolina), 2 hipoglicemiantes (glibenclamida y metfomina), 2 anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina), 1 antiinflamatorio no esteroidal (metamizol), 1 anticoagulante (acenocumarol) y 1 antirretroviral (la asociación lamivudina+zidovudina). Estos 10 medicamentos representan 1 de cada 5 casos graves procedentes del ámbito sanitario, en tanto otros 253 medicamentos aportan el 80% restante (Gráfico N°7)[1].

Gráfico N°7:
Distribución de medicamentos más implicados en RAM graves provenientes del ámbito asistencial en 2014.



Los resultados obtenidos a partir de la actividad de gestión de notificaciones de RAM, permite destacar los siguientes aspectos:

- La actividad ha venido creciendo sostenidamente, pero aún hay regiones del país que están muy por debajo del promedio nacional, por lo que es posible estimar que hay margen para seguir creciendo.
- La participación de la industria es muy importante, lo cual da cuenta del énfasis puesto en el cumplimiento de sus obligaciones.
- La principal vía de entrada sigue siendo el correo electrónico, lo que determina un gran costo en recursos humanos, puesto que esas notificaciones hay que digitarlas para ingresarlas a la base de datos de farmacovigilancia. No obstante, se observa un importante y sostenido crecimiento del sistema de notificación en línea.
- El profesional que más contribuye con las notificaciones, es el Químico Farmacéutico, lo que puede ser reflejo tanto de su enfoque profesional como de las responsabilidades que le han sido asignadas, otros profesionales que destacan son los médicos y las enfermeras, hay un amplio margen de crecimiento para la participación de otros profesionales de la salud.
- El Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha experimentado un sostenido crecimiento en la participación de los diversos integrantes del mismo, durante los últimos años; en el futuro inmediato, se debe enfatizar, más que el crecimiento en el número de notificaciones, el mejoramiento de la calidad de la información contenida en ellas, donde es indispensable una descripción lo más completa posible de la terapia que recibe el paciente, no solo el medicamento sospechoso, sino también los medicamentos que recibe de forma concomitante, así como también de las patologías presentes en el paciente.
- Es importante destacar que el buen funcionamiento de nuestro Sistema Nacional de Farmacovigilancia depende primordialmente de la contribución de los notificadores, por lo tanto, del nivel de conciencia y dedicación al cumplimiento de la normativa vigente respecto a esta materia. Es por ello que queremos agradecer a todos quienes han contribuido con sus notificaciones a obtener los resultados que hemos mostrado en este boletín.

REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (Consultada 21-04-2015)
2. Instituto nacional de estadísticas. Actualización Población 2002-2012 y Proyecciones 2013-2020. [Online]. Available from: http://www.ine.cl/canales/sala_prensa/noticias/noticia.php?opc=news&id=615&lang=esp. (Consultada 21-04-2015).

SISTEMA DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA RED-RAM, DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN EN LA RED ASISTENCIAL.

Q.F. José Mena Roa

El año 2011 entró en vigencia el D.S. N°3 del año 2010 "Reglamento del Sistema Nacional De Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano", que reglamenta, entre otras actividades, la farmacovigilancia en Chile, señalando que se trata de una actividad basada en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), la que es obligatoria para los profesionales de la salud, titulares de registro sanitario, y centros asistenciales; en estos últimos, el Director Técnico del establecimiento debe, además, mantener un registro actualizado de dichos eventos[1].

La introducción del acápite de farmacovigilancia en nuestra normativa, hizo prever un aumento de las notificaciones de sospechas de RAM, por ello, la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) comenzó a desarrollar el año 2011 un sistema para la notificación en línea que permitiera la comunicación expedita de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, cuyo diseño aspiró a facilitar tanto el proceso de notificación por parte de los profesionales de la salud de los centros asistenciales, estandarizar la información obtenida de los formularios, como la posterior gestión de la información recibida dentro de las mismas instituciones y, además, servir de sistema de registro de las notificaciones enviadas por los centros asistenciales. En el proceso de planificación, se realizaron una serie de reuniones con representantes de los centros asistenciales y de los servicios de salud, con la finalidad de recoger las inquietudes y observaciones de quienes operarían el sistema, con lo cual se consiguió levantar el sistema a fines del 2012, el que fue sometido a una marcha blanca durante el año 2013.

El sistema está diseñado para que se ingrese a través de perfiles de usuario que definen el acceso a la información de forma diferenciada. Las instituciones reciben una clave de acceso que se entrega desde el Instituto de Salud Pública, en la persona del profesional notificado previamente como responsable o como encargado de las actividades de farmacovigilancia en el establecimiento respectivo. La clave del centro asistencial permite la creación de los perfiles del administrador local (responsable de farmacovigilancia, RFV) y profesional notificador. Para los servicios de salud el sistema permite la monitorización de las notificaciones de sospechas de RAM generadas en su unidad territorial.

Para efectos de regularizar el funcionamiento del sistema en relación a la normativa vigente, que señala que los formularios de notificación a utilizar deben ser aprobados por resolución[1], este formato se aprobó a través de la resolución Exenta del ISP N° 962 del 08 de Mayo de 2014.

El acceso al sistema se encuentra disponible en la página web del Instituto de Salud Pública, en el enlace *http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/notificacion*.

¿Cuáles son las características de este nuevo sistema de reporte?

- Acceso a través de claves.
- Funcionalidad de acuerdo a perfiles de usuario.
- Ingreso estandarizado de la información.
- Permite realizar búsqueda de notificaciones por fechas o rango de fechas.
- Permite exportar datos a Excel, lo que facilita el tratamiento de los datos.
- Plasticidad para la inclusión de nuevas herramientas que permitan incrementar la complejidad del análisis de las notificaciones.
- A los servicios de Salud, les permite monitorizar el estado de situación en cuanto a las notificaciones emitidas por los centros asistenciales de su unidad territorial.

¿Cómo se ha realizado la difusión de este sistema?

RED-RAM se ha dado a conocer a través de distintas instancias, como charlas, video-conferencias con los servicios de salud y con centros asistenciales. Desde que el sistema se puso en funcionamiento, en 2013, el número de establecimientos que participa de éste y envía sus notificaciones a través de la herramienta en línea, se ha incrementado constantemente, alcanzando a 170 centros asistenciales al 27 de Abril del 2015. El porcentaje de notificaciones que se reciben a través del sistema en línea se ha incrementado desde un 7,7%% el año 2013, pasando por un 18.3% el año 2014, a un 33,4% en lo que va del año 2015.

¿Cómo ser parte del sistema de Notificación en Línea RED-RAM?

Para que un establecimiento asistencial pueda incorporarse al sistema de notificación en línea RED-RAM, es necesario que el Director de dicho centro asistencial comunique al Instituto de Salud Pública de Chile el nombre del profesional de la salud que se hará cargo de las actividades de farmacovigilancia en el establecimiento, recordando que, de acuerdo a la normativa vigente[2], el director es siempre el responsable de la actividad, pero puede delegar la función. El nombramiento lo puede informar a través de una carta simple o enviando copia de la resolución de nombramiento, en la que, además de nombre y apellidos, se debe indicar la profesión, el correo institucional y un teléfono de contacto. Junto al nombramiento se requiere que se entreguen los datos del centro asistencial, en cuanto al nombre del establecimiento, Rut o código de identificación, tipo de establecimiento asistencial, nombre del Director, dirección, comuna, teléfono, dirección de sitio web (si dispone) y servicio de salud al que pertenece. Esta información debe ser enviada al correo electrónico cenimef@ispch.cl con copia al respectivo servicio de salud.

¿Dónde obtener los formatos requeridos para el envío de la información?

Para facilitar el proceso de incorporación al sistema, hemos puesto a disposición los siguientes formatos:

- Formato de contenido de carta o resolución, disponible en la página web del ISP en el enlace *http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Login.aspx*
- Formato de información del centro asistencial, disponible en la página web del isp en el enlace *http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Login.aspx*

¿Cómo se concreta la incorporación al sistema RED-RAM?

Una vez que se haya enviado al correo electrónico cenimef@ispch.cl el nombre del responsable o encargado de farmacovigilancia y la información del centro asistencial con los respectivos documentos de respaldo, el Subdepartamento de Farmacovigilancia confirmará la recepción mediante una carta formal dirigida al Director del centro asistencial a través del mismo medio, entregando la clave de acceso, en la cual además se indicará cómo acceder al manual del usuario para facilitar el aprendizaje en el uso del sistema.

Es importante enfatizar que, de acuerdo a la normativa vigente, el responsable de la farmacovigilancia en el centro asistencial es siempre el Director del establecimiento, quien debe velar para que se cumplan las siguientes actividades (NGT N° 140):

- Recolectar y enviar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que acontezcan en el establecimiento, dentro de los plazos establecidos en el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de uso humano y llevar un registro de los casos detectados en el establecimiento.
- Recibir y difundir, en la medida de lo posible, información sobre seguridad de medicamentos

emitida desde el Instituto de Salud Pública u obtenida desde otras fuentes autorizadas.

- Estar disponible para ser contactado desde el Instituto de Salud Pública ante la eventual necesidad de completar información referente a un caso notificado desde el establecimiento.

Si el Director del centro asistencial nombra a un encargado de farmacovigilancia, este último se entenderá como el profesional que desarrollará dichas actividades en el centro, siempre bajo responsabilidad del Director. De no haberse nombrado un encargado, o de no haberse comunicado este nombramiento al ISP, se asume que es el Director del establecimiento quien se hace cargo de estas actividades y eventualmente es a quien se recurrirá para verificar el cumplimiento de la normativa vigente.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia confía en que este nuevo sistema de notificación facilitará el cumplimiento de las actividades señaladas.

REFERENCIAS

1.- Decreto Supremo N°3 Reglamentos del Sistema Nacional De Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano.2010.

2.- Norma General Técnica N° 140 Sobre sistema Nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de Uso Humano.2012.

RECUERDA

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS PARTE I: DIURÉTICOS E INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y LAS RAM ASOCIADAS.

Q.F. Carmen Gloria Lobos
Subdepartamento Farmacovigilancia

La hipertensión arterial (HTA) corresponde a la elevación persistente de la presión arterial (PA) sobre límites normales, lo que por convención se ha definido como Presión Arterial Sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y Presión Arterial Diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. La PA tiene una relación muy estrecha, continua y graduada con el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares (ECV), infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia renal, enfermedad arterial periférica y todas las causas de muerte cardiovascular. Esta asociación es más fuerte para la presión arterial sistólica que para la diastólica. La relación continua de presión arterial y riesgo cardiovascular aumenta progresivamente, de tal manera que el valor óptimo de presión arterial sería 115/75 mmHg[1].

Para el tratamiento de la hipertensión arterial se consideran primordialmente dos aspectos: la modificación de los factores de riesgo y la farmacoterapia. El objetivo principal del tratamiento de la hipertensión es reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular, y controlar los factores de riesgo cardiovasculares modificables identificados tales como tabaquismo, dislipidemia, diabetes, obesidad, sedentarismo y la propia HTA. Los niveles elevados de presión arterial producen cambios estructurales en el sistema arterial que afectan órganos nobles, tales como cerebro, corazón, riñón, determinando las principales complicaciones de esta enfermedad, que en orden de frecuencia son: ECV, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y ateromatosis periférica[1].

Tradicionalmente se ha clasificado la HTA en primaria o esencial, que corresponde a la mayoría de los hipertensos, en que el mecanismo inicial del proceso se desconoce. Y por otra parte, la hipertensión secundaria, que corresponde a un 5-10% de los hipertensos, en que la hipertensión tiene una causa identificable, como por ejemplo: hipertensión renovascular, hipertensión nefrógena, feocromocitoma, entre otras causas[1].

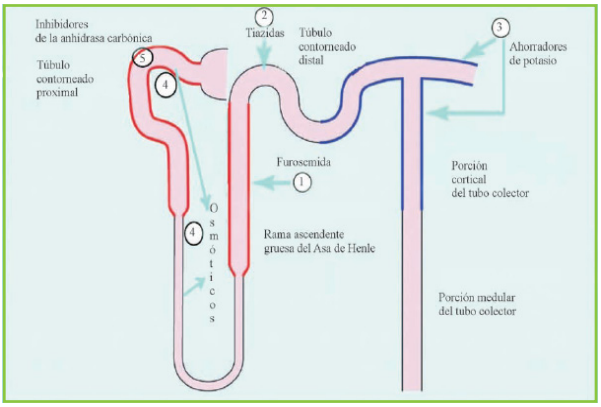
Para lograr el control de la HTA, se requiere una selección apropiada de fármacos antihipertensivos con metas diferenciadas de acuerdo a la clasificación de riesgo cardiovascular individual[1].

A continuación se detallan los mecanismos de acción y las reacciones adversas asociadas a los fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, los cuales pueden presentarse como monodroga o asociaciones terapéuticas. Cabe destacar que esta revisión incluirá sólo los principios activos con registro sanitario vigente en el país.

Diuréticos:

Son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrólitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Esta interferencia puede llevarse a cabo en uno o varios sitios del recorrido tubular, pero la acción en un sitio más proximal puede ser compensada a nivel más distal o desencadenar mecanismos compensadores que contrarresten la acción inicial. Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). De acuerdo con ello, la finalidad principal de los diuréticos se dirige al tratamiento de los edemas, sin embargo, directa o indirectamente pueden modificar otros iones y alterar otras funciones, de ahí que se utilicen también en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma, algunas intoxicaciones, entre otras[2,3,4].

Figura 1:
Esquema de los sitios de acción de los diuréticos[5].



Clasificación de los diuréticos:

a) Diuréticos de máxima eficacia. Actúan en los segmentos diluyentes; la fracción de eliminación de Na+ es superior al 15 %. Los más importantes son los furosemida, bumetanida y piretanida, torasemida (torsemida), e ácido etacrínico y etozolina[6].

Tabla 1:
Reacciones adversas descritas para furosemida y bumetanida[7].

Reacciones adversas descritas	
Furosemida	**Bumetanida**
Comunes: Metabolismo-endocrino: hiperuricemia (40%), hipomagnesemia Gastrointestinal: pérdida de apetito Renal: espasmos de vejiga *Serias:* Sistema Cardiovascular: hipotensión ortostática. Dermatológico: DRESS, eritema multiforme, eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica. Gastrointestinal: Pancreatitis Hematológico: agranulocitosis, anemia aplastica, trombocitopenia Inmunológico: reacción anafilactoide, anafilaxis.	*Comunes:* Metabolismo-endocrino: hiperuricemia (18.4%), hipocloremia (14.9%), hipokalemia (14.7%) Gastrointestinal: Nausea (0.6%) Musculoesquelético: calambres (1.1%) Neurológico: mareos (1.1%), cefalea (0.6%) Renal: azotemia (10.6%) *Serias:* Dermatológico: síndrome de Stevens-Johnson Hematológico: trombocitopenia (0.2%) Neurológico: encefalopatía (0.6%)

b) Diuréticos de eficacia mediana. Actúan en la porción final del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo distal; la fracción de eliminación de Na+ es del 5-10 %. Pertenecen a este grupo las benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas): hidroclorotiazida*, bendroflumetiazida, altizida y mebutizida; sus derivados son clopamida*, clortalidona*, indapamida*, xipamida y quinetazona[6].

Tabla 2:
Reacciones adversas descritas para hidroclorotiazida, clopamida, clortalidona, indapamida[7].

Reacciones adversas descritas	
Hidroclorotiazida	**Clopamida**
Comunes: Cardiovascular: hipotensión Dermatológicas: Fototoxicidad Neurológico: Vértigo *Serias:* Cardiovascular: disritmia cardíaca Dermatológicas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Metabolismo-endocrino: hiponatremia por dilución, hipercalcemia, hiperglucemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia Gastrointestinales: colecistitis, pancreatitis Hepática: síndrome de ictericia colestásica Oftálmica: glaucoma de ángulo cerrado, miopía transitoria aguda Renal: insuficiencia renal.	Efectos cardiovasculares: palpitaciones Metabolismo-Endocrino: hiperglucemia y activación de diabetes mellitus latente; aumentos significativos en el colesterol (terapia largo plazo); hipercalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hipercalcemia, hiperuricemia y gota. Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico, y sequedad de boca. Sistema nervioso central: Mareos, fatiga, dolor de cabeza y somnolencia
Clortalidona	**Indapamida**
Común: Metabolismo-endocrino:hiperuricemia *Serias:* Cardiovascular: disritmia cardíaca Dermatológicas: necrólisis epidérmica tóxica Gastrointestinales: Pancreatitis (raro) Hepática: ictericia colestásica Respiratorio: Edema pulmonar (raro)	*Comunes:* Endocrino-metabólica: hipopotasemia (3% al 7%) Musculoesqueléticas: calambres Neurológico: Astenia, Vértigo (≥ 5%), cefalea (≥ 5%), letargo, adormecimiento Otros: fatiga, malestar. *Serias:* Dermatológicas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Hematológicas: agranulocitosis, anemia aplastica Hepática: hepatitis Inmunológico: Anafilaxia

c) Diuréticos de eficacia ligera. La fracción de eliminación de Na+ es inferior al 5 %. Su sitio de acción es variable[6]:

c.1) Ahorradores de K+: actúan en el último segmento del túbulo distal por inhibición de la aldosterona: espironolactona y canrenoato de potasio, o con independencia de la aldosterona: amilorida y triamtereno[6].

Tabla 3:

Reacciones adversas descritas para espironolactona, amilorida y triamtereno[7].

Reacciones adversas descritas		
Espironolactona	**Amilorida**	**Triamtereno**
Comunes: Metabólico-endocrino: ginecomastia Gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos Neurológico: Somnolencia Reproductivo: Trastorno de la menstruación, la disfunción eréctil *Serias:* Dermatológicas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Metabólico-endocrino: cáncer de mama, hiperpotasemia, acidosis metabólica Gastrointestinales: hemorragia gástrica, gastritis Hematológicas: agranulocitosis Inmunológica: síndrome de hipersensibilidad a fármacos, lupus eritematoso sistémico	*Comunes:* Dermatológicas: Rash (1% o menos) Gastrointestinal: Diarrea (3%-8%), pérdida de apetito (3%-8%), náuseas (3%-8%), vómitos (3%-8%) Musculoesquelético: Astenia (1%-3%), calambres (1%-3%) Neurológico: mareos (1%-3%), cefalea (3%-8%) Respiratorio: Tos (1%-3%), disnea (1%-3% *Serias:* Cardiovascular: disritmia cardíaca (1% o menos), palpitaciones (1% o menos) Endocrino metabólica: hiperpotasemia (10%) Hematológicas: anemia aplastica, neutropenia Neurológico: encefalopatía (1%-3%) Oftálmica: Aumento de la presión intraocular (1% o menos)	*Común:* Metabólico endocrino: desbalance electrolítico, hiperuricemia *Serias:* Metabólico-endocrino: hiperpotasemia Hematológicas: anemia megaloblástica, púrpura, trombocitopenia Hepática: Ictericia Inmunológico: Anafilaxia Renal: Azotemia, nefrotoxicidad

c.2) Inhibidores de la anhidrasa carbónica: pertenecen a este grupo la acetazolamida y diclorfenamida.

Tabla 4:

Reacciones adversas descritas para acetazolamida[7].

Reacciones adversas
Acetazolamida
Serias: Dermatológicas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Metabolismo-endocrino: acidosis, acidosis metabólica Hematológicas: agranulocitosis, anemia aplastica, trombocitopenia Hepática: necrosis hepática Inmunológico: anafilaxia Oftálmico: glaucoma de ángulo cerrado Otros: reacción adversa a sulfonamida

c.3) Agentes osmóticos: actúan en el túbulo proximal e incluyen al manitol e isosorbida.

Tabla 5:

Reacciones adversas descritas para manitol e Isosorbida[7].

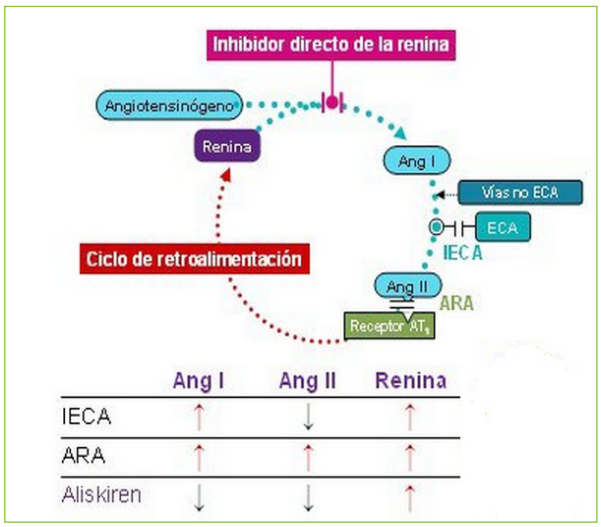
Reacciones adversas descritas	
Manitol	**Isosorbida**
Serias: Metabolismo-endocrino: desbalance electrolítico, desbalance liquido Hematológicas: tromboflebitis Neurológicas: Convulsiones Renal: insuficiencia renal (rara), retención urinaria Respiratorio: Edema pulmonar	Cardiovascular: bloqueo cardíaco, hipotensión, Mareos, isquemia miocárdica, edema periférico, hipertensión de rebote, síncope. Hematológico: anemia por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia. Otros: tolerancia, taquifilaxia, síndrome de retirada.

Fármacos que afectan el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (IECA, ARA-II y Aliskireno)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es uno de los principales focos de atención en la patología cardiovascular y renal. Se trata de una cascada bioenzimática que inicia con la acción de la renina, proteína de acción proteolítica que actúa sobre el angiotensinógeno y lo transforma en Angiotensina I (Ang. I), iniciando así la cascada del eje renina- angiotensina, el cual da lugar a la formación de Angiotensina II (Ang. II), un péptido vasoactivo básico en la regulación de la PA, en la homeostasis hidrosalina y en el funcionamiento y estructura cardiovascular. La Ang. II está implicada en la patogénesis de la HTA, la insuficiencia cardíaca congestiva, la progresión de la insuficiencia renal crónica y en la enfermedad vascular arterioesclerótica[8,9,10,11,12,13,14].

Figura 2:

Esquema del Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona y los fármacos que participan en la cascada enzimática[12].



Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

La acción antihipertensiva de los IECA se ejerce primero por la vasodilatación mediada por la bradicinina que relaja la musculatura lisa arteriolar. Unos 15 días después comienza a actuar el mecanismo vasodilatador y antiadrenérgico causado por la inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). Más tarde, entre 3 y 6 meses, se manifiesta la acción antitrófica que poco a poco revierte el crecimiento concéntrico de la media arteriolar. A medida que esto ocurre se reduce la resistencia vascular periférica lo que a su vez impide la esclerosis vascular renal y coronaria. El efecto antiadrenérgico o la estimulación del vago causa que no aumente la frecuencia cardíaca por estimulación de los barorreceptores cuando baja la presión arterial, cosa que ocurre comúnmente con otros vasodilatadores. Los IECA, también inhiben el péptido vasoactivo endotelina 1, pero no se sabe si este efecto ocurre porque la angiotensina II estimula la liberación de la endotelina o porque ocurre un bloqueo fisiológico al liberarse óxido nítrico en el endotelio vascular que se opone a las acciones de ese péptido vasoactivo[6,8,9,10,11,13,14].

Los IECA se clasifican de acuerdo al grupo químico que interactúa con el zinc de la ECA. Hasta el momento hay tres grupos: los compuestos sulfidrílos representados por el captopril, los compuestos carboxílicos representados por el enalapril y los compuestos fosfóricos como son fosinopril y ceranapril. En la tabla N° 6 se pueden ver los agentes que ya están en uso clínico a nivel mundial. En cuanto a su potencia se puede señalar que los compuestos del grupo carboxílico, son más potentes que el captopril, sin embargo, los compuestos carboxílicos poseen baja absorción por vía oral, por lo que se han diseñado prodrogas que se absorben casi en su totalidad y luego son transformadas al IECA activo en el plasma. Además de estas diferencias químicas y farmacocinéticas, también difieren en la capacidad de penetrar en algunos tejidos, esto tiene que ver, por ejemplo, con la lipofilia, que en mayor o menor grado, poseen estos compuestos (enalapril no inhibe la ECA en el líquido cefalorraquídeo porque es hidrófilo y no atraviesa la barrera hematoencefálica, mientras que el ramipril sí lo hace por su mayor liposolubilidad)[6,8,9,10,11,13,14.]

Tabla 6:

Clasificación de los IECA

Se destacan en negrita aquellos agentes que poseen registro sanitario vigente en el país, ya sea como monodroga o en asociaciones.

Sulfhidrílicos	Carboxílicos	Fosfóricos
Captopril	**Enalapril**	Fosinopril
Alecepril	Ramipril	Ceranapril
Zofenopril	**Perindopril**	
	Quinapril	
	Cilazapril	
	Benazepril	
	Delapril	
	Spirapril	
	Lisinopril	
	Trandolapril	
	Moexepil	

Las reacciones adversas para los IECA registrados en el país son las que se detallan en las Tablas 7 y 8[6].

Tabla 7:

Reacciones adversas descritas para captopril, enalapril, Perindopril, quinapril[6].

Reacciones adversas descritas	
Captorpil	**Enalapril**
Comunes: Cardiovascular: hipotensión Dermatológicas: rash Endocrino metabólica: hiperpotasemia (11%) Gastrointestinales: trastorno del gusto Respiratorio: tos (0,5% a 2%) *Serias:* Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson Gastrointestinales: angioedema intestinal Hematológicas: agranulocitosis (0,1% a 0,2%), neutropenia (0,1% a 0,2%) Inmunológico: reacción anafiláctica Otros: angioedema (0,1%)	*Comunes:* Metabólico-endocrino: hiperpotasemia (1% a 3.8%) Neurológico: mareos (4.3% a 7.9%) Renal: nitrógeno ureico sérico elevado (0.2% en hipertensión a 20% en hipertensión con estenosis de la arteria renal), creatinina sérica elevada (0.2% en hipertensión) (20% en hipertensión con estenosis de la arteria renal) Otros: fatiga (3%) *Serias:* Cardiovascular: hipotensión (0,9% a 6,7%) Gastrointestinales: angioedema intestinal Hematológicas: agranulocitosis Hepática: hepatotoxicidad, insuficiencia hepática Inmunológico: reacción anafiláctica, durante la desensibilización Renal: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal Otros: angioedema (0,1% a 1%)
Perindopril	**Quinapril**
Comunes: Metabólico-endocrino: hiperpotasemia Musculoesqueléticos: dolor de espalda (5,8%) Neurológico: astenia, vértigo (8,2%), dolor de cabeza Respiratorio: tos (12%) *Serias:* Cardiovascular: paro cardiaco, hipotensión ortostática (0,8%) Gastrointestinales: angioedema intestinal, pancreatitis Hematológicas: agranulocitosis, depresión de la médula ósea, neutropenia Hepática: insuficiencia hepática Renal: insuficiencia renal aguda Otros: angioedema (0,1% a 0,5%)	*Comunes:* Cardiovascular: dolor de pecho (2,4%), hipotensión (2,9%) Gastrointestinales: náuseas y vómitos (1,4%-2,4%) Neurológico: mareos (3,9% a 7,7%), cefalea (1.7% a 6.9%) Respiratorio: tos (2% a 4.3%) Otros: fatiga (2,6%) *Serias:* Gastrointestinales: angioedema intestinal Hematológicas: agranulocitosis Inmunológico: reacción anafiláctica (raro) Renal: nitrógeno ureico sérico elevado (2%-8%), creatinina sérica elevada (2%-11%) Inmunológico: Anafilaxia, hipersensibilidad-anafilaxia debido al veneno de himenópteros, hipersensibilidad-anafilaxia en pacientes en tratamiento con membranas de diálisis Otros: angioedema

Tabla 8:

Reacciones adversas descritas para cilazapril, benazepril, lisinopril, trandolapril[6].

Reacciones adversas descritas	
Cilazapril	**Benazepril**
Cardiovascular: hipotensión Dermatológicos: fotosensibilidad, psoriasis, rash Metabólico- Endocrino: ginecomastia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiponatremia, afecta positivamente el equilibrio lipídico. Hematológicas: púrpura trombocitopénica Inmunológico: reacción de hipersensibilidad Neurológicos: mareos, dolor de cabeza, pérdida de memoria, somnolencia Oftálmica: fotofobia, o conjuntivitis, disminución de la presión intraocular Otico: Tinnitus Psiquiátricos: somnolencia e insomnio (menos de 1%) Renal: nefrotoxicidad Reproductiva: disfunción sexual (impotencia) Respiratorio: tos Otros: angioedema, cabeza y cuello, fatiga	*Comunes:* Neurológico: mareo (3,6%), dolor de cabeza (6,2%) Respiratorio: tos (1,2%) Otros: fatiga (2,4%) *Serios:* Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson (menos de 1%) Gastrointestinales: angioedema intestinal Hematológicas: agranulocitosis, neutropenia Hepática: necrosis (raro), enzimas hepáticas aumentadas (rara), ictericia (raro) Inmunológico: reacción anafiláctica Renal: insuficiencia renal Otros: angioedema de cabeza y cuello (0,5%)
Lisinopril	**Trandolapril**
Comunes: Cardiovascular: dolor torácico, hipotensión (11%), síncope (5%-7%) Neurológico: mareos (12%-19%), cefalea Respiratorio: tos Serias: Cardiovascular: hipotensión (grave) (9%) Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson (1% o más), necrólisis epidérmica tóxica (1% o más) Metabólica-endocrino: hiperpotasemia (2,2% a 6%) Gastrointestinales: angioedema intestinal Renal: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal (2,4%) Inmunológico: hipersensibilidad-anafilaxia debido al veneno de himenópteros, hipersensibilidad-anafilaxia en pacientes en tratamiento con membranas de diálisis Otros: angioedema de cabeza y cuello	Comunes: Cardiovascular: hipotensión (0,6%-11%), síncope (5,9%) Metabólico-endocrino: hiperpotasemia (0,3%-5,3%) Gastrointestinales: indigestión (0.3%-6.4%) Neurológico: mareos (1,3%-23%) Renal: nitrógeno ureico serico elevado (9%) Respiratorio: tos (1,9% a 35%) Serias: Cardiovascular: shock cardiogénico (3,8%), claudicación intermitente (3,8%) Gastrointestinales: angioedema intestinal Hematológicas: agranulocitosis Inmunológico: hipersensibilidad-anafilaxia debido al veneno de himenópteros, hipersensibilidad-anafilaxia en tratamiento con membranas de diálisis Otros: Angioedema

Bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARA II)

Los ARAII actúan impidiendo el efecto de la AII mediante el bloqueo específico y selectivo de los receptores angiotensina tipo I. La mayoría de los ARAII producen un bloqueo no competitivo o irreversible de modo que incluso con el aumento de los niveles de AII, el bloqueo no revierte. Sin embargo, a las dosis utilizadas en la práctica clínica estos fármacos se comportan como antagonistas competitivos reversibles, aunque muestran una disociación muy lenta del receptor. Este mecanismo ofrece la posibilidad de un bloqueo más completo del SRA que el ofrecido por los fármacos IECA. Los ARAII no inhiben la degradación de la bradiquinina ni de la sustancia P, con lo que evitan la acumulación de estas sustancias y producen una menor incidencia de efectos adversos por esta vía.

El primer ARA II comercializado fue losartán al cual le siguieron: valsartán, irbesartán, candesartán y el telmisartán*. Estos medicamentos son eficaces en la disminución de la presión arterial, generalmente, sin causar tos[6,8,9,10,11,13,14].

Tabla 9:

Reacciones adversas descritas para losartán, valsartán, irbesartán, candesartán y telmisartán[6].

Reacciones adversas descritas	
Losartán	**Valsartán**
Comunes: Cardiovascular: dolor en el pecho (12%), hipotensión (7%) Metabólico-endocrino: hiperpotasemia (7%), hipoglicemia (14%) Gastrointestinal: diarrea (15%) Hematológicas: anemia (14%) Neurológico: astenia, vértigo (3%) Respiratorio: tos (10%) Otros: Fatiga *Serias:* Hepática: hepatotoxicidad Musculoesqueléticas: rabdomiolisis Renal: insuficiencia renal aguda Otros: angioedema	*Comunes:* Cardiovascular: hipotensión (5,5%-6,9%) Neurológico: mareos (2%-17%), cefalea (mayor que 1%) Renal: nitrógeno ureico sérico elevado (en insuficiencia cardíaca, 16,6%), creatinina sérica elevada (en hipertensión 0,8%; en insuficiencia cardíaca 3,9%; en post-infarto de miocardio 4,2%) Respiratorio: tos *Serias:* Renal: insuficiencia renal aguda Otros: angioedema en cara, labios, garganta
Irbesartán	**Candesartán**
Comunes: Gastrointestinales: diarrea, acidez Neurológico: dolor de cabeza Respiratorio: infección respiratoria alta Otros: fatiga *Serias:* Hematológicas: trombocitopenia Hepática: colestasis, hepatitis Musculoesqueléticas: rabdomiolisis Renal: La insuficiencia renal Otros: Angioedema, cara, labios, garganta	*Comunes:* Cardiovascular: hipotensión (18.8%) Musculoesqueléticos: dolor de espalda (3%) Neurológico: mareo (menos de 5%) Respiratorio: faringitis (2%), rinitis (2%), infección del tracto respiratorio superior (6%)
Telmisartán	
Comunes: Respiratorio: tos (1,6%-15,6%), infección del tracto respiratorio superior (7%) grave Musculoesqueléticas: rabdomiolisis (raro)	

Inhibidor directo de la renina- Aliskireno

A principios del siglo XXI se aprobó el uso clínico de aliskireno, el primer inhibidor directo de la renina, de administración oral. El aliskireno inhibe no solo las acciones mediadas por la síntesis de Ang. II, sino también las acciones directas de prorrenina y la renina a través de la estimulación de los receptores de la prorrenina. El aliskireno es una molécula hidrofílica con alta solubilidad en agua, lo que facilita su biodisponibilidad oral. Aliskireno ha demostrado ser un fármaco antihipertensivo tan efectivo en monoterapia como los IECA y los ARA-II. El aliskireno es efectivo y seguro en combinación con diuréticos tiazídicos y bloqueadores de los canales de calcio[12,13].

Tabla 10:

Reacciones adversas descritas para aliskireno[7].

Reacciones adversas
Aliskireno
Comunes:
Gastrointestinales: diarrea (2,3%)
Neurológico: Mareo, dolor de cabeza (2,4% a 6,2%)
Renal: nitrógeno ureico y creatinina sérica elevados.
Serias:
Cardiovascular: hipotensión
Endocrino: hiperpotasemia (0,9%)
Inmunológico: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad
Musculoesqueléticas: aumento del nivel de creatina quinasa (1%)
Neurológicas: convulsiones
Renal: insuficiencia renal

REFERENCIAS

1. Ministerio de salud. Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. Santiago: Minsal, 2010.
2. Rev Cubana Farm .Fármacos para la hipertensión. 2000;34(2): 147-151.
3. Dr. Fernando de la Serna. Tratamiento de la congestión circulatoria en la I.C.: diuréticos; antagonistas de aldosterona, vasopresina, adenosina; ultrafiltración. Insuficiencia Cardiaca Crónica. Capítulo 17. 2011
4. Revista Panamericana de Salud Pública. El uso de diuréticos en pacientes hipertensos podría contrarrestar la carestía de los antihipertensivos. vol.14 (5) Washington; 2003.
5. Dra Caridad Peña Fleites. Capítulo 14 Fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho. Ecimed. Farmacología en el Proceso de Atención en Enfermería. La Habana; 2009.
6. Farmacología Humana. Capítulo 47. Fármacos diuréticos. J. Flórez y J. A. Armijo. 6° Ed.
7. DRUGDEX® System.Truven Health Analytics Inc. http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch. (Consultada 15-04-2015).
8. Dr. Jorge Luis León Álvarez, Dr. Manuel Delfín Pérez Caballero. Un siglo de terapia antihipertensiva. Puesta al día en el siglo XXI. Revista Cubana de Medicina.2012; 51 (2).
9. Dr. Enrique L, Fernandez V. Boletín farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, Vol. 1. N° 3. Junio; 2000.
10. M. Gorostidi Pérez, B. Concejo Alfaro, M. Á. Prieto Díaz y R. Marín Iranzo. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. Hipertensión 2002; 19(3):129-38.
11. M. Gorostidi Pérez, B. Concejo Alfaro, M. Á. Prieto Díaz y R. Marín Iranzo. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. Hipertensión 2002; 19(3):129-38.
12. Antonio coca. Aliskiren: innovation in the inhibition of the renin-angiotensin. Medwave. 2008; 8(6)
13. Dr. Jorge Luis León Álvarez, Dr. Manuel Delfín Pérez Caballero. Un siglo de terapia antihipertensiva. Puesta al día en el siglo XXI. Revista Cubana de Medicina.2012;51 (2).
15. Dr. David García Barreto, Dr. Alberto Toruncha Chuckram. Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovas.1997; 11(1): 29-46.

TEN PRESENTE

REACCIONES DERMATOLÓGICAS GRAVES INDUCIDAS POR FÁRMACOS.

Q.F. Paulina Encina Contreras
Subdepartamento Farmacovigilancia

1.- Antecedentes Generales

De acuerdo a la definición establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), una Reacción Adversa a Medicamento (RAM) es una respuesta nociva y no intencionada, que se produce a dosis normalmente utilizadas en los seres humanos para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica[1].

La administración de cualquier fármaco tiene riesgos y puede provocar una RAM; por tanto, es indispensable informarse sobre la seguridad y eficacia de las sustancias que normalmente son utilizadas por la población. Dentro del universo de RAM, despiertan particular interés las reacciones adversas cutáneas graves debido a su frecuencia, potencial gravedad e importancia de realizar un diagnóstico precoz.

En general las reacciones adversas cutáneas graves corresponden a efectos de tipo B, este tipo de reacciones suceden sólo en una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis de medicamento utilizada, generalmente están mediadas por factores inmunológicos o factores predisponentes propios del paciente[1]. Las reacciones dermatológicas a medicamentos se clasifican como leves o severas de acuerdo a la presentación del cuadro clínico. Las primeras suelen limitarse a la piel y sólo causan molestias al individuo que las padece, mientras que las graves se acompañan de manifestaciones sistémicas, ocasionan daño a órganos internos y pueden condicionar la muerte, alcanzando en promedio entre un 10-30% de mortalidad[2].

Entre los tipos más graves de reacciones adversas cutáneas se encuentran el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), la Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG) y el Síndrome de hipersensibilidad, también conocido como "Reacción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos" (DRESS, de acuerdo a sus iniciales en inglés). Este tipo de cuadros responden a reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío, las cuales aparecen no antes de una hora, habitualmente varios días o semanas después del inicio del fármaco (Tabla 1).

Tabla1:
Describe las reacciones de hipersensibilidad tardía: SSJ, NET, DRESS y PEAG[3,7]

Tipo de reacción	Porcentaje inducido por fármacos	Latencia	Mortalidad	Fármacos implicados
Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)	90%	7-21 días	15-40%	Sulfonamidas, AINEs, alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivantes aromáticos y nevirapina
Síndrome de Stevens-Johnson(SSJ)	70%	7-21 días	5%	Anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas, AINEs, alopurinol, lamotrigina
Reacción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)	70-90%	2-6 semanas	5-10%	Anticonvulsivantes aromáticos, alopurinol, sulfonamidas
Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)	70-90%	4 días	1-2%	Antibióticos beta-lactámicos, macrólidos, diltiazem, hidroxicloroquina

Si bien los datos epidemiológicos sobre RAM cutáneas son limitados, se ha determinado que la frecuencia de este tipo de eventos varía dependiendo del lugar de atención a pacientes; se estima que afectan entre el 2 y 3% del total de pacientes hospitalizados, que constituyen las RAM más frecuentes en los pacientes ambulatorios y que sólo en una baja proporción son graves[3]. Datos estadísticos obtenidos desde la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, muestran que del total de casos reportados a través del sistema de notificación tradicional durante el año 2014, el 1,4% de las notificaciones se asocian a reacciones cutáneas graves como SSJ, NET, PEAG o DRESS, o al menos describen cuadros compatibles con algunos de estos síndromes. Es importante destacar que el porcentaje anteriormente señalado se correlaciona con los datos epidemiológicos internacoonales. Dentro de este 1,4%

de casos, existe un reporte de NET con resultado fatal, en donde los fármacos sospechosos involucrados fueron ketoprofeno y cefadroxilo[4].

A pesar de la baja frecuencia de reacciones cutáneas graves, hemos determinado tratar este tópico en esta sección, debido a la necesidad de sensibilizar a los profesionales de la salud en relación a conocer los diferentes cuadros clínicos y los medicamentos frecuentemente involucrados; esto con el objetivo de que se realice un diagnóstico precoz y se tome la medida terapéutica más efectiva conocida: la suspensión temprana del medicamento sospechoso.

2.- Fármacos involucrados y factores de riesgo

Las reacciones adversas cutáneas pueden ser desencadenadas por varios tipos de medicamentos, un estudio retrospectivo, publicado el 2010 por la Sociedad de Dermatología de Chile[5], mostró que las familias de fármacos involucradas con mayor frecuencia fueron los analgésicos/antiinflamatorios, los fármacos que actúan en el sistema nervioso central y los antibióticos.(Tabla N° 1) .

Tabla N° 1:
Fármacos involucrados[5].

FAMILIA DE FÁRMACOS INVOLUCRADOS		
	Número de Casos	*Porcentaje (%)*
Analgésicos/Antiinflamatorios	26	25,5%
Acción Sistema Nervioso	19	18,6%
Antibióticos	17	16,7%
Antihipertensivos	9	8,8%
Antimicóticos	3	2,9%
Antiviral	2	2%
Hormonas	2	2%
Inhibidor Bomba Protones	2	2%
Expectorante/Antitusivo	2	2%
Otros	20	19,6%

Dentro del grupo de los AINEs los más frecuentemente involucrados fueron ibuprofeno y ketoprofeno, dentro del segundo grupo los anticonvulsivantes y finalmente en el grupo de los antibióticos, los betalactámicos y las sulfonamidas[5]. (Gráficos N°1, 2 y 3).

Gráfico 1:
Analgésicos y Anti-inflamatorios[5].

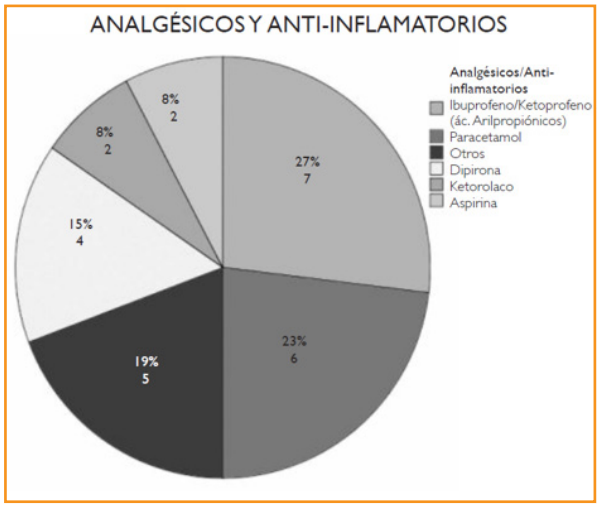


Gráfico 2:
Tipos de fármacos con acción en el sistema nervioso central[5].

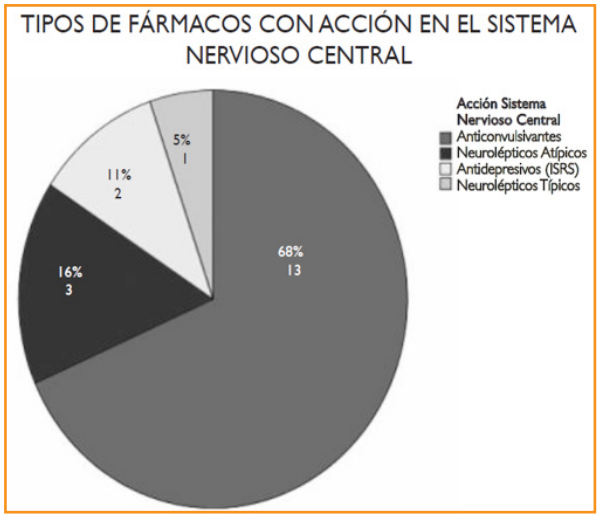
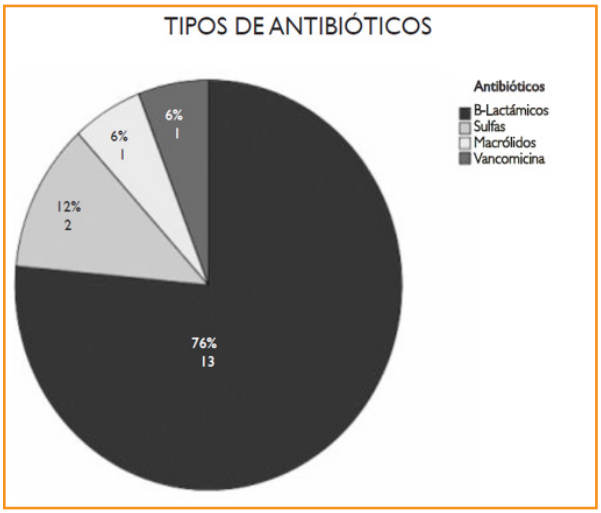


Gráfico 3:
Tipos de antibióticos[5].



Se han establecido ciertas poblaciones de riesgo para el desarrollo de RAM cutáneas graves, como el sexo femenino, los ancianos, polifarmacia, pacientes inmunodeprimidos, y particularmente quienes están sujetos a la infección por el virus de quienes padecen inmunodeficiencia humana (VIH). En los pacientes con recuento de linfocitos TCD4+ menor a 200 células/mm^3 el riesgo de RAM cutánea por sulfametoxazol es de 10 a 50 veces mayor que en la población general.

3.- Presentación clínica y tratamiento

a. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica tóxica (NET)

Los síntomas iniciales de NET y SSJ pueden ser similares e inespecíficos, incluyen síntomas como fiebre, picazón en los ojos y odinofagia. Típicamente, estos síntomas preceden a las manifestaciones cutáneas por unos pocos días. Los primeros sitios de afectación cutánea son la región esternal del tronco, la cara, palmas y plantas. Se caracterizan por lesiones eritematosas maculares rojo-violáceas que evolucionan a ampollas extensas y costras que se asemejan a una quemadura de segundo grado[7].

En el 90% de los pacientes, las erosiones de la mucosa, afectan especialmente a la boca, los labios, la conjuntiva y los genitales, y en algunos casos el tracto respiratorio y gastrointestinal también se ven afectados (Figura 1 y 2). En más de la mitad de los casos ambos cuadros son producidos por fármacos, otras causas son las infecciones por Mycoplasma pneumoniae, virus e inmunizaciones. Afecta habitualmente a adultos jóvenes y el periodo de latencia es de una a tres semanas. Debido a la gran similitud en la presentación clínica de ambas entidades, se ha definido por consenso que en el SSJ la superficie de piel afectada es menor al 10% y no ocurre el desprendimiento extenso de láminas de epidermis necrótica, no así en la NET, en la cual las lesiones se extienden en más de un 30% de la superficie corporal. Sin embargo existe un síndrome de sobreposición de ambas entidades, que compromete entre el 10 al 30% de la superficie corporal[7].

Figura 1:
Erosiones de la mucosa en boca y labios en SJS y NET[7].

Figura 2:
Compromiso ocular severo en SSJ y NET[7].

Figura 3:
Lesiones eritematosas maculares en SSJ[7].

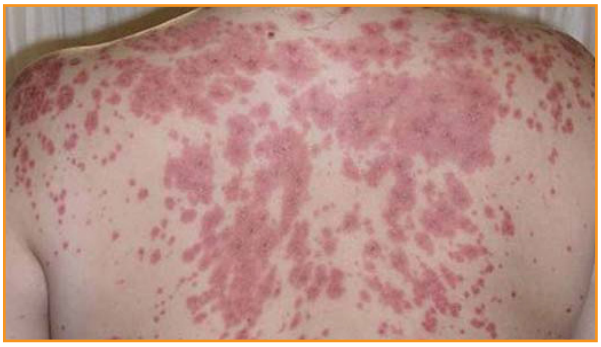


Figura 4:
Necrólisis epidérmica tóxica[7].

No existe un tratamiento específico para la NET ni el SSJ, sin embargo en cualquier caso, es fundamental la hospitalización inmediata, identificar y retirar precozmente la droga sospechosa, ya que esto influye notoriamente en la sobrevida de los pacientes[8]. Los fármacos causales mayormente asociados a estos cuadros son alopurinol, sulfonamidas, AINEs y varios fármacos antiepilépticos. Si existe polifarmacia, se deben suspender todos aquellos medicamentos que no sean absolutamente imprescindibles, especialmente agentes que empezaron a ser utilizados en las tres semanas anteriores a la aparición de las lesiones dermatológicas[7].

La fiebre se trata con medidas físicas para evitar el uso de AINEs. El cuidado de las mucosas se realiza con suero fisiológico y aplicación de ungüentos antibióticos (mupirocina). La evaluación oftalmológica es esencial para evitar secuelas oculares como opacidad corneal y sinequias de las conjuntivas. El manejo de las ampollas se basa en el uso de apósitos especiales no adherentes.

En ambos cuadros son imprescindibles las medidas de soporte y las condiciones asépticas para prevenir infecciones secundarias (habitualmente por Staphylococcus aureus o Pseudomona aeruginosa) que aumentan la mortalidad. No se recomienda una terapia antimicrobiana de amplio espectro de forma profiláctica, ya que muchos antibióticos pueden empeorar la reacción cutánea. Se deben tomar cultivos bacterianos y micóticos seriados de piel, mucosas y esputo, y de acuerdo a los resultados seleccionar el tratamiento antibiótico según sensibilidad y microorganismo[7].

En el SSJ severo, el uso de corticoides sistémicos en dosis altas, puede utilizarse precozmente, (metilprednisolona 2 a 2.5 mg/kg/d e.v. o hidrocortisona 100 mg cada 8 hrs e.v.) pero por pocos días; su administración tardía y prolongada puede promover complicaciones infecciosas. El manejo de la NET debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos o de quemados. Es básico corregir el desbalance hidroelectrolítico, manejo del dolor con fentanilo, anticoagulación, soporte nutricional y metabólico. Está contraindicado el desbridamiento precoz y agresivo de la piel necrótica, ya que la necrosis es superficial y no interfiere con la reepitelización. [9] El uso de la inmunoglobulina G humana endovenosa en la NET resulta beneficioso para favorecer la renovación epitelial, la dosis empleada habitualmente es de 1 gr/kg/día por 3 a 4 días, siendo fundamental su administración precoz (se necesita chequear los niveles de IgA por riesgo de anafilaxia en pacientes con déficit de esta inmunoglobulina). Existen múltiples publicaciones de pequeñas series de casos, donde se ha demostrado que disminuye la mortalidad, siendo especialmente útil en pacientes con SIDA[10].

b. Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG)

La PEAG es una rara erupción cutánea producida en un 70- 90% por drogas. Su latencia es de menos de cuatro días en individuos previamente sensibilizados y posee una menor tasa de mortalidad en comparación con las RAM anteriormente descritas. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre alta, compromiso del estado general y un exantema generalizado súbito de tipo pustular, que afecta principalmente la zona del rostro y los pliegues del cuerpo. Las pústulas son estériles, superficiales, no foliculares, de 1 a 3 mm de diámetro y se presentan sobre piel eritematosa y edematosa causando ardor y prurito (Figura 5, 6). La reacción rara vez involucra las membranas mucosas, y cuando lo hace, los síntomas son leves. En los exámenes de laboratorio se aprecia neutrofilia con leve eosinofilia y a veces disfunción renal[7].

Figura 5:
Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada[7]

Figura 6:
Pústulas en detalle[7]

Respecto al tratamiento de la PEAG, una vez identificado y suspendido el fármaco gatillante de la reacción, la terapia sintomática con antipiréticos y antihistamínicos es suficiente. El uso breve de esteroides sistémicos y tópicos puede considerarse por un periodo de 1 o 2 semanas. Los principales agentes farmacológicos causales de PEAG son aminopenicilinas como ampicilina y amoxicilina, quinolonas, macrólidos, el diltiazem, y medicamentos antipalúdicos, como la hidroxicloroquina[7].

c. Reacción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Síndrome de hipersensibilidad a drogas o DRESS, es una reacción cutánea severa a medicamentos, que cursa con compromiso cutáneo, hematológico y de órganos funcionales. Presenta un período de latencia largo, de 2 a 6 semanas, tras lo cual el paciente comienza con fiebre y un exantema máculo-papular eritematoso y pruriginoso en cara, tronco y extremidades superiores, que se torna en una dermatitis exfoliativa con edema facial periorbitario característico (Figura 7). Aparecen linfoadenopatías generalizadas, eosinofilia y linfocitosis atípica. El compromiso inflamatorio de uno o varios órganos aparece una semana después de iniciado el rash. Dado el potencial riesgo, la función hepática y renal deben ser evaluadas. Se ha observado en pacientes que cursan con DRESS, un aumento al doble de las transaminasas hepáticas, por mientras que la fosfatasa alcalina y creatinina presentan un aumento de más de 1,5 veces. El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes como fenitoína es un subtipo de DRESS, en el cual el principal órgano afectado es el hígado, produciéndose una hepatitis fulminante, que da cuenta de una alta mortalidad[7].

Figura N°7:
DRESS[7]

En el desarrollo de DRESS, se han visto mayormente involucrados anticonvulsivantes aromáticos como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital; también se han reportados casos por alopurinol y sulfonamidas.

El tratamiento de elección en el DRESS son los corticoides sistémicos y antihistamínicos H1, que deben ser administrados por varias semanas, debido a la alta tasa de recidiva aún después de suspendido el fármaco. Otras drogas inmunosupresoras como la ciclosporina también han sido utilizadas[7].

REFERENCIAS

1- The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos; Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia, Sweden. 2001.

2- Craig K Svensson, Edward W Cowen, and Anthony A Gaspari. Cutaneous Drug Reactions. Pharmacological reviews. 2014; 53(3): 357–379.

3- Álvaro Danza, Maynés López, Magdalena Vola, Alfredo Álvarez-Rocha. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos. Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. Rev. Médica chilena. 2010.

4- Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (Consultada 28-04-2015)

5- Cárdenas C, Arellano J, Alfaro P, Faúndez E, Le-Bert M, Calderón P, et al. Protocolo de Farmacovigilancia a reacciones de hipersensibilidad a medicamentos: Resultados de su aplicación en 5 centros de Santiago. Rev. Chilena Dermatología. 2010; 26(2):131-137.

6- Kathrin Scherer, Andreas J. Bircher. Danger Signs in Drug Hypersensitivity Medical Clinics of North America. 2010; Volume 94, (4):681-689.

7- Mockenhaupt, Maja. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 7.2 (2009): 142-162.

8- Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero X; Roujeau J. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 2000; 136:323- 327.

9- Wetter D, Camilleri M. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 2010; 85(2):131-138.

10- Trent J, Kirsner R, Romanelli P, Kerdel F. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of
Toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. Arch Dermatol 2003; 139:39-43.

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD

Subdepto. Farmacovigilancia

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

19/03/2015

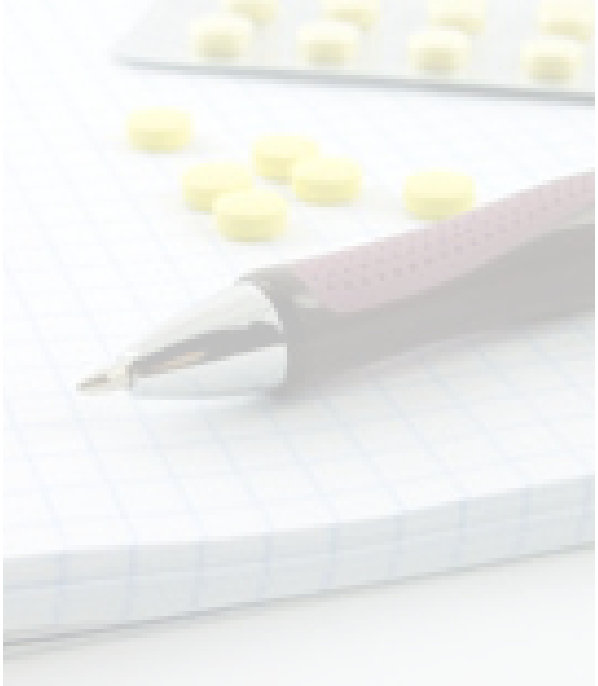
SE HAN ESTABLECIDO EN EUROPA NUEVAS RESTRICCIONES PARA EL USO PEDIÁTRICO DE CODEÍNA

Las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) sobre este tema, fueron muy específicas frente al uso de la codeína. Estas recomendaciones incluyen que la codeína:

- Debería estar contraindicada en niños menores de 12 años. Esto significa que no debe ser utilizada en este grupo de pacientes.
- No está recomendada para ser usada para tos y el resfriado en niños y adolescentes entre 12 y 18 años que tienen problemas respiratorios.
- Todos los medicamentos a base de codeína con formulación líquida deben estar disponibles en envases a prueba de niños para evitar la ingestión accidental.

A partir de esta nueva información disponible, el Instituto de Salud Pública ha decidido someter a evaluación la conveniencia de mantener la indicación de codeína en población pediátrica, la que será analizada en las instancias correspondientes; entre tanto, ha estimado apropiado dar a conocer esta información, haciendo un llamado a los profesionales sanitarios a favorecer el uso de otras alternativas terapéuticas y a evitar el uso de productos que contienen codeína en menores de 12 años.

Para mayor información, consulte el siguiente link:
http://www.ispch.cl/centrodedocumentacion/alertassanitarias



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.

1.-LA OPS NUEVAMENTE ADVIERTE SOBRE PRODUCTOS QUE REPRESENTAN UN RIESGO POTENCIAL PARA LA SALUD Y QUE SON DISTRIBUIDOS A TRAVÉS DE INTERNET.

El 12/03/2015, el Centro Nacional de Enlace del Departamento de Epidemiología, del Ministerio de Salud, puso en conocimiento de ANAMED un aviso emitido por la Organización Panamericana de la Salud refiriéndose a productos con riesgo potencial para la salud, que son distribuidos a través de internet. La información original fue emitida por la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos-FDA y en ella se advierte a los consumidores que no deben adquirir ni usar una serie de productos promovidos para perder peso, ya que contienen diferentes ingredientes ocultos. Los productos aludidos son los siguientes:

- Lean Body Extreme, que contiene sibutramina, desmetil sibutramina, fenolftaleina y sildenafil.
- Diablos Eca Fire Caps, que contiene sildenafil, fenolftaleina, sibutramina y un compuesto análogo de la sibutramina.
- L-Carnitine Sob Strengthening, que contiene sibutramina.
- Black Mamba Hyperrush, que contiene sibutramina
- Natural Max Slimming, que contiene sildenafil, fluoxetina y sibutramina.
- Botanical Slimming (Red), que contiene fluoxetina.

La presencia de estos productos no se ha confirmado en nuestro país; no obstante, esta situación sirve para recordar que el Instituto de Salud Pública ha emitido en oportunidades anteriores información respecto de productos ofrecidos a través de internet que pueden presentarse como productos naturales, que contienen ingredientes potencialmente peligrosos, incluidos medicamentos de prescripción médica u otros retirados del mercado, como es el caso de la sibutramina.

Notas previamente emitidas por el ISP, referente a productos sin registro ofrecido por internet, las puede encontrar en:

http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/08/nota_informativa_seguridad_sobre_venta_productos_farmaceuticos_sinregistro_porinternet_0.pdf

http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2014/11/alerta_publicidad_hormonagonadotrofinacorionicaeninternet.pdf

http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2014/07/alerta_venta_mejoramientosexual.pdf

http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2012/04/DROGA_DECLARADA_OFRECIDAS%20_INTERNET.pdf

2.-LA UTILIDAD DE IVABRADINA EN ENFERMEDAD CORONARIA HA SIDO PUESTA EN DUDA POR EL COMITÉ PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA EUROPEO (PRAC):

El 29 de Septiembre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa señalando que el PRAC procedió a evaluar el impacto del estudio SIGNIFY (estudio aleatorizado, enmascarado y controlado por placebo realizado en 19102 pacientes con enfermedad coronaria estable sin afectación de la función ventricular), en el balance beneficio-riesgo de ivabradina para el

tratamiento sintomático de la angina de pecho estable, en el contexto de resultados de estudios previos, concluyendo que:

a. Ivabradina no tiene efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que su uso en estos pacientes únicamente aporta beneficios en el tratamiento sintomático.

b. El estudio SIGNIFY muestra un incremento pequeño pero significativo de riesgo cardiovascular (muerte cardiovascular e infarto no mortal de miocardio), en pacientes con angina de pecho sintomática (incidencia anual 3,37% en el grupo ivabradina vs 2,86% en el grupo placebo; HR 1,18; IC95% 1,03-1,35).

c. El análisis agregado de los resultados de los ensayos clínicos (40.000 pacientes seguidos durante al menos 3 meses) indica un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular en los pacientes en tratamiento (incidencia 4,86% en el grupo ivabradina vs 4,08% en el grupo placebo; HR 1,26; 95% IC 1,15-1,39).

d. El balance beneficio-riesgo de ivabradina en angina de pecho estable crónica se podría mantener favorable como tratamiento sintomático siempre y cuando se sigan determinadas condiciones de uso las cuales están siendo valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debiendo ser ratificadas posteriormente por la Comisión Europea.

Por lo anterior, la AEMPS procedió a entregar las siguientes recomendaciones:

i. El tratamiento con ivabradina solo debe iniciarse si la frecuencia cardiaca en reposo del paciente es de al menos 70 lpm, con una dosis de inicio no superior a 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día en pacientes mayores de 75 años).

ii. Si el paciente permanece sintomático después de 3 o 4 semanas de tratamiento, la dosis inicial se tolera bien y la frecuencia cardiaca en reposo es de al menos 60 lpm, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día, la cual es la dosis máxima de mantenimiento.

iii. El tratamiento debe suspenderse si los síntomas de angina no mejoran después de 3 meses de tratamiento. También debe valorarse la suspensión si la mejoría en la sintomatología es limitada y no hay una disminución clínicamente significativa de la frecuencia cardíaca.

iv. Se recomienda monitorizar la frecuencia cardiaca antes del inicio de tratamiento y después de un aumento o disminución de la dosis.

v. En caso de fibrilación auricular, se debe interrumpir el tratamiento.

vi. No utilizar ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo en ninguna de sus indicaciones.

Esta alerta no ha sido procesada definitivamente por nuestro Instituto, dado que está a la espera de lo que determine el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

3.-LA FDA HA INFORMADO QUE FERUMOXYTOL PUEDE PROVOCAR REACCIONES ALÉRGICAS GRAVES, POTENCIALMENTE MORTALES.

El 30/03/2015, la FDA publicó que se encuentra en proceso de reforzar una advertencia existente previamente sobre el riesgo de que se produzcan reacciones alérgicas graves, potencialmente mortales, con la administración de Ferumoxytol (Feraheme®), un complejo de hierro utilizado para el tratamiento de la anemia producida por insuficiencia renal; la FDA recomendó que durante su administración se debe seguir

de cerca los pacientes para detectar tempranamente signos y síntomas de reacciones alérgicas graves, incluyendo cambios en la presión arterial y el pulso, por hasta 30 minutos después de cada infusión.

La FDA cambió las instrucciones de prescripción y aprobó una advertencia respecto a estos riesgos. También añadió una nueva contraindicación, en pacientes que han tenido una reacción alérgica a cualquier producto de reemplazo de hierro de administración intravenosa.

Este medicamento no se encuentra aprobado en Chile, por lo cual se ha desestimado la necesidad de emitir un comunicado formal al respecto; no obstante, en esta sección hemos querido mencionarlo, con el fin de reforzar que todos los productos de hierro de administración intravenosa conllevan el riesgo de producir reacciones alérgicas potencialmente mortales.

El comunicado de la FDA se puede encontrar en:

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm440479.htm

4.-LA AEMPS HA INFORMADO SOBRE CASOS DE FALTA DE EFICACIA CLÍNICA DEBIDA A ERRORES DURANTE EL PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO LEUPRORELINA (ELIGARD®).

La AEMPS publicó en su página web el 26/11/2014 una nota informativa destinada a los profesionales sanitarios, dando cuenta de que el Sistema Español de Farmacovigilancia recibió notificaciones por varios casos de falta de eficacia clínica asociada a errores durante el proceso de reconstitución y administración del producto Eligard® en pacientes afectados por carcinomas prostáticos, cuyas consecuencias fueron un incremento de los niveles séricos de testosterona por sobre los valores de castración médica (≤50 ng/dl) y/o de los niveles de antígeno prostático específico (PSA), informando que este tipo de casos también se han notificado en otros países.

Eligard® es un producto que se suministra en dos jeringas cuyo contenido debe ser mezclado hasta su completa homogeneización antes de ser administrado al paciente, siendo la reconstitución y preparación del producto un proceso complejo que consta de 15 pasos consecutivos. Dada la posible trascendencia clínica de una reconstitución inadecuada, la AEMPS decidió recordar y recomendar a los profesionales sanitarios, la importancia de seguir todos los pasos detallados en la ficha técnica y prospecto para su reconstitución.

Este producto también está registrado en Chile, por lo que se ha decidido dar a conocer esta recomendación, de forma que pueda ser adoptada también por los profesionales de nuestros centros asistenciales. La nota informativa de la agencia española se puede consultar en::

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_18-leuprorelina.htm.

5.-ZOPICLONA TAMBIÉN PROVOCA EFECTOS RESIDUALES AL DÍA SIGUIENTE.

La agencia canadiense de medicamentos, Health Canada, publicó el 19/11/2014 que las recomendaciones posológicas de zopiclona fueron modificadas debido a que se determinó que este fármaco, al igual que otros sedantes e hipnóticos, presenta el riesgo de disminuir el estado de alerta al día siguiente. Zopiclona tiene efectos depresores sobre el sistema nervioso central y puede causar deterioro del estado de alerta por efecto residual al día siguiente, afectando actividades como la conducción vehicular. Este efecto puede estar presente a pesar de la sensación del paciente de estar completamente despierto, in-

cluso si se administra en las dosis establecidas. Por esta razón, se ha reducido la dosis inicial recomendada de 7,5 mg a 3,75 mg, la que debe ser administrada una vez por noche, al acostarse. En pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia hepática o renal o aquellos tratados actualmente con inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis no debe exceder de 5 mg. Además, en pacientes que utilicen de forma concomitante otros medicamentos de acción depresora sobre el sistema nervioso central, puede ser necesario un ajuste de dosis.

Los pacientes deben utilizar la dosis efectiva más baja y deben ser instruidos para esperar por lo menos 12 horas después de la administración antes de conducir o realizar otras actividades que requieran alerta mental, especialmente los de edad avanzada y los que han tomado una dosis de 7,5 mg.

La nota informativa de la agencia canadiense se puede consultar en:

http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42253a-eng.php

6.-TESTOSTERONA Y AUMENTO DE RIESGO DE ATAQUES CARDÍACOS Y ACCIDENTES CEREBROVASCULARES.

La FDA, actualizó el 03/03/2015 la información entregada previamente en relación al medicamento testosterona, indicando que exigirá a los fabricantes añadir información en la etiqueta sobre un posible aumento del riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares en los pacientes que toman este fármaco. En enero de 2014, esta misma agencia informó haber decidido someter a evaluación el riesgo de accidente cerebrovascular, ataque cardiaco y muerte, en hombres que usan productos con testosterona, a raíz de la publicación de dos estudios que indicaban un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares en grupos de hombres a quienes se les recetó este medicamento. Esta información también fue dada a conocer el 15 de Julio de 2014 por Health Canada, la que advirtió a pacientes y profesionales de la salud acerca del riesgo de experimentar problemas cardiovasculares de riesgo vital con el uso de terapia de reemplazo con testosterona, los que incluyen, además de cuadros de tromboembolismo pulmonar y en las extremidades, infartos cardiacos y accidentes cerebrovasculares.

Por lo anterior, en Chile se ha iniciado un proceso para incluir esta información en los prospectos de información al profesional y paciente, lo que considera recomendaciones como la necesidad de que, antes de iniciar la terapia, se evalúe al paciente desde el punto de vista cardiovascular, en especial en relación a la presencia de factores de riesgo como presencia de cardiomiopatía isquémica o eventos cardiovasculares previos, y que este medicamento no debe utilizarse para el tratamiento de síntomas inespecíficos que sugieran hipogonadismo si la deficiencia de testosterona no se ha demostrado y si no se han descartado otras posibles etiologías responsables de la sintomatología que presenta el paciente.

El comunicado de la FDA se puede consultar en:

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436259.htm

El comunicado de Health Canada se puede consultar en:

http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/40587a-eng.php

FARMACOVIGILANCIA Y FARMACIA COMUNITARIA

Q.F. Adiela Saldaña
Subdepartamento Farmacovigilancia

Participación de farmacias comunitarias en las actividades de Farmacovigilancia:

Cada farmacia comunitaria cuenta con un profesional Químico Farmacéutico en resguardo de la salud pública, que cotidianamente aporta con el criterio y consejo profesional en la dispensación y utilización de los medicamentos al personal sanitario a su cargo y directamente a las personas que acuden a la oficina de farmacia, esta actividad cotidiana se ve enriquecida con la detección y notificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), contribuyendo así al monitoreo del perfil de seguridad de los medicamentos comercializados en el país. Experiencias internacionales han mostrado que la oficina de farmacia, es parte del sistema de vigilancia de la seguridad de medicamentos, por ej. en el Reino Unido se realizó un estudio de monitorización de sospechas de RAM en pacientes pediátricos en farmacias comunitarias, el cual mostró ser una contribución interesante al sistema de vigilancia de medicamentos, por otra parte un estudio reciente de vigilancia activa (feb.2014) realizado en Canadá con el fin de detectar eventos adversos asociados a productos naturales fue efectuado en farmacias comunitarias, evidenciando que es posible pesquisar eventos adversos en la oficina de farmacia y que se capta un mayor número de eventos adversos comparado con la detección con vigilancia pasiva.

En Chile la notificación de sospechas de Reacciones adversas a medicamentos (RAM) es una actividad obligatoria por parte de los profesionales de salud desde el año 2011, año en que entró en vigencia el Decreto Supremo N°31, en el cual se establece el marco legal de las actividades de Farmacovigilancia en el país, lo que posteriormente fue detallado en la norma general técnica 1402 del año 2012, además el año 2014 en la ley 20.724 (Ley de Fármacos) se menciona que las farmacias "son centros de salud, esto es, lugares en los cuales se realizan acciones sanitarias y, en tal carácter, cooperarán con el fin de garantizar el uso racional de los medicamentos en la atención de salud. Serán dirigidas por un químico farmacéutico y contarán con un petitorio mínimo de medicamentos para contribuir a las labores de farmacovigilancia". Esta normativa sustenta la participación de los profesionales químicos farmacéuticos que se desempeñan en las farmacias comunitarias en las actividades de Farmacovigilancia.

Si buscamos datos estadísticos de la participación de las farmacias comunitarias nos encontramos que si bien las estadísticas del Subdepartamento de Farmacovigilancia (SDFV) muestran un incremento sustancial del nivel de notificaciones desde el año 2011 al 2014, estas estadísticas no reflejan un aumento de las notificaciones de sospechas de RAM provenientes desde la farmacia comunitaria, es más el año 2014 de las 10549 notificaciones recibidas por el SDFV, sólo 1 notificación provino de farmacias comunitarias (véase Boletín de Farmacovigilancia N°4). Esto evidencia que tenemos un reto como país: contar con un sistema de farmacovigilancia en cual participen más activamente las farmacias comunitarias.

Desarrollar actividades de Farmacovigilancia, potencia el rol del Químico Farmacéutico, como profesional de salud, contribuyendo a la monitorización del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados en el país, y dando cumplimiento a las obligaciones que tenemos todos los profesionales de la salud[1].

REFERENCIAS

1.- Decreto supremo N°3: Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano. (Boletín Oficial del estado número 39.995 de 25-06-2011)

2.- Resolución exenta 381 de 20 de junio 2012: Aprueba Norma General Técnica 140, sobre sistema de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano.

3- Ley 20.724: Modifica El Código Sanitario En Materia De Regulación De Farmacias Y Medicamentos (Boletín oficial del Estado, Número 40.783 25-06-11).

3.- Derek Stewart, Peter Helms, Dorothy McCaig, Christine Bond and James McLay. Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies: a pilot study. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59(6): 677–683.

4.- Candace Necyk ,Ross T Tsuyuki, Heather Boon, Brian C Foster, Don LeGatt, George Cembrowski, et al. Pharmacy study of natural health product adverse reactions (SONAR): a cross-sectional study using active surveillance in community pharmacies to detect adverse events associated with natural health products and assess causality. BMJ Open; 2014; 4:1-10.

CASOS CLÍNICOS

En esta sección presentamos 2 casos clínicos, relacionados con el tópico tratado en la sección "Ten Presente". Estos corresponden a notificaciones de casos reales, las cuales contienen elementos importantes para nuestro aprendizaje en farmacovigilancia.

CASO CLÍNICO 1

Comité de Farmacovigilancia
Q.F. J. David Mena Roa

Paciente masculino de 53 años de edad, 68 kg de peso y 170 cm de estatura, con antecedentes de daño hepático crónico secundario a infección por virus Hepatitis C, sin historia previa de alergia a medicamentos. En tratamiento de crisis convulsivas con fenitoína 100 mg 3 veces al día desde el 13 de Junio de 2014.

El 15 de Julio de 2014, consulta en servicio de urgencia por cuadro de 4 días de evolución caracterizado por lesiones cutáneas maculo-eritematosas con bordes definidos en abdomen, que se expanden a extremidades, asociado a prurito, sin compromiso de mucosa, sensación febril, calofríos, artralgias de codos y rodillas. En evaluación dermatólogica se constata edema facial, rash morbiliforme del 90% de la superficie corporal respetando mucosas, adenopatías cervicales. El paciente se muestra con tendencia a la hipotensión (94/64), afebril, levemente deshidratado. En exámenes, destacan eosinofilia (17%), creatinina 1.33 mg/dL y leve ictericia. Se diagnostica DRESS. Se indica suspensión inmediata de fenitoína y se decide cambio a levetiracetam 500 mg/12hrs, reposición de volumen, corticoides endovenosos además de antihistamínicos, tratamiento tópico con vaselina líquida y alfa bisabolol, y mupirocina en zona facial. La evolución de las lesiones cutáneas es favorable por ello se decide disminución progresiva de corticoides y manejo de forma ambulatoria[1].

El síndrome DRESS (Drugs Rash with Eosinphilia and Systemic Symptoms), también conocido como síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS), de trata de una reacción rara y severa, caracterizada por fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, eosinofilia y/o otras normalidades de leucocitos, y afectación de órganos internos[2, 3]. Suele presentarse entre 1 y 8 semanas después de iniciado el tratamiento[4]. Los medicamentos que están más implicados incluyen anticonvulsivantes aromáticos, alopurinol, sulfonamidas, los antirretrovirales (abacavir y nevirapina) y minociclina[2, 4]. El mecanismo exacto aún no se ha determinado, pero en casos asociados al uso de medicamentos anticonvulsivantes se consideran tres componentes: la deficiencia o anormalidad de la enzima hidroxilasa epóxido, la reactivación secuencial de familia de los herpes virus; y predisposición étnica con ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA)[5]. Los pacientes que reciben fenitoína pueden presentar DRESS como una reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos o sólo con signos y síntomas como ictericia, elevación de las transaminasas, hepatomegalia, eosinofilia y/o leucocitosis[4]. Si el paciente presenta el síndrome DRESS se debe suspender el uso de fenitoína y no volver a exponer al paciente a este medicamento y otras hidantoinas[4].

El Comité de FV concluyó que el caso no presenta factores confundentes, por lo tanto, lo evaluó con causalidad "Probable", pues existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM (4 semanas), además el paciente experimenta una respuesta positiva tras la retirada del medicamento. La RAM fue catalogada como un evento Serio, puesto que la reacción adversa causó la hospitalización del paciente. En cuanto a la clasificación por mecanismo, la RAM se clasificó como tipo B[6, 7].

REFERENCIAS:

1.- Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (Consultada 17-03-2015).

2.- Suran L Fernando. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. Australasian Journal of Dermatology. 2014; 55.1:15-23.

3.- Meik, Sabrina, et al. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (síndrome de DRESS): comunicación de 4 casos. Dermatología Argentina. 2010; 16.4: 272-277.

4.- DRUGDEX® System. Truven Health Analytics Inc. http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch. (Consultada 27-03-2015).

5.- Criado, Paulo R., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. The Israel Medical Association Journal: IMAJ.2012; 14.9: 577-582.

6.- The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia y Seguridad de los Medicamentos. Uppsala, Sweden. 2001.

7.- Centro Nacional de Farmacovigilancia. Acta CFV N° 2/20152015Acta

CASO CLÍNICO 2

Comité de Farmacovigilancia
Q.F. J. David Mena Roa

Paciente masculino de 16 años de edad, 60 kg de peso y 170 cm de estatura, con antecedentes de epilepsia, en tratamiento con lamotrigina 100 mg 2 veces al día v.o desde el día 14 de agosto de 2014 y ácido valproico 300 mg 3 veces al día v.o iniciado el día 28 del mismo mes. Ingresa el 28 de agosto de 2014 al servicio de urgencia con exantema maculopapular extenso. En evaluación con dermatólogo, se diagnostica Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), secundaria a lamotrigina. El paciente es derivado a la Unidad de cuidados intensivos y tanto lamotrigina como ácido valproico son suspendidos de forma inmediata, iniciando tratamiento para la reacción adversa con clorfenamina 10 mg cada 8 horas y corticoides sistémicos. Posteriormente, desde el 1 al 3 de septiembre recibe inmunoglobulina IV, dosis total 120 gramos calculado por un total de 2 g/kg. Al momento del reporte el paciente se encuentra no recuperado y presenta cicatrices extensas como secuelas del cuadro[1].

La NET se ha reportado en un rango de un 0,3% en adultos y en 0,8% de los pacientes pediátricos con epilepsia tratados con lamotrigina, la incidencia de NET es muy baja y varía entre 1.2 a 7 casos por millón[2, 3, 4]. En pacientes con trastornos del estado de ánimo, bipolares u otros, los ensayos clínicos han reportado erupciones cutáneas graves en un 0,08 % de los pacientes que recibieron lamotrigina como monoterapia inicial y en un 0,13% para los que recibieron lamotrigina como terapia adyuvante. La mayoría de los casos se han presentado entre las 2 a 8 semanas de iniciado del tratamiento con lamotrigina, pero en algunos casos esto ocurrió después del tratamiento a largo plazo.[2]

El Comité de Farmacovigilancia evaluó el caso con causalidad Probable, dado que se presentó una asociación temporal razonable en relación al uso del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM (2 semanas). Además la RAM se encuentra descrita para el medicamento sospechoso y el caso no describe otros antecedentes que puedan contribuir al desarrollo de la reacción adversa señalada. Si bien el ácido valproico, es un anticonvulsivante que también se ha relacionado con casos de NET, la relación temporal existente entre el inicio del fármaco y la aparición de la RAM, no concuerdan con el periodo de latencia descrito en literatura. El caso fue evaluado como Serio, ya que causó la hospitalización del paciente, puso en riesgo su vida y produjo secuelas. En cuanto al mecanismo de la reacción es clasificado como tipo B[5, 6].

REFERENCIAS:

1.- Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (Consultada 27-02- 2014).

2.- DRUGDEX® System. Truven Health Analytics Inc. http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch (consultada27-02-2014).

3.- Luís Alberto Chamorro Noceda, Elva Avalos Morínigo, Liz Mabel Vega, Laura Rojas de Recalde, Zoilo Morel, Myriam Palacios de Giménez. DRESS syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Due to Lamotrigine: a Report of Two Cases. Pediatr. (Asunción). Vol.41 n° 2. 2014.

4.- U.S. Food and Drug Administration. 4.3. Full Prescribing Information LAMICTAL. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020241s049,020764s042,022251s012lbl.pdf (Consultada 27-04-2015).

5.- The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia y Seguridad de los Medicamentos. 1st ed. Uppsala, Sweden.2001

6.- Centro Nacional de Farmacovigilancia. Acta CFV N° 2/2015.