

Reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo notificadas al Instituto de Salud Pública de Chile durante el año 2013.

María Catalina Martínez D¹, Marco Muñoz C¹, Eliana Faúndez L², Adiel Saldaña V^a, Juan Roldán S^a.

¹Residente Dermatología Universidad de Chile; ²Dermatóloga Servicio Dermatología Hospital Clínico de la Universidad de Chile; ^aQuímico Farmacéutico Subdepartamento de Farmacovigilancia Instituto de Salud Pública de Chile.

Resumen

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se encuentran en forma habitual en la práctica clínica, representando hasta el 2% del total de consultas dermatológicas. Dentro de las RAM reportadas, hasta el 30% corresponderían a RAM mucocutáneas (RAM-MC). El Programa de Farmacovigilancia se implementó en Chile el año 1995. Desde el año 2011 se encuentra normado, siendo de carácter obligatorio la notificación al Subdepartamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP). El objetivo de este trabajo es describir retrospectivamente las notificaciones de sospechas de RAM-MC realizadas al ISP durante el año 2013. Se obtuvo un total de 113 notificaciones, la mayoría de ellas en mujeres (59,3%). Las RAM-MC más frecuentemente notificadas fueron erupción eritematosa (47,8%), hiperpigmentación de la piel (23,9%), síndrome de Stevens Johnson (8,8%) y anafilaxia (8,8%). Los fármacos involucrados con mayor frecuencia fueron los quimioterapéuticos (28,3%), antibióticos (19,5%), otros (15%) y anticonvulsivantes (8%).

Palabras claves: reacciones adversas a medicamentos, farmacovigilancia, compromiso mucocutáneo.

Summary

Adverse drug reactions (ADRs) are seen routinely in clinical practice, representing up to 2% of dermatology consultations. Among the reported ADRs, up to 30% correspond to mucocutaneous ADRs-MC. The Pharmacovigilance Programme was implemented in Chile in 1995. Since 2011 its notification is mandatory to the Subdepartment of Pharmacovigilance of the Public Health Institute (ISP). The aim of this study is to describe retrospectively the reports of suspected ADRs-MC made to the ISP during 2013. A total of 113 notifications were obtained, most of them in women (59.3%). The RAM-MC more frequently reported were erythematous rash (47.8%), skin hyperpigmentation (23.9%), Stevens Johnson syndrome (8.8%) and anaphylaxis (8.8%).

The drugs most often involved were chemotherapeutics (28.3%), antibiotics (19.5%), others (15%) and anticonvulsants (8%).

Key words: adverse drug reactions, pharmacovigilance, mucocutaneous involvement.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son todos aquellos efectos nocivos y no deseados causados por un medicamento usado en sus dosis habituales en el ser humano, ya sea con fines de diagnóstico, prevención o tratamiento o para modificar una función biológica¹. Se encuentran en forma habitual en la práctica clínica dermatológica, representando hasta el 2% del total de las consultas ambulatorias². Dentro de las RAM reportadas, se ha descrito que hasta el 30% de ellas corresponderían a RAM mucocutáneas (RAM-MC)^{3,4}. Pueden

presentarse en forma de erupciones leves hasta cuadros que ponen en peligro la vida del paciente.

La farmacovigilancia (FV) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las actividades relacionadas con la detección, evaluación y comprensión de los efectos adversos de los medicamentos, para determinar su frecuencia, gravedad, incidencia y prevenir su aparición. La OMS recomienda que los gobiernos y especialmente las agencias de Control de Medicamentos difundan información sobre medicamentos para promover su empleo de forma segura y eficaz.

Correspondencia: María Catalina Martínez D.

Correo electrónico: catalina.mdeck@gmail.com

Además que participen en la vigilancia de las RAM a través de programas permanentes de FV para conocer la seguridad en la utilización de los fármacos en la población una vez comercializados^{5,6}.

En este contexto, la Dirección del Instituto de Salud Pública (ISP) creó en nuestro país el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia- CENIMEF (resolución N° 1093/1993), que fue el responsable de planificar, evaluar y desarrollar el Programa Nacional de FV⁷.

En abril del año 1995 se implementó el sistema de notificación voluntaria o espontánea de sospecha de RAM en 5 hospitales de Santiago; dos hospitales clínicos universitarios, un hospital pediátrico, uno de adultos y una clínica privada. Así, en marzo del año 1996 Chile fue aceptado como miembro integrante del Programa OMS, siendo el quinto país sudamericano en ser aceptado por el organismo internacional.

Posteriormente se expandieron las actividades de FV a todos los establecimientos hospitalarios públicos y privados, así como a la Industria Farmacéutica en nuestro país.

En el año 2011 se consolida el Programa Nacional de FV a partir del desarrollo e implementación de la normativa que regula la actividad en Chile. La FV se incluye en el nuevo Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso humano (DS N° 3/2010) y se aprueba la Norma Técnica respectiva (N° 140) por parte del Ministerio de Salud⁸.

De acuerdo a esta Norma Técnica, el método de FV utilizado por el Programa Nacional de FV es la notificación espontánea, la que consiste en comunicar al ISP las sospechas de RAM en un formulario creado para tal fin. El encargado de la recepción y registro de las RAM es el Subdepartamento de Farmacovigilancia.

Deben notificarse las sospechas de RAM que involucren a todos los medicamentos incluyendo vacunas, productos biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos, productos homeopáticos y gases medicinales. Se debe notificar toda sospecha de RAM de la que se tome conocimiento, dando prioridad a las reacciones adversas graves o inesperadas y a todas aquellas provenientes de medicamentos de reciente comercialización en el país⁹.

La notificación puede ser realizada por cualquier profesional de la salud: médicos, químicos farmacéuticos (QF), enfermeras, matronas, odontólogos, kinesiólogos, entre otros. También pueden notificar los directores técnicos de los centros asistenciales y los directores técnicos de farmacias con recetas magistrales y prescriptores de formulaciones magistrales y oficiales. En el caso de la Industria Farmacéutica (Titulares

de Registro Sanitario), el responsable de la notificación es el director técnico, quien puede delegar sus funciones a un encargado de FV⁹.

Las sospechas de RAM graves se deben comunicar al Centro Nacional de FV dentro de las 72 horas siguientes a la toma de conocimiento del hecho. El resto deberán notificarse dentro del plazo de 30 días. En el caso de la Industria Farmacéutica, deberán comunicar toda RAM grave, inesperada o que involucre medicamentos de reciente comercialización (aquel que se encuentre a menos de 5 años de su introducción en el país), de forma inmediata y en cualquier caso en un plazo máximo de 15 días calendario a partir de la toma de conocimiento del hecho. El resto de ellas deberán ser notificadas en forma mensual dentro de los primeros 5 días hábiles del mes siguiente al que se informa⁹.

La notificación de sospechas de RAM puede realizarse en forma manual o en línea. Durante el año 2014 se inició la implementación del sistema de notificación en línea (RED-RAM), alcanzando 130 centros tanto públicos como privados.

A la fecha, no existen publicaciones con datos objetivos sobre la notificación real de RAM- MC realizadas al ISP.

Objetivos

El objetivo de este estudio es describir retrospectivamente las notificaciones de sospechas de RAM- MC realizadas al ISP desde Enero a Noviembre del año 2013.

Metodología

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de las notificaciones de sospechas de RAM-MC realizadas al ISP desde Enero a Noviembre del año 2013. Para ello se contó con acceso a la base de datos del Subdepartamento de Farmacovigilancia del ISP.

Las variables a analizar fueron: edad y género del paciente, tipo de RAM- MC, fármaco involucrado, lugar de notificación, profesional que notifica, resultado de la RAM-MC, gravedad de la RAM-MC y causalidad. Para la tabulación de datos se utilizó Microsoft Excel®.

Resultados

Se obtuvo un total de 113 notificaciones de RAM-MC al ISP entre los meses de Enero a Noviembre del año 2013. El rango de edad de los pacientes afectados fluctuó entre los 6 meses

y los 96 años, con un promedio de edad de 43,4 años. La mayoría de las RAM-MC ocurrió en mujeres (59,3%).

En relación al tipo de RAM- MC, casi la mitad de ellas correspondió a erupciones eritematosas (47,78%), seguido por hiperpigmentación de la piel (23,89%). El tercer lugar fue compartido por síndrome de Stevens Johnson (8,84%) y anafilaxia (8,84%), seguido por síndrome de hipersensibilidad a drogas (4,42%). Un 1,76% de las notificaciones correspondieron a reacciones de fotosensibilidad y urticaria aguda. Las tipos de RAM- MC menos frecuentemente notificadas fueron eritema multiforme mayor (0,88%), vasculitis (0,88%) y reacción tipo lupus like (0,88%) (Figura 1).

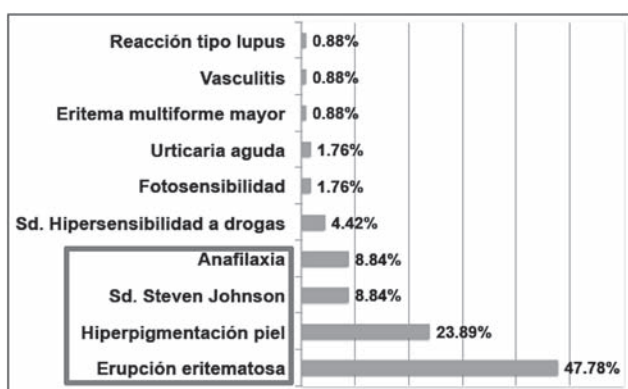


Figura 1. Distribución de RAM- MC notificadas según forma de presentación clínica.

En relación al fármaco involucrado, el 28,32% de las notificaciones de RAM-MC fueron atribuidas al grupo de los quimioterapéuticos, seguido en un 19,43% por los antibióticos. Los anticonvulsivantes fueron el agente causal en el 7,96%, mientras que los medios de contraste yodado y los antiinflamatorios no esteroideos contribuyeron con un 7,08% cada uno. Con menor frecuencia se vieron involucrados los agentes antivirales (4,42%), agentes antitrombóticos (2,65%), agentes biológicos (2,65%), vacunas (1,77%), paracetamol (1,77%) y antiespasmódicos (1,77%). Un 15,04% correspondió a otros fármacos (Figura 2).

En cuanto al lugar de notificación, el 68,2% de las notificaciones de RAM- MC provino de la Industria Farmacéutica y el 31,8% de Centros Asistenciales.

En relación al profesional que notifica, la mayoría de las notificaciones fueron realizadas por QF (66,37%). Un 15,04% de las notificaciones fueron realizadas por médicos, un 7,96% por enfermeras y un 0,88% por tecnólogos médicos. Un 7,07% de las notificaciones fueron realizadas por otros profesionales. En el 2,65% de las notificaciones no se señala quién fue el responsable de la notificación (Figura 3).

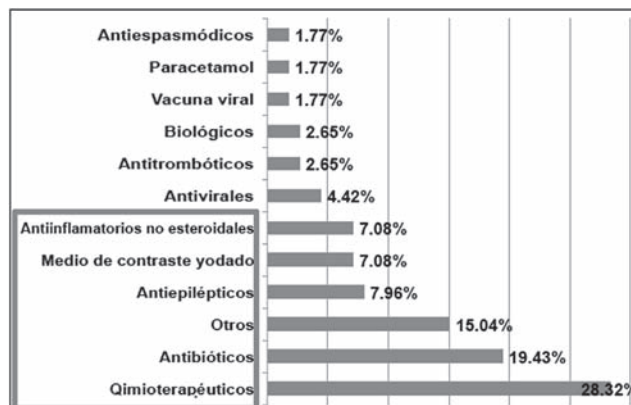


Figura 2. Distribución de RAM- MC notificadas según fármaco involucrado.

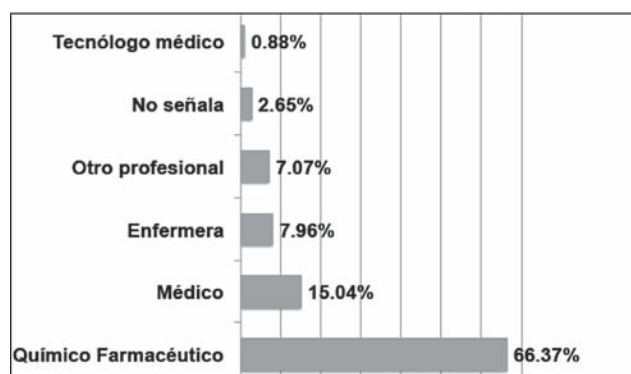


Figura 3. Distribución de RAM- MC según profesional que notifica.

En relación a la gravedad de las RAM- MC notificadas al ISP, la mayoría fueron leves (55%). Un 21% del total de RAM- MC notificadas fueron graves y un 17% fueron catalogadas como de gravedad moderada. En un 5% de las notificaciones la gravedad fue desconocida y un 2% de las notificaciones resultaron fatales (Figura 4).

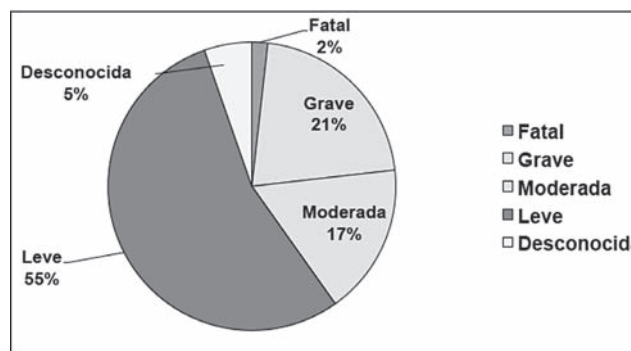


Figura 4. Distribución de RAM- MC notificadas según gravedad.

Por otro lado, en relación al resultado de la RAM- MC, el 47% de los pacientes se recuperó sin secuelas. El 45% se catalogó como no recuperado. En el 6% de las notificaciones, el resultado de la RAM- MC fue desconocida y en el 2% ocasionó la muerte (Figura 5).

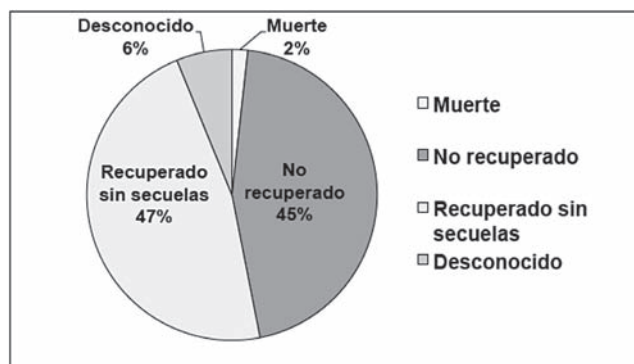


Figura 5. Distribución de RAM- MC notificadas según resultado.

En cuanto a la causalidad de la RAM- MC, ésta fue no evaluable o inclasificable en el 63% de las notificaciones existentes. Se catalogó como probable al 6%, posible al 30% e improbable al 1%.

En relación a la causalidad según el fármaco involucrado, en el grupo de los quimioterapéuticos el 88% de ellas fue no evaluable y el 12% se clasificó como posible. En el grupo de los antibióticos, el 50% de ellas fue no evaluable, el 45% posible y el 5% fue catalogada como probable. En el grupo de los anticonvulsivantes el 67% de los casos se catalogó como posible, mientras que el 11% como probable y en el 22% la causalidad fue no evaluable. En el grupo de los medios de contraste yodado la causalidad fue no evaluable en la mitad de los casos. Un 25% fue catalogada como posible y el otro 25% como probable (Figura 6).

Discusión

Respecto a la distribución por género, los resultados concuerdan con lo publicado en la literatura, constituyendo el género femenino un factor de riesgo para la aparición de las RAM¹⁰.

En relación a la presentación clínica de las RAM- MC notificadas, se observa un predominio de RAM- MC leves como lo son las erupciones eritematosas. Ésta es la presentación más comúnmente descrita. Generalmente aparece en forma de rash máculo- papular pruriginoso en tronco y/o cabeza, que se extiende en forma céfalo caudal y hacia la periferia en forma simétrica, 1 a 2 semanas después del inicio del fármaco causal y desaparece 1 a 2 semanas tras su suspensión. El

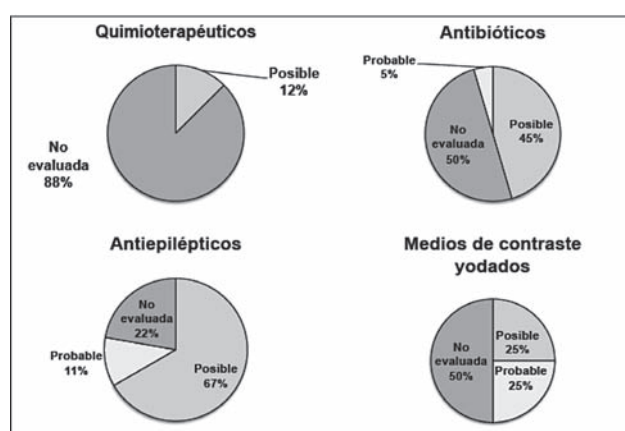


Figura 6. Causalidad según grupo de fármaco involucrado.

principal diagnóstico diferencial debe realizarse con exantemas virales.

Un porcentaje importante de las notificaciones correspondieron a RAM- MC graves (22%), considerando las formas clínicas de anafilaxia, síndrome de Stevens Johnson y síndrome de hipersensibilidad a fármacos. Esto podría explicarse por la relevancia implicada en las RAM- MC graves.

Los fármacos involucrados con mayor frecuencia fueron los quimioterapéuticos. Esto concuerda con los resultados obtenidos en un estudio realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile publicado el año 2011¹¹. Concuerda con que en los servicios de Oncología la notificación de RAM se realiza en forma habitual.

En cuanto al profesional que notifica, es el QF el que realiza la mayoría de las notificaciones. Generalmente los encargados de los programas de FV en los centros asistenciales e industria farmacéutica corresponden a QF, quienes presentan una mayor formación y conocimiento de la FV. Los profesionales médicos realizan apenas el 15,04% de las notificaciones, lo que deja al descubierto una pobre participación y falta de compromiso. Cabe destacar que aproximadamente dos tercios de las notificaciones provienen de la Industria Farmacéutica (68,2%) y tan sólo un 31,8% de Centros Asistenciales.

Respecto al resultado de las RAM- MC notificadas, la mayoría de los pacientes se recuperó sin secuelas (47%), ya que la mayoría de las notificaciones fueron leves. Del total de notificaciones de RAM- MC realizadas durante el año 2013 se encontró un 2% de resultados fatales.

La causalidad de las RAM hace referencia a la probabilidad de que un medicamento sea el agente causal de una reacción adversa observada. Existen distintos métodos para evaluar la causalidad, como por ejemplo el algoritmo de Naranjo y cola-

boradores o el método de evaluación descrito por The Uppsala Monitoring Centre, Centro colaborador de la OMS. Éste último es el utilizado por el Centro nacional de FV en nuestro país y clasifica a las RAM en definitiva, probable, posible, improbable, no clasificada y no evaluable o inclasificable⁹.

La RAM definitiva es aquella en la cual existe una secuencia temporal pausable en relación a la administración del fármaco, la RAM no puede ser explicada por una enfermedad concurrente ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias y la respuesta a la supresión del fármaco es clínicamente plausible. Además se reproduce la RAM al readministrar el fármaco⁹.

La RAM probable es aquella en la cual existe una secuencia temporal razonable en relación a la administración del fármaco, es improbable que la RAM se atribuya a una enfermedad concurrente o al efecto de otros medicamentos o sustancias y la respuesta a la supresión del fármaco es clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición⁹.

La RAM posible es aquella en la cual existe una secuencia temporal razonable en relación a la administración del fármaco, pero que puede ser explicado también por alguna enfermedad concurrente o por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara⁹.

La RAM improbable es aquella en la cual existe una secuencia temporal improbable en relación a la administración del fármaco y que puede ser explicado de forma más plausible por alguna enfermedad concurrente o por el efecto de otros medicamentos o sustancias⁹.

La RAM no clasificada es aquella en la cual es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen⁹.

La RAM catalogadas como no evaluable o inclasificable es aquella en la cual la información disponible es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos⁹.

Se observa que en aproximadamente dos tercios de las notificaciones la causalidad no fue evaluada, debido principalmente a la información insuficiente entregada en el documento de notificación. Sólo en el grupo de los anticonvulsivantes, la causalidad se catalogó como no evaluable o inclasificable en un menor porcentaje de casos (22%).

Conclusiones

Si bien el programa de FV se encuentra normado desde el año 2011 por ley en nuestro país (Norma Técnica N° 140 por parte del Ministerio de Salud), existe una considerable sub-

notificación, principalmente aquellas provenientes de Centros Asistenciales.

El Programa Nacional de FV implementado no sólo debe recopilar la información de las notificaciones de RAM, sino además difundir y facilitar las instancias y formas de notificación para hacer partícipe a todos los profesionales del área de la salud.

Aún falta información para determinar la situación real de RAM-MC teniendo como gran limitante la subnotificación existente. Conocer la realidad de las RAM-MC en la población chilena, permitirá crear estrategias de prevención por fármacos potencialmente riesgosos.

Este trabajo corresponde al primer acercamiento a la realidad nacional de RAM-MC notificadas al ISP.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Genova 2002.
2. Aldama A, Gorostiaga G, Rivelli V. Farmacodermias: Frecuencia y Características Clínicas en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional, Paraguay. *Rev Chilena Dermatol.* 2006; 22(2):90-95.
3. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt k. Drug- induced cutaneous reactions. *J Am Med Assoc* 1986; 256:3358-63.
4. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon M, Caputi A, Ghiotto E et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(6):839-846.
5. Organización Mundial de la Salud; The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia. 2001.
6. Organización Panamericana de la Salud; Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, 2010.
7. Programa de Farmacovigilancia en Chile. Subdepartamento de Farmacovigilancia, Instituto de Salud Pública de Chile. www.ispoch.cl
8. Norma General Técnica 0140 del Ministerio de Salud sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos farmacéuticos de uso Humano.
9. Instructivo para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos 2014. Cuarta edición. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Santiago de Chile, Septiembre 2014.
10. Tran C, Knowles S, Liu B, Shear N. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998;38;1003-9.
11. Ramírez C, Faúndez E, Orellana R. Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2011; 22:104-12.