



CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

MINISTERIO DE SALUD - EL SALVADOR

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

Dirección:

Boulevard Merliot y Av. Jayaque. Edificio DNM, Urb. Jardines del Volcán. Santa Tecla. La Libertad, El Salvador.

E-mail:

farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv
vigilancia.sanitaria@medicamentos.gob.sv

Teléfono:

2522-5056

Ver más en http://cnfv.salud.sv/

Grupo editorial:

Dra. Silvia Elena Larin
Dr. Miguel Ernesto Elas
Licda. Erika Maldonado
Lic. Francisco Bosco Cortez

Revision:

Dra. Claudia Fuentes

En este volumen:

Table listing contents: Estadísticas del Centro nacional de Farmacovigilancia a Junio del 2019 (Pag. 2-7), Vigilancia de los ESAVI y Errores Programáticos (Pag. 8-10), Noticias sobre la función reguladora de Farmacovigilancia (Pag. 11-12), Capsula Informativa (Pag. 13-23)

Le invitamos a utilizar nuestra hoja de notificación en la siguiente dirección electrónica: http://cnfv.salud.sv/hoja-ram-esavi-electronica-en-linea.

Sus comentarios los puede hacer llevar en la dirección electrónica: farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv

Advertisement titled '¿Te hizo daño un medicamento ó vacuna?' with contact information for the National Center for Pharmacovigilance and a cartoon illustration of a boy with a rash.

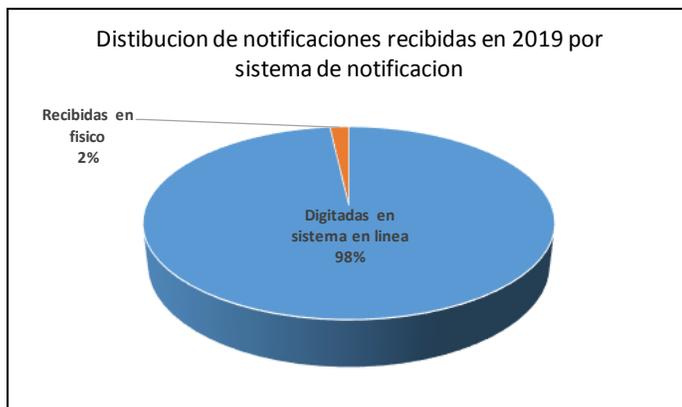


**ESTADÍSTICAS DEL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA, AÑO 2019**

En este artículo se presentan los resultados del análisis estadístico realizado con la información proveniente de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), los cuales corresponden, a los casos reportados de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM), eventos supuestamente atribuibles a vacunas e inmunizaciones (ESAVI) y a problemas relacionados a medicamentos (fallas terapéuticas, errores de medicación y errores programáticos) recibidos y validados durante el primer semestre del 2019. La base de datos está sujeta a eventuales modificaciones, ya sea por información retrasada, por corrección de errores o por actualización de base, por lo que esta estadística corresponde a la información disponible en el sistema de información hasta el 30 de julio, con casos ocurridos en el periodo de enero a junio 2019.

**a. Numero de notificaciones recibidas.**

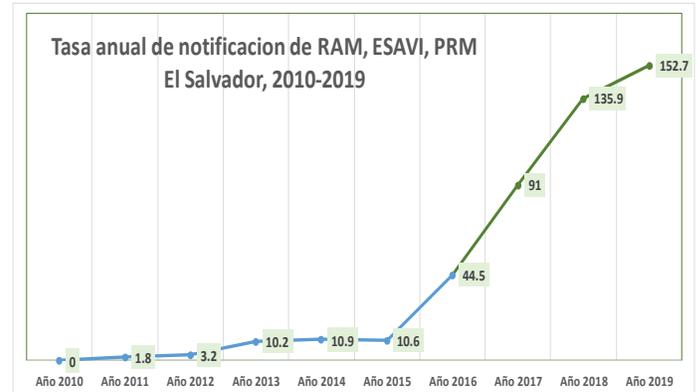
Para el primer semestre se recibieron un total de 961 reportes, 944 se registraron directamente en el sistema en línea y 17 se recibieron en forma física.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

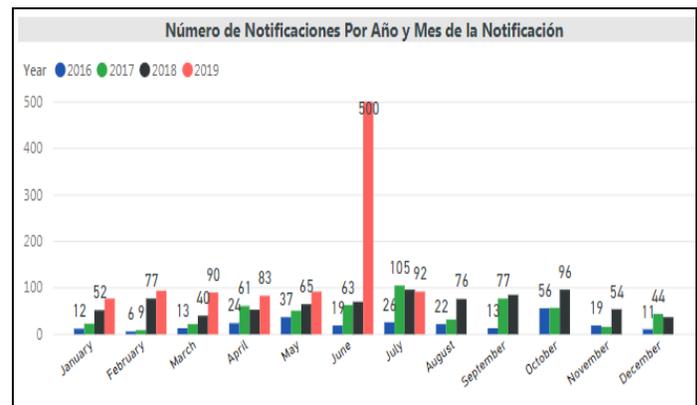
La tasa de notificación anual de RAM en El Salvador por millón de habitantes, ha ido incrementándose año con

año, desde el 2010 con una tasa de 0 x 1 millón hab a 152.7 x cada millón de hab para el primer semestre del año 2019.



Fuente: Hojas RAM, 2010 a 2015, Base de Vigiflow, 2016-2017, base de sistema de información de Farmacovigilancia 2019 y población DIGESTYC, de censo 2007.

Al comparar mensualmente, podemos observar que para el 2019 se tiene una tendencia al aumento más acentuada en marzo y abril. Para el mes de junio se tuvo el fenómeno de un altísimo incremento, debido a que un prestador público de salud notifica todos los casos que habían ocurrido en el semestre en las diferentes instituciones a nivel nacional.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

La calidad de la información de las notificaciones ha sido otro aspecto que se ha venido mejorando cada año, teniendo así que para el semestre 2019, se recibieron un total de 961 reportes, de los cuales 926 (96%) contenía la información básica para evaluar la causalidad entre el medicamento y la RAM, es decir válidas para el análisis.



Calidad de información de las notificaciones, 2017-2019

Calidad de notificación	Año 2017		Año 2018		Año 2019	
	#	%	#	%	#	%
Total de notificaciones recibidas	687	100	879	100	961	100
<b>Total notificaciones validas</b>	<b>560</b>	<b>82</b>	<b>740</b>	<b>84</b>	<b>926</b>	<b>96</b>
Total de notificaciones no validas	127	28	139	16	35	4

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

**b. Características demográficas relevantes de los afectados por sospecha de RAM y ESAVI.**

En la distribución por sexo, se encontró que la mayor notificación de casos es en el sexo femenino con un 74%(682 casos) y el sexo masculino con 243 casos con un 26%; con los grupos de edad, siguen siendo los casos de los adultos mayores los que más se reportaron, seguido por el grupo de los adultos; en los grupos de lactantes y niños se ven con cifras elevadas por los casos de ESAVI y errores programáticos, no se puede aseverar que hay aumento sino que la vigilancia y la notificación de estos casos se mantuvo constante el porcentaje, (aunque se aumentó en números absolutos) en el primer semestre de ambos años, un 13% (45/314 casos) en 2018 y un 12% (107/926 casos) en 2019.

Numero de reportes de sospecha de RAM, ESAVI,PRM por grupo de edad, 2019	
Grupo de edad	No. Reportes
Neonato (menor de 28 días)	1
Lactante (de 1 mes a 364 días)	54
Niño (1 a 13 años 364 días)	69
Adolescente (14 a 19 años)	14
Adulto (20 a 59 años)	370
Adulto mayor de edad (de 60 años a mas)	378
No dato	40
<b>Total</b>	<b>926</b>

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

**c. Origen de las notificaciones sospechosas de RAM, ESAVI, PRM según unidades notificadoras y procedencia del paciente, 2019.**

De 1,194 unidades efectoras que estaban registradas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en todo el 2018 notificaron 231 establecimientos que representa el 19.3%; al primer semestre del 2019, con censo actualizado, el porcentaje de unidades notificadas que están registradas y que han notificado es el 16% (187/1,176), establecimientos del ISSS han aumentado la notificación, no así los otros prestadores que se observa un leve decremento, a pesar de eso, se predice de continuar con este grado de notificación para final de año el porcentaje será favorable.

Porcentaje de Unidades notificadoras activas							
Prestador	Total unidades notificadoras censadas para 2018	Total unidades que notificaron en año 2018	% de unidades que notificaron por prestador en 2018	Prestador	Total unidades notificadoras censadas para 2019	Total unidades que notificaron en primer semestre 2019	% de unidades que notificaron por prestador en 2019
MINSAL	822	181	22	MINSAL	804	134	17
ISSS	82	21	26	ISSS	82	36	44
FOSALUD	166	2	1.2	FOSALUD	166	1	0.3
COSAM	3	1	33	COSAM	3	0	0
ISBM	55	0	0	ISBM	55	0	0
Industria	50	25	50	Industria	50	16	32
Privado	16	6	38	Privado	16	0	0

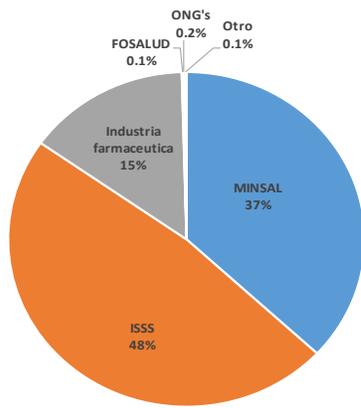
Año 2017, el **9.5% (99/1047)** de unidades efectoras reportaron al menos 1 caso.  
Año 2018, el **19.3% (231/ 1,194)** de unidades notificadoras reportaron al menos 1 caso.  
Al primer semestre 2019, el **16% (187/ 1,176)** de unidades notificadoras reportaron al menos 1 caso.

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Según el tipo de prestador, para el año 2019, el sector público es el que aporta el mayor porcentaje de notificaciones con el **85%**; (Ministerio de Salud: 235 casos por Unidades Comunitarias de primer nivel de atención y 107 casos por hospitales nacionales, ISSS: 23 casos por hospitales, 300 casos en unidades médicas y 120 casos en clínicas comunales; FOSALUD 1 caso reportado); un 15% (137 casos) por la industria farmacéutica; un 0.2% (2 caso) por clínica ONG'S y 0.1% por otro.

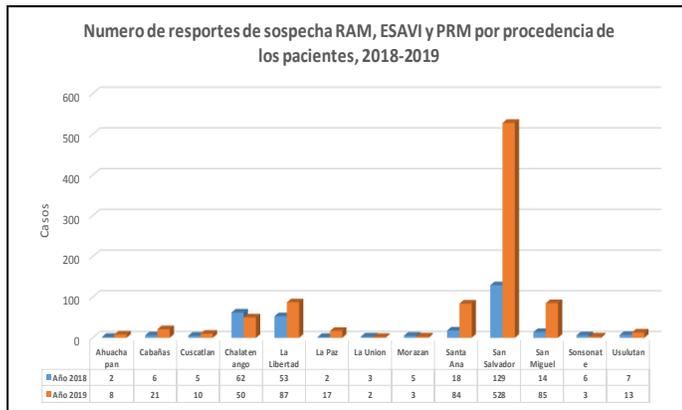


Reporte de notificaciones por tipo de Unidad efectora, 2019



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Para el periodo evaluado, se cuenta con reportes de pacientes que, según su procedencia, con representación del 100% de los departamentos del país, más de 1 notificación en el periodo evaluado; en todos ellos hubo incremento en el reporte de casos en comparación de años anteriores.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Los departamentos de donde proceden el mayor número de casos fueron: San Salvador con el 57% (528 casos), La Libertad y San miguel con un 9% cada uno (87 y 85 casos respectivamente). Los departamentos de La Unión, Morazán, Sonsonate y Ahuachapán son los que en el primer semestre han reportado menos de 10 casos. La mayor tasa de notificación es del departamento de San Salvador con 33.6 notificaciones de reacciones adversas x cada 100,000 hab y la menor tasa es del

departamento de la Unión con 0.83 notificaciones de reacciones adversas x cada 100,000 hab

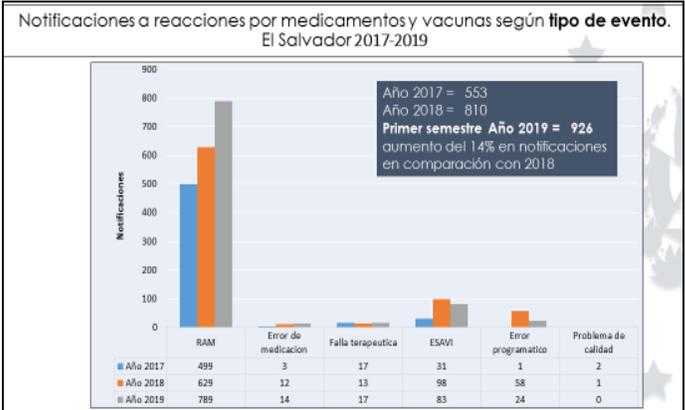
NOTIFICACIONES A REACCIONES POR MEDICAMENTOS Y VACUNAS POR DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA DEL PACIENTE Y TIPO DE EVENTO. EL SALVADOR 2019

Departamento	RAM (789)	ESAVI (83)	Falla terapéutica (17)	Error de medicación (14)	Error programático (24)	Total notificaciones (926)	Tasa de notificación x 100,000 hab
Santa Ana	71	12	0	0	1	136	25.9
Sonsonate	2	1	0	0	0	3	6.8
Ahuachapán	5	3	0	0	0	8	2.5
La Libertad	74	6	6	0	1	87	13.2
Chalatenango	48	0	0	0	2	50	25.9
San Salvador	472	21	8	0	27	528	33.6
La Paz	12	3	2	0	0	17	5.5
Cuscatlán	6	2	0	0	2	10	43.2
Cabañas	17	3	1	0	0	21	14.1
San Vicente	1	13	0	0	1	15	9.3
San Miguel	70	13	0	0	2	85	19.5
La Unión	2	0	0	0	0	2	0.83
Morazán	1	2	0	0	0	3	1.7
Usulután	8	3	0	0	2	13	3.7

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

#### d. Tipo de notificaciones y profesion del notificador.

En cuanto al tipo de evento reportado, para este periodo se ha tenido un 14% de mas notificaciones que el total de casos en el año 2018, siendo las RAM mayormente reportadas con el 85%, seguido de los ESAVI con el 9%, los errores programaticos con el 3% y problemas relacionados con medicamentos el 3%.



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

En el 71% de los casos fueron notificados por médicos consultantes, en un 22% por referentes de farmacovigilancia, un 2.3% por farmacéuticos y un 4.7% por otro profesional de salud.

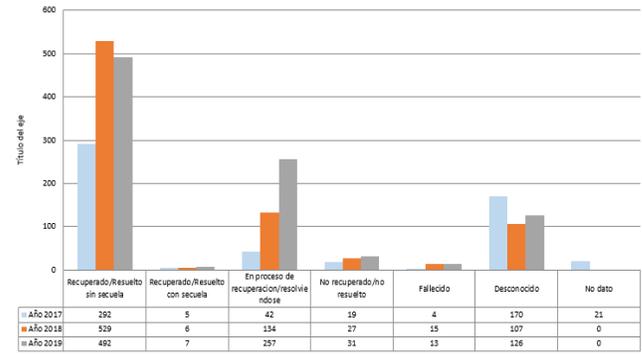


Porcentaje de reportes por tipo de recurso notificador, 2017-2019						
Tipo notificador	2017	%	2018	%	2019	%
Farmacéutico	76	13.8	45	5.5	22	2.3
Medico consultante	473	85.5	439	54.2	670	71
Referente de farmacovigilancia	-	-	268	33	208	22
Otro profesional	1	0.2	58	7.3	44	4.7
No dato	3	0.5	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>553</b>	<b>100</b>	<b>810</b>	<b>100</b>	<b>944</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de

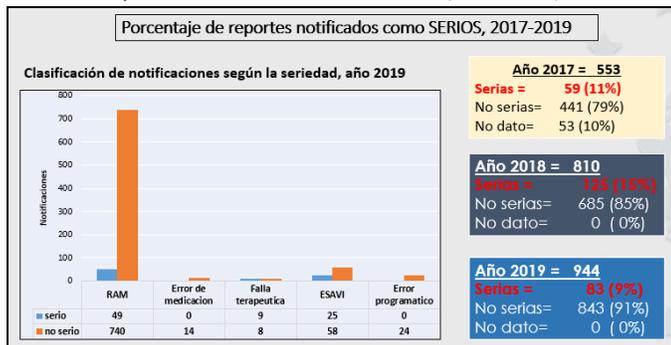
Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

NOTIFICACIONES A REACCIONES POR MEDICAMENTOS Y VACUNAS SEGÚN RESOLUCIÓN DEL EVENTO. EL SALVADOR 2017-2019



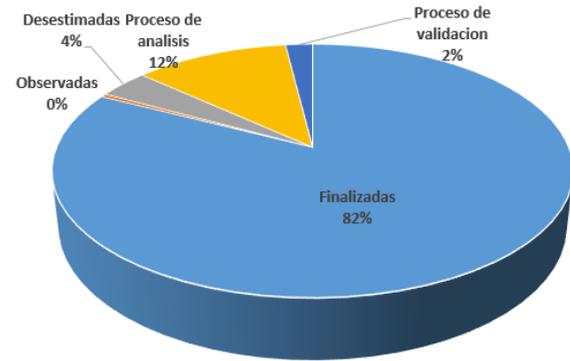
Fuente: Base de Sistema de información, CNFV 2018

En el 91% (740 casos) de las notificaciones fueron casos no serios y el 9% fueron casos serios (83 casos).



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Clasificación de notificación según estado del caso en el sistema de información, al 30 junio 2019



Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

En la distribución por sexo, se encontró que la mayor notificación de RAM es en el sexo femenino con un 74% y en el sexo masculino con un 26%.

Para el año 2019, el 54% (499 casos) la reacción se resolvió por completo, en un 28% (257 casos) recuperándose o resolviendo la reacción, en el 14% el notificador desconocía el desenlace de la reacción, en el 2.6% (31 casos) no resolvieron la reacción y en el 1.4% (13 personas) el desenlace fue fatal. El comportamiento para la resolución del evento es similar en los 3 años.

Para el 30 de junio, de las 944 notificaciones en el sistema, se había finalizado su análisis en el 82% de ellas, un 4% se desestimaron por ser casos repetidos o por información básica para el análisis, un 12% en proceso de analizar y un 2% en proceso de validación ya que aún están en los 30 días hábiles para completar información básica.

Según el Código Sistema/Órgano (SOC), en el año 2019 los Trastornos respiratorios, fue el porcentaje mayor de reportes con un 27%, seguido de los trastornos generales y alteraciones en el sitio de aplicación con un 22%, los Trastornos de la piel con el 15% y los trastornos de sistema nervioso con el 9%.



**Distribución de las notificaciones según el Código Sistema/Órgano (SOC), 2019**

SOC	Total
Circunstancias sociales	1
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1
Exploraciones complementarias	10
Infecciones e infestaciones	21
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	41
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	1
Problemas relativos a productos	1
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1
Trastornos cardíacos	16
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	139
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	5
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	12
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	9
Trastornos del oído y del laberinto	3
Trastornos del sistema inmunológico	11
Trastornos del sistema nervioso	83
Trastornos gastrointestinales	50
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	206
Trastornos hepato biliares	6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	28
Trastornos oculares	11
Trastornos psiquiátricos	8
Trastornos renales y urinarios	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	251
Trastornos vasculares	10

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Los fármacos y vacunas implicados con mayor frecuencia en las RAM/ESAVI fueron para el 2019: Enalapril maleato con 248 casos, Amlodipina 199 casos, vacuna Pentavalente con 42 casos, vacuna SPR con 25 casos, Sorafenib y Trimetoprim con 22 casos cada uno.

**e. Medicamentos involucrados en RAM serias.**

De las 926 notificaciones recibidas en el primer semestre 2019, 49 fueron clasificadas preliminarmente por los notificadores como RAM serias. Estas notificaciones comprometieron a 31 medicamentos (monodrogas o combinados) diferentes.

Según el grupo ATC, los medicamentos clasificados como agentes inmunomoduladores y agentes antineoplásicos fueron los que mayormente se reportaron con un 39% de los casos serios, seguido de las preparaciones hormonales e insulinas y los antifímicos con el 12 y 10% respectivamente.

Grupo ATC	Principio activo	# casos	%
Agentes inmunomoduladores y agentes antineoplásicos (19 casos/39%)	Interferon beta-1b	1	2.0
	Adalimumab	2	4.1
	Atezolizumab	1	2.0
	Imatinib Mesilato	6	12.2
	Obinutuzumab	1	2.0
	Secukunumab	1	2.0
Preparaciones hormonales, insulinas (6 casos/ 12%)	Sorafenib	7	14.3
	Glibenclámda	1	2.0
	Insulina	3	6.1
	Dulaglutida	1	2.0
Antifímicos (5 casos/10%)	Levotiroxina	1	2.0
	Combinado 4 drogas	5	10.2
Analgesicos (3 casos/6%)	Diclofenac	1	2.0
	Ibuprofeno	1	2.0
	Dexketoprofeno trometamol + tramadol	1	2.0
Cardiovasculares (2 casos/4%)	Atenolol	1	2.0
	Verapamilo	1	2.0
Antiinfecciosos (2 casos/4%)	Imipenem	1	2.0
	Ceftriaxona	1	2.0
Sistema nervioso (2 casos/4%)	Midazolam	1	2.0
	Olanzapina	1	2.0
Otros principios activos		10	20.4

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Las causas de seriedad fueron: amenaza de la vida, 7 casos; Hospitalización, 15 casos; muerte, 12 casos; otra condición médica importante 15. El 49% de estas RAM serias (se excluyen las muertes) se recuperaron sin secuelas, el 26% no recuperaron (muerte fetal, hipoglucemia, anemia, insuficiencia renal); el 13% en proceso de recuperación cuando se realizó la notificación y el 28% el notificador desconocía su evolución final del evento.

Los medicamentos involucrados en las RAM serias que finalizaron en muerte (12 casos) fueron: Imatinib, Midazolam, Edoxaban, Sorafenib, Obinutuzumab, Insulina. El 92% de estos casos fueron reportados por la industria farmacéutica, en su mayoría por carecer de información del caso, no fue posible establecer una relación de causalidad con el medicamento.

**f. Medicamentos involucrados en Fallas terapéuticas y errores de medicación.**

En el primer semestre se han reportado 17 fallas terapéuticas, 16 por medicamentos y 1 por vacuna, esta última evaluada en conjunto CNFV-PVI-CAPI, donde se concluyó como evento relacionado con la vacuna, falló la reacción cruzada que provoca la vacuna neumococo 10 valente al serotipo 19A del neumococo.



Dentro de los medicamentos con reporte de fallas fue la oxitocina con 8 casos, con presencia de hemorragia posparto. Ningún caso tuvo desenlace fatal.

Principio activo en Fallas terapéuticas	# casos	Problema presentado
Saizen / Somatropina	2	No vió resultados en su crecimiento
Fumarato de Ketotifeno	1	Alergia ocular
Remifentanilo Clorhidrato	1	Falta de eficacia
Dulaglutida (Trulicity)	1	Glucosa alta
Canesten Extra	1	No percibe mejoría con el producto
Vacuna Neumococo 10 valente (Synflorix)	1	Neumonía
Oxitocina	8	Hemorragia posparto
Midazolam	2	Sedación insuficiente

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Los medicamentos involucrados en errores de medicación con mayor frecuencia fueron: Calcipotriol+betametasona, que se está utilizando para Vitiligo, esta indicación esta fuera del prospecto del medicamento (Off label), por lo que el CNFV ha generado comunicado informativo para los profesionales de la salud, lo mismo ha sucedido con el Dulaglutide que se está usando en algunos pacientes para pérdida de peso. Ningún error ha generado reacción adversa en los pacientes, pero es necesario que antes de la prescripción de todo medicamento, el prescriptor se informe de indicaciones, interacciones con otros medicamentos y las reacciones adversas que se han demostrado en la poscomercialización.

Principio activo en Errores de medicación	# casos	Problema presentado
Carbidopa (+) levodopa (SINEMET)	1	Omisión de dosis del producto
Dulaglutide (TRULICITY)	1	Uso fuera del prospecto para pérdida de peso
Sorafenib (NEXAVAR)	1	Error de prescripción, toma de dosis menor
Interferon beta-1b (BETA FERON)	1	Subdosificación
Calcipotriol + betametasona (DAIVOBET CREMA)	8	Uso Off label para Vitiligo
Levonorgestrel (MIRENA)	1	Expulsión
Somatropina (SAIZEN)	1	Administración de dosis incorrecta.

Fuente: Base de Sistema de información, CNFV primer semestre 2019.

Los datos expuestos permiten concluir lo siguiente:

- Incremento sostenido de la notificación, 944 al primer semestre.
- Incremento de la tasa de notificación a nivel país, y del 71% de departamentos.
- Incremento de unidades notificadoras activas, 16% al semestre.
- Incremento de reportes de problemas relacionados a medicamentos no solo por la industria farmacéutica, sino que por prestadores de salud del sector público.
- La mayor proporción de los pacientes afectados se encuentra en el rango de adultos, adultos mayores y niños. La proporción de mujeres afectadas es de casi 3:1 en relación a los hombres.
- El origen de los reportes es el prestador de salud público, seguido de la industria farmacéutica.
- El médico consultante es el profesional que más ha notificado, que es algo positivo que desde el consultorio ya se está pensando en la seguridad de los pacientes y la calidad de los medicamentos.
- El éxito y la consistencia en el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se debe en primer momento al conocimiento y compromiso que han ido desarrollando los profesionales notificadores, y en segundo momento a la factibilidad de contar con un sistema de información de fácil acceso para toda la población.

*Agradecemos la colaboración de todos los profesionales que han participado con sus notificaciones, y les instamos a seguir haciéndolo y sumar, si es posible, nuevos integrantes a esta red, especialmente de los sectores que se han visto menos representados en estas estadísticas.*



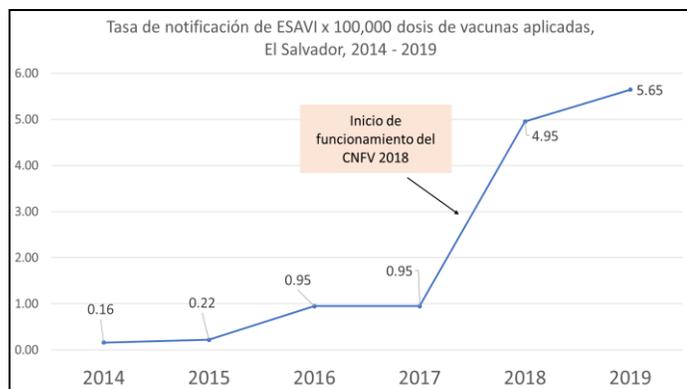
**VIGILANCIA DE LOS EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A VACUNAS E INMUNIZACIONES**

A partir del nuevo inicio de operaciones del CNFV, en el año 2018, se observa un crecimiento significativo de las notificaciones de ESAVI, siendo para este año de casi 5 veces más que lo reportado para el 2017 y de más de 3 veces para el primer semestre del año 2019. Durante el primer semestre del año 2019 el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió 83 notificaciones por ESAVI y 24 casos de error programático.



Fuente: Programa Nacional de Vacunas y Base de Sistema de información, CNFV, primer semestre 2019

La tasa de notificación de ESAVI x 100,000 dosis de vacunas aplicadas también ha sufrido un incremento acelerado en los últimos 2 años pasando de una tasa de 0.95 en el 2017 a una de 5.65 x 100,000 dosis aplicadas en el 2019.



Fuente: Sistema de Información de Vacunas y Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019

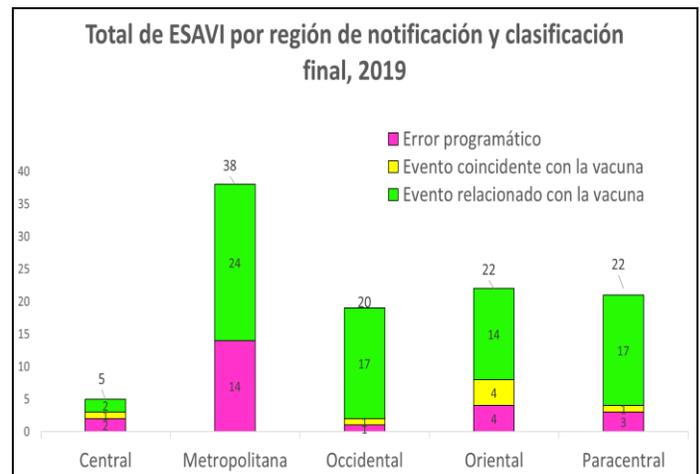
Los casos procedían de establecimientos del MINSAL en un 78%, del ISSS en un 22%, FOSALUD un 1% y un 2% por ONG” del departamento de San Miguel, la industria farmacéutica y los prestadores privados no realizaron ningún reporte por eventos generados por vacuna, aspecto que se deberá mejorar para el año 2019.

¿QUIEN NOTIFICA?  
ESAVI por unidad efectora (NOTIFICADOR) y región de salud a la que pertenece Año 2019

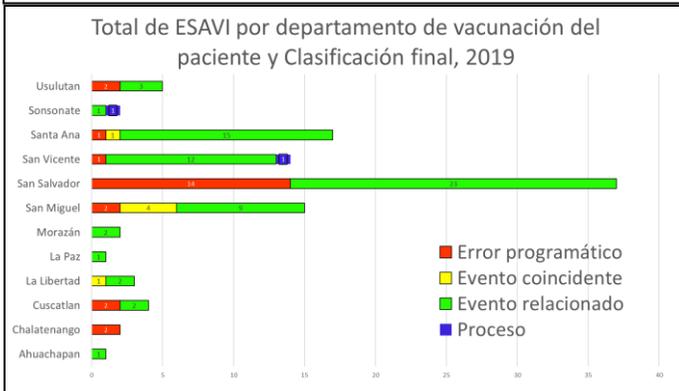
Región de notificador	Unidad Efectora				Total general
	FOSALUD	ISSS	Ministerio de Salud	ONGs	
Central		3	2		5
Metropolitana		12	26		38
Occidental		6	14		20
Oriental	1	1	18	2	22
Paracentral		1	21		22
<b>Total general</b>	<b>1</b>	<b>23</b>	<b>81</b>	<b>2</b>	<b>107</b>

Fuente: Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019.

La región que menos ESAVI notifica es la región Central y el Departamento que no notifica es la Unión, teniendo registrada un total de 75, 998 de dosis de vacuna aplicada en el período analizado.

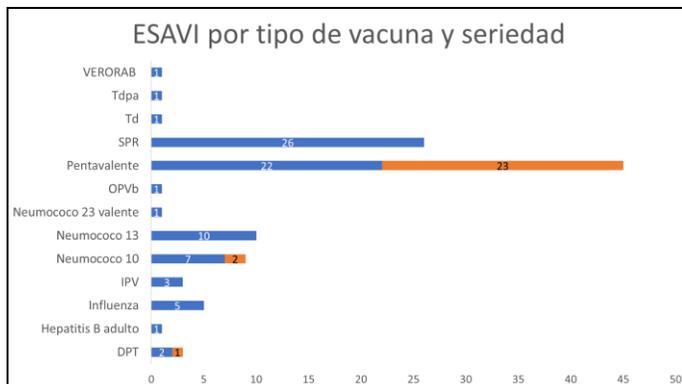


Fuente: Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019



Fuente: Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019

El departamento que más notifica ESAVI es San Salvador, incluye también el mayor número de errores programáticos; y la unidad efectora que más notifica, continúa siendo el Ministerio de Salud y en segundo lugar el Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

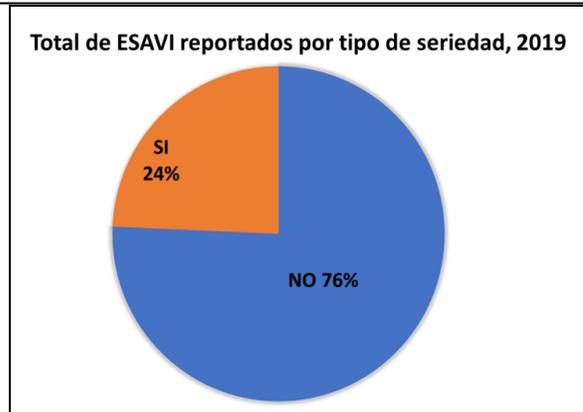


Fuente: Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019

La vacuna con más reportes de ESAVI fue la Pentavalente con el 54%, seguido de la vacuna SPR con un 31%.

Los casos de ESAVI desagregados por sexo: femenino el 61% y masculino el 39%; el grupo de los niños de 1 a 4 fueron los que más casos presentaron con un 33%, seguido de los lactantes y personas adultos con un 30% cada uno (en este grupo fue por la vacuna SPR que se aplicó durante campaña implementada en grupos de riesgo) y en el adulto mayor con un 3%.

El 24% de los casos se clasificaron como serios, ningún caso de ESAVI falleció en este periodo evaluado y resolvieron favorablemente.



Fuente: Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019

Los resultados de la evaluación de la causalidad de los ESAVI y los errores programáticos fueron: en un 69% evento relacionado con la vacuna, un 7% como Evento coincidente con la vacuna, 22% error programático y un 2% aún en proceso de análisis al cierre de este informe.



Fuente: Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019

Para los errores programáticos, el periodo del año que mayores reportes se tuvieron fue febrero y en junio, este ultimo coincide con la implementación de la campaña anual de vacunación. Los departamentos que reportaron casos fueron: San Salvador con 13 casos, Chalatenango, Cuscatlán, San Miguel y Usulután con 2 casos cada uno; La Libertad, Santa Ana y San Vicente con un caso cada uno de ellos.



Causas y alternativas de mejora en casos de Errores programáticos, año 2019

Vacuna/ evento-error programático	Total
DPT	1
Absceso en el sitio de la inyección	1
INFLUENZA	1
Dos dosis (enfemera y promotor) con intervalo de 30 días entre dosis. A promotor le dieron la lista de faltistas, madre ausente en domicilio, sin tarjeta, cuidador desconocido estado vacunal. Pte presenta fiebre y acude a hospital	1
IPV	3
Aplico por vía oral IPV al confundirla por OPVb (vacuna y vía incorrecta). Se percatan al hacer recuento de vacuna.	3
Neumococo 10 valiente	5
Aplicación de neumococo 10 valiente en lugar de 13 valiente	4
Aplicación de 1ra dosis de neumococ 10 valiente, corresponde 13 valiente por bajo peso al nacer.	1
Neumococo 13 valiente	9
Se aplico vacuna 13 valiente en lugar de neumococo 10 valiente	9
OPVb	1
Se aplico OPVb en lugar de IPV a niño de 2 meses	1
Pentavalente	2
Se aplico pentavalente en lugar de DPT (2do refuerzo)	1
A red en nacido de 5 días se le aplica esquema de niño de 2 meses (pentavalente, IPV y rotavirus)	1
SPR	1
Vacunación a embarazada inadvertidamente, personal de salud	1
Td	1
Se aplico a menor de 9 años y no a los 10 años	1
Total general	24

1- Confundir vacunas (vacuna incorrecta, vía incorrecta, persona incorrecta); por no leer el frasco, por desconocer las normativas, por falta de atención en el trabajo/descuido, (supervisión, capacitación)  
2- Técnica de aplicación (capacitación)  
3- Aplicación de dosis doble por falta de registro o actualización de las distintas herramientas de vacunas.

Monitoreo y supervisión

Fuente: Base de Sistema de información de Farmacovigilancia, CNFV, primer semestre 2019.

En cuanto al sexo y grupo de edad de los casos reportados fueron: el sexo masculino con el 46% y el femenino de 54%, una relación de 1:1. Los grupos más afectados el de los lactantes y niños con el 46% cada uno, en neonato y adulto 1 caso cada uno de esos grupos, (4% respectivamente).

El MINSAL fue el que más casos reportó en un 92% (22 casos). Todos los casos fueron clasificados como no serios y ninguno presento algún evento adverso posteriormente al error programático; los establecimientos responsables de dichos errores han dado seguimiento a estos casos.

Se sugiere que para la mejora continua de todos estos procesos es necesario fortalecer el componente de formación académica, capacitación o actualización del recurso de la Norma técnica de Vacunas e Inmunizaciones, monitoreo y supervisión del programa de vacunas e inmunizaciones tanto interna como externa.

No olvidar...

Todas las notificaciones de ESAVI requieren de información complementaria que contribuye a realizar un adecuado análisis sobre la relación del ESAVI y la vacuna; entre los datos necesarios, mencionamos:

- Esquema completo de la vacunación, según la edad (los niños reciben más de una vacuna simultáneamente), para evitar el factor de confusión sobre la vacuna causante de la reacción.
- Datos de la/as vacuna/as aplicadas con dosis, sitio anatómico de aplicación, fabricante y lote.
- Datos de establecimiento de aplicación de la vacuna, cadena de frio de la vacuna y técnica de aplicación de la vacuna para descartar errores programáticos.
- Enfermedades y medicamentos concomitantes.

La notificación en los casos serios debe ser antes de las 72 horas de detectado el caso y el notificador debe anexar el informe clínico y en los 30 días posteriores al ESAVI, deben enviar el informe de seguimiento, según formato que se encuentra en la página web del CNFV. En los casos no serios se puede notificar hasta 30 días posterior a la detección.



**Evaluaciones Internacionales en la Dirección Nacional de Medicamentos a la función reguladora de farmacovigilancia para la certificación de Agencia regulatoria nivel IV.**

La implementación de la Farmacovigilancia (FV) en El Salvador, viene remontándose desde el año 2015, cuando se realiza la primera evaluación obteniendo como resultado de ser una agencia nivel 1 en el módulo de FV.



En los años 2017 y 2018, autoridades del Ministerio de Salud (MINSAL) y de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) recibieron al equipo de evaluadores de la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para pre-evaluar el Sistema Regulator Farmacéutico del país, con visión de alcanzar la certificación. El propósito de las visitas es fortalecer las distintas áreas de la regulación que permitan a la DNM alcanzar el Nivel IV, que le permita ser una autoridad reguladora regional; en esta etapa se evaluó el módulo referente a la Farmacovigilancia.

Al finalizar la evaluación se concluyó que la DNM avanza en los indicadores de farmacovigilancia, logrando en el año un 48% de indicadores implementados y en el 2018 se logra pasar a un 67% de implementación, por lo que se mantiene en el nivel III.



En el mes de abril de 2019, se tiene la visita de evaluadores internacionales OMS/OPS para realizar pilotaje de Evaluación de agencias Reguladoras utilizando la Global Benchmarking Tool (GBT), herramienta desarrollada por la OMS y con carácter más estricto e integrador que las anteriores herramientas de evaluación aplicadas en 2015, 2017 y 2018. En esta ocasión la DNM crea un grupo técnico denominado Comisión Técnica Coordinadora de Farmacovigilancia cuya función primordial es velar por la implementación de la función reguladora de farmacovigilancia junto al Centro Nacional de Farmacovigilancia del MINSAL, logrando en abril de 2019 alcanzar el 99% de indicadores implementados en el módulo de Farmacovigilancia, esto significa un gran avance para el país así como un reto para mantener los resultados alcanzados hasta el momento, y esto se lograra siempre y cuando exista el apoyo de las autoridades del sector salud, de los profesionales de la salud comprometidos en la vigilancia de los medicamentos y en los representantes de la industria farmacéutica nacional e internacional para seguir fomentando un Sistema Nacional de Farmacovigilancia para el beneficio de la población salvadoreña.

STATUS OF REGULATORY FUNCTIONS				
NRA Function assessed	Sub indicators implemented/Expected to be implemented	Indicators implemented/Expected to be implemented	Sub Indicators % implemented	Maturity level
01-NATIONAL REGULATORY SYSTEM (RS)	58.0/60.0	10 out of 10	97.0%	3
02-REGISTRATION AND MARKETING AUTHORIZATION (G/A)	33.0/35.0	6 out of 6	94.0%	3
03-VIGILANCE (VL)	25.75/26.0	6 out of 6	99.0%	3
04-MARKET SURVEILLANCE AND CONTROL (MC)	27.0/27.0	6 out of 6	100.0%	4
05-LICENSING ESTABLISHMENT (LI)	17.25/19.0	6 out of 6	91.0%	3
06-REGULATORY INSPECTION (RI)	21.0/26.0	6 out of 6	81.0%	2
07-LABORATORY TESTING (LT)	26.75/28.0	10 out of 10	96.0%	3
08-CLINICAL TRIAL'S OVERSIGHT (CT)	28.5/29.0	6 out of 6	98.0%	3
09-NRA LOT RELEASE (LR)	15.0/15.0	6 out of 6	100.0%	4



**Conformacion de la Comision Tecnica Coordinadora de Farmacovigilancia de la Direccion Nacional de Medicamentos.**

La Comisión Técnica Coordinadora de Farmacovigilancia (en adelante CTCFV) es una estructura de carácter técnico – consultivo que tiene por función primordial la implementación de la función reguladora de farmacovigilancia en la DNM, es una estructura que depende directamente del Director Nacional según el organigrama institucional.



Fuente: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/institucion-m/estructura-organizacional>

Parte esencial de la estrategia de implementación de la farmacovigilancia es **utilizar los datos de evaluación del CNFV de RAM, ESAVIS y otros problemas relacionados a medicamentos (PRM)** en las evaluaciones de información de seguridad que ejecuta la CTCFV, algunas fuentes de las que se evalúa información de seguridad son:

- Alertas Sanitarias de seguridad y de calidad.
- Notas informativas.
- Resúmenes de Características de Producto (SmPC).
- Resoluciones de salas especializadas, comités de seguridad y comités internacionales de farmacovigilancia.
- Prospectos de literatura, monografías/fichas técnicas incluidos en los dossier de registro sanitario, entre otros.

Uno de los principales productos del trabajo de la Comisión Técnica Coordinadora de Farmacovigilancia son los

informes de evaluación de perfiles de seguridad, estos son informes técnicos que involucran la evaluación de:

- Datos de seguridad (productos de la evaluación de reportes de RAM/ESAVI/PRM) de un principio activo o de una marca comercial tomados del Sistema Integrado de Farmacovigilancia SIFAVES®.
- Datos de seguridad (productos de la evaluación de reportes de RAM/ESAVI/PRM) de un principio activo o de una marca comercial tomados de la base de datos mundial VigiLyze®.
- Notas informativas y alertas internacionales de seguridad o calidad relacionadas a un principio activo o marca comercial.
- Resúmenes de características de productos (SmPC).
- Resultados de ensayos clínicos, sobre todo los resultados sobre las RAM.
- Meta-análisis o revisiones sistemáticas que aborden análisis de un fármaco o patología relacionada con algún problema de seguridad de medicamentos.

La herramienta del informe de evaluación de perfil de seguridad se elabora ya sea por solicitud de la unidad de registro y visado para renovaciones al registro sanitario de productos biológicos, biotecnológicos, innovadores de síntesis química, inclusive vacunas, o para nuevo registro del mismo grupo antes descrito, también se puede generar este informe por detección de un problema de seguridad y que al final de dicho informe se relatan las medidas regulatorias y de comunicación para minimizar los riesgos que se deben ejecutar.

Lic. Cortez, Francisco Bosco  
Licenciado en Química y farmacia, Especialista en  
Farmacovigilancia de la DNM



## REACCIONES MEDICAMENTOSAS SEVERAS EN PIEL

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la OMS son cualquier efecto dañino y no intencionado de un fármaco, que es utilizado en el ser humano a dosis adecuadas para el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Se clasifican como tipo A, cuando los efectos secundarios son predecibles debido a la acción farmacológica de la droga, o del tipo B cuando la reacción no es predecible, ya sea porque es idiosincrática (causada por una predisposición individual) o secundaria a una reacción de hipersensibilidad alérgica o pseudoalérgica.

El 20% de las todas las RAM son del tipo B y son las causantes de las reacciones severas en piel, que se discutirán en este artículo.

Los datos sobre la incidencia de RAM en la población general son escasos, debido a la falta de estudios de vigilancia post comercialización. La mayoría se obtiene de estudios en pacientes hospitalizados, donde se estima que uno de cada 1.000 pacientes presenta una reacción medicamentosa grave. Los cuadros de anafilaxia mortal a la penicilina intramuscular y la reacción anafilactoide a medio de contraste radiológico tienen una incidencia aproximada de 1/50.000 pacientes. Otras RAM con altísima mortalidad son la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) y el Síndrome de Stevens Johnson (SSI). La incidencia aproximada de NET es de 0.4 a 1.2 casos por millón de personas al año y la del SSJ entre 1 a 6 casos por millón de personas al año.

Se desconoce la incidencia global del Síndrome de Hipersensibilidad (DRESS), pero se calcula que aparece en 1/1.000 a 1/10.000 pacientes que toman anticonvulsivantes y/o sulfonamidas. La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) tiene una incidencia de 1 a 5 casos/ millón al año.

Los factores de riesgo para desarrollar una reacción de hipersensibilidad pseudoalérgica a drogas son: sexo femenino, edades extremas, predisposición inmunogenética (genotipos HLA-droga específicos), polifarmacia y enfermedades concomitantes (infecciones virales por VIH o Epstein-Barr, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso o

defectos en el metabolismo hepático). La condición de atopía no aumenta el riesgo de RAM, pero si condiciona una mayor severidad. La dosis y duración del tratamiento, así como la administración intermitente pueden aumentar el riesgo de sensibilización y la severidad de los síntomas.

Las drogas son sustancias químicas que pueden interferir con el sistema inmune y a veces conducen a reacciones inusuales y severas. Éstas pueden amenazar la vida, requerir hospitalizaciones prolongadas o dejar secuelas significativas. Cerca del 2% de las reacciones cutáneas inducidas por fármacos se consideran graves. Estas son el angioedema, el shock anafiláctico, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrosis epidérmica tóxica (NET), y el síndrome de hipersensibilidad (DRESS), entre otros. Requieren atención especial ya que los síntomas clínicos son heterogéneos y pueden imitar diferentes enfermedades, lo que lleva a retardar el diagnóstico correcto.

Cualquier droga puede inducir una RAM severa. En un estudio chileno, los principales fármacos implicados en reacciones medicamentosas en piel fueron los analgésicos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), los que actúan en el sistema nervioso central y los antibióticos.

Las drogas son capaces de interactuar con el sistema inmune, generando diversos tipos de reacciones no solo en la piel, sino también en hígado, pulmón, riñón y otros órganos.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata son aquellas que ocurren dentro de la primera hora de exposición a la droga y corresponden a los cuadros de urticaria, angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico (ver [Tabla Nº 1](#)).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS SEVERAS EN PIEL

TIPO DE REACCIÓN	PORCENTAJE INDUCIDO POR FÁRMACOS	INTERVALO DE TIEMPO (LATENCIA)	MORTALIDAD	FÁRMACOS IMPLICADOS
<b>Inmediata</b>				
Anafilaxia	30%	Minutos	5%	Relajantes musculares, penicilinas, cefalosporinas, AINE, medios de contraste
<b>Tardía</b>				
Necrosis Epidérmica Tóxica	90%	7-21 días	15-40%	Sulfonamidas, AINE, allopurinol, lamotrigina, anticonvulsivantes aromáticos y nevirapina
Síndrome de Stevens-Johnson	70%	7-21 días	5%	Anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas, AINE, allopurinol, lamotrigina
Síndrome de hipersensibilidad a drogas	70-90%	2-6 semanas	5-10%	Anticonvulsivantes aromáticos, allopurinol, sulfonamidas
Pustulosis exantemática aguda generalizada	70-90%	4 días	1-2%	Antibióticos beta-lactámicos, macrólidos, diltiazem, hidrocortisona

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío, son las que aparecen después de una hora, habitualmente varios días a



semanas después del inicio del fármaco. Pertenecen a este grupo la NET, SSJ, DRESS y PEAG

Los signos y síntomas de las RAM severas en piel son variados, dado los múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados, por lo que es necesario reconocer aquellos que alertan sobre estas reacciones (ver [Tabla Nº 2](#)).

TABLA 2. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALERTA DE UNA REACCIÓN MEDICAMENTOSA SEVERA	
<b>REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito súbito palmo-plantar y de cuero cabelludo</li> <li>• Enrojecimiento de cara y cuello</li> <li>• Edema severo de lengua, mucosa oral o laringe</li> <li>• Disnea, sibilancias</li> <li>• Hipotensión</li> </ul>	
<b>REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema y eritema facial y/o periocular</li> <li>• Eritrodermia</li> <li>• Dolor cútaneo o piel sensible a la palpación</li> <li>• Lesiones en diana atípicas</li> <li>• Ampollas con desprendimiento de epidermis</li> <li>• Necrosis cutánea</li> <li>• Erosiones y costras hemorrágicas en labios y en más de una mucosa</li> <li>• Púrpura palpable</li> <li>• Linfadenopatías</li> <li>• Fiebre alta (&gt; 40°C)</li> </ul>	

**Urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas**

Casi todos los fármacos pueden producir urticaria, siendo el periodo de latencia (sensibilización inicial) de 7 a 14 días después de administrado.

La urticaria se caracteriza por pápulas o placas eritematosas, pruriginosas y evanescentes (ronchas u habones), que duran individualmente menos de 24 hrs., afectan cualquier parte de la superficie corporal y pueden o no estar asociadas a angioedema.

El angioedema se presenta como un área edematosa de gran tamaño, profunda y mal definida, que se localiza en zonas de mayor distensión como labios, párpados o mucosas ([Figura 1](#)).



Figura 1. Angioedema

**Necrosis Epidérmica Tóxica**

Es la RAM más severa en piel por su altísima mortalidad. En el 90% de los casos está inducida por drogas, siendo éstas similares a las que causan el SSJ. Otras causas son las inmunizaciones y algunas infecciones como el *Mycoplasma pneumoniae*.

Tiene una latencia de una a tres semanas y su inicio es extremadamente agudo.

Se caracteriza por fiebre alta, odinofagia y ardor ocular, 1 a 3 días antes de que aparezca el compromiso cutáneo. Éste consiste en una erupción de máculas eritematosas, de bordes poco definidos y con centro violáceo (tipo target o dianas atípicas), las que en un plazo de horas o pocos días coalescen, formando extensas áreas de piel muy dolorosa, de aspecto grisáceo secundario a la necrosis epidérmica y que terminan por desprenderse en láminas, dejando la piel desnuda.

El compromiso cutáneo es mayor del 30% de la superficie corporal y suelen estar afectadas las mucosas (conjuntivas, boca, tráquea, bronquios, tracto genitourinario y gastrointestinal) ([Figura 2](#)). Aproximadamente un tercio de los afectados muere debido a infecciones secundarias, alteraciones hidroelectrolíticas y complicaciones cardiopulmonares o renales. Los pacientes que sobreviven presentan graves secuelas cutáneas y de mucosas.



Figura 2. Necrosis Epidérmica Tóxica por fenitoína.

**Síndrome de Stevens-Johnson**

Es una enfermedad mucocutánea grave, poco frecuente, que en más de la mitad de los casos es producida por drogas, otras



causas son las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, virus e inmunizaciones.

Afecta habitualmente a adultos jóvenes y el periodo de latencia es una a tres semanas. El inicio es similar a una infección respiratoria alta. Luego aparecen múltiples máculas rojo-violáceas en tronco y extremidades, tipo diana con una zona central más oscura, en la que posteriormente se puede formar una ampolla o costra, traduciendo el daño epidérmico (Figura 3). Típicamente se comprometen dos o más mucosas, con formación de erosiones y costras hemáticas especialmente en los labios y cavidad oral y conjuntivitis exudativa a nivel ocular. Puede existir la afección de otros órganos como pulmón e hígado y el cuadro suele durar 4 a 6 semanas.



Figura 3. Síndrome Stevens-Johnson por piroxicam.

#### Síndrome de hipersensibilidad a drogas o erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Es una reacción severa a drogas que cursa con compromiso cutáneo, hematológico y de órganos sólidos. En su etiopatogenia se menciona la reactivación de infecciones por virus herpes humano 6 y 7, Epstein-Barr o citomegalovirus. 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 y periorbitario, que son característicos (Figura 4). Aparecen linfadenopatías generalizadas, eosinofilia y linfocitosis atípica.



Figura 4. Síndrome de Hipersensibilidad por carbamazepina.

#### Pustulosis Exantemática aguda Generalizada (PEAG)

Es una rara erupción cutánea producida en el 70- 90% por drogas, se describen también infecciones virales por enterovirus o contacto con mercurio y otras sustancias. Su latencia es corta, menos de cuatro días en individuos previamente sensibilizados y posee una menor tasa de mortalidad en comparación a las otras RAM descritas. Clínicamente los pacientes presentan fiebre alta, compromiso del estado general y un exantema súbito de tipo pustular, que afecta la cara y los pliegues del cuerpo, que a las horas se generaliza. Las pústulas son estériles, superficiales, no foliculares, de 1 a 3 mm de diámetro y se presentan sobre piel eritematosa y edematosa (Figura 5). Existe ardor y prurito.



Figura 5. Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada por beta-lactámicos.

El tratamiento de las reacciones, requiere de un apoyo multidisciplinario, siendo fundamentales la hospitalización precoz y el retiro de la droga sospechosa de acuerdo al tipo de reacción de hipersensibilidad. Los corticoides sistémicos y antihistamínicos son los más empleados. La inmunoglobulina humana ha demostrado ser de utilidad especialmente en casos de NET y en algunos Síndrome de Steven Johnson, aunque faltan estudios controlados. Su administración precoz es esencial, antes de que se produzca la necrosis completa de toda epidermis.



**Caso:** paciente de 22 años de edad con alteración del neurodesarrollo a quien se le inició tratamiento con carbamazepina. Dos meses después consultó debido a la aparición de síntomas generales y lesiones eritematosas en la piel, inicialmente en el tronco. En la atención ambulatoria se le prescribieron antihistamínicos y antipiréticos, con los cuales no mejoró adecuadamente; su condición empeoró, con la aparición de lesiones en la piel y síntomas sistémicos propios del síndrome DRESS. Al cabo del tratamiento farmacológico administrado durante su hospitalización según los lineamientos recomendados, las manifestaciones y complicaciones asociadas con el síndrome remitieron, la administración de esteroides pudo reducirse gradualmente y, finalmente, el paciente fue dado de alta.



Las lesiones de la urticaria se manifiestan con placas rojizas, migratorias, sobre elevadas y pruriginosas causadas por edema dérmico localizado.

### Otras lesiones dérmicas por drogas



Erupción morbiliforme (eritematosa y maculopapular) en un paciente con una reacción alérgica a un medicamento antihipertensivo.



Erupción acneiforme en el tórax causada por el tratamiento con corticosteroides.

DRA. CRISTEL BOLTE M. (1)  
Departamento de Dermatología. Clínica Las Condes.  
[REV. MED. CLIN. CONDES - 2011; 22(6) 757-765]  
Revisión bibliográfica: Dra. Larin, Silvia Elena, Colaborador médico del  
Centro Nacional de Farmacovigilancia



## ALERTAS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS



El Centro Nacional de Farmacovigilancia en coordinación con la

Dirección Nacional de Medicamentos realiza actividades de búsqueda de alertas internacionales que se encuentran enfocadas en la seguridad de los medicamentos que son comercializados en El Salvador. La búsqueda diaria de información de seguridad de los medicamentos ha permitido realizar actividades que se encuentran encaminadas a garantizar que los medicamentos que se comercializan se encuentran cumpliendo con aspectos de seguridad, calidad y eficacia, permitiendo de esta manera gestionar acciones y medidas regulatorias como cambios en indicaciones terapéuticas, inclusiones de nuevas precauciones y advertencias en prospecto, inclusión de advertencias de seguridad en etiquetado de los productos, así como la notificación a profesionales de la salud y población en general sobre nuevos riesgos identificados e información relevante como medida de prevención de riesgos.

La comunicación de las alertas de seguridad de los medicamentos también es producto de la información que los ciudadanos o regulados notifican a los referentes de farmacovigilancia o directamente al Centro Nacional de Farmacovigilancia, por lo que se vuelve tan importante que usted como ciudadano o profesional de la salud notifique cualquier sospecha de reacción adversa al uso de los medicamentos que consume., ya que se vuelve un insumo para la investigación.

En relación a las alertas que han podido identificarse durante el primer semestre del año 2019, puede encontrarlas publicadas en la sección de Alertas de Seguridad, del sitio web del CNFV (<http://cnfv.salud.sv/>), a manera de resumen se hacen de su conocimiento a continuación:

**DARZALEX® (DARATUMUMAB)**, “*advertencia sobre el riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B con el uso de este medicamento*”), luego de verificar el comportamiento de las reacciones adversas reportadas a nivel mundial asociadas al uso de Daratumumab, se ha identificado un riesgo potencial de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con Mieloma Múltiple que reciben tratamiento con este medicamento. Lo anterior, se suma a los hallazgos realizados

por titular de la autorización de comercialización, Ethnor del Istmo, S.A (Janssen), quien ha reportado, de acuerdo con ensayos clínicos realizados recientemente, un posible riesgo de reactivación del virus en torno al 0.2%, entre los pacientes tratados con Darzalex® (Daratumumab).

En la Dirección Nacional de Medicamentos se encuentran 2 registros sanitarios activos de la molécula Daratumumab, comercialmente conocido como Darzalex®, inscritos por el titular Ethnor del Istmo, S.A (Janssen).

A la fecha no existen reportes locales de casos de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que reciben tratamiento con este medicamento.

**QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS**, “*nuevos riesgos de incapacitación, efectos secundarios graves potencialmente irreversibles y restricciones del uso*”. Con base a los comunicados emitidos por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de fecha 20 de Diciembre del 2018, Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de fecha 10 de Octubre del 2018 y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se ha hecho del conocimiento a los profesionales de la salud que se ha identificado la existencia de nuevos riesgos de incapacitación, efectos secundarios graves potencialmente irreversibles y restricciones del uso de Quinolonas y Fluoroquinolonas, así como nuevas advertencias sobre el riesgo de aneurisma y disección aórtica.

De la información revisada se ha podido identificar que Las Fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas pueden aumentar el riesgo de aneurisma y disección aórtica, particularmente en las personas de edad avanzada. En relación a los pacientes con riesgo de aneurisma y disección aórtica las Fluoroquinolonas solo deben utilizarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio y después de examinar otras opciones terapéuticas.

En la Dirección Nacional de Medicamentos se encuentran un total de 304 registros sanitarios activos para Fluoroquinolonas siendo estas las moléculas registradas: Ciprofloxacina, Levofloxacina, Gatifloxacina, Moxifloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina, Lomefloxacina y Prulifloxacina, así mismo existen 2 registros sanitarios activos para Quinolonas, los cuales son pertenecientes a la molécula Acido Nalidixico.

A la fecha no existen reportes de reacciones adversas serias asociadas al uso de Fluoroquinolonas y/o Quinolonas.

**HIDROXIETIL ALMIDÓN**, “*precauciones de uso de las soluciones que contienen hidroxietil almidón en pacientes con septicemia, quemados o en estado crítico*”. Con base a los riesgos publicados por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de alta vigilancia (EMA y AEMPS) se ha podido identificar que los



riesgos asociados al uso de los productos que contienen hidroxietil almidón, son en función del aumento de riesgo de aparición de insuficiencia renal, riesgo de daño renal y mortalidad en ciertos pacientes, lo cual, ha dado como decisión, según la última publicación de la AEMPS, mantener éstos medicamentos comercializados bajo un programa de acceso controlado, teniendo en cuenta que las soluciones que contienen hidroxietil almidón pueden seguir usándose en pacientes para tratar la hipovolemia (volumen sanguíneo bajo) causada por una pérdida de sangre aguda (repentina), en la que el tratamiento con soluciones para perfusión alternativas llamadas “cristaloides” en monoterapia no se considera suficiente. Ante lo anterior, el CNFV ha emitido ciertas recomendaciones que se encuentran asociadas a: dado el riesgo de daño renal y mortalidad, las soluciones que contienen hidroxietil almidón ya no se deben utilizar en pacientes con septicemia, quemados o en estado crítico; asimismo, solo se deben utilizar para el tratamiento de la hipovolemia debida a una pérdida aguda de sangre cuando la administración de cristaloides en monoterapia no se considera suficiente; se deben utilizar a la dosis más baja eficaz durante el periodo de tiempo más corto. El tratamiento debe guiarse mediante monitorización hemodinámica continua para detener la perfusión en cuanto se hayan alcanzado los objetivos hemodinámicos adecuados; por otra parte, debe tenerse en cuenta que está contraindicado el uso de las soluciones que contienen hidroxietil almidón en pacientes con insuficiencia renal o en tratamiento de diálisis.

XELJANZ®, XELJANZ XR® (TOFACITINIB), en referencia al comunicado emitido por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés), en fecha 25 de febrero de 2019, se alerta a la población que en ensayo clínico de seguridad se ha encontrado “*riesgo de aparición de coágulos sanguíneos en los pulmones y la muerte, cuando se administra una dosis de tofacitinib de 10 mg dos veces al día (Xeljanz® y Xeljanz XR®) en pacientes con artritis reumatoide*”.

Tofacitinib funciona disminuyendo la actividad del sistema inmunológico. Se aprobó por primera vez en 2012 para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide que no respondieron bien al medicamento Metotrexato. En 2017, FDA aprobó Tofacitinib para tratar a pacientes con una segunda afección, la artritis psoriásica, que no respondieron bien al Metotrexato u otros medicamentos similares denominados medicamentos antirreumáticos no biológicos que modifican la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

Cuando FDA aprobó por primera vez el Tofacitinib, se requirió un ensayo clínico entre pacientes con artritis reumatoide para evaluar el riesgo de eventos relacionados con el corazón, cáncer e infecciones oportunistas. Durante el análisis más

reciente del ensayo clínico, un comité externo de monitoreo de seguridad de datos encontró un aumento en la aparición de coágulos sanguíneos en los pulmones y muerte en pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF.

Ante lo anterior, la Dirección Nacional de Medicamentos ha realizado revisión de la información vigente contenida en la monografía y ficha técnica de los productos registrados, informando a la población que la indicación terapéutica aprobada es “*para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato*”; En ninguno de los productos se tiene aprobada la indicación terapéutica para colitis ulcerosa ni el régimen de dosificación de 10mg dos veces al día, así también no se tiene aprobada la dosis de 10 mg dos veces al día para la indicación terapéutica de artritis reumatoide y como parte de las acciones preventivas se notifica a la población sobre dichas restricciones de uso.

ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (RIBAROXAVAN, APIXABAN, EDOXABAN Y DABIGATRAN), los resultados de un estudio indican que “*la administración de Rivaroxaban incrementa el riesgo de eventos tromboticos en pacientes con síndrome antifosfolípido y con antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína)*”. Este riesgo también podría estar aumentado con el uso de otros anticoagulantes orales de acción directa.

Se ha informado en comunicado de la AEMPS, que tras el reclutamiento de 120 pacientes (59 en el grupo de rivaroxaban y 61 en el de warfarina) con una media de seguimiento de 569 días, el estudio se interrumpió prematuramente al observarse un exceso fundamentalmente de eventos tromboembólicos entre los pacientes que recibían rivaroxaban. En concreto, se produjeron acontecimientos tromboembólicos en 7 pacientes (12%) tratados con rivaroxaban (4 ictus isquémicos y 3 infartos de miocardio), mientras que no se identificaron acontecimientos tromboembólicos entre los pacientes que recibían warfarina. Para apixaban, edoxaban y dabigatran etexilato los datos disponibles son más limitados ya que no se han completado ensayos clínicos en pacientes con Síndrome Antifosfolípido (existe un estudio en marcha con apixaban del cual aún no hay resultados disponibles), no obstante, se considera que podría tratarse de un efecto de clase por lo que las consideraciones realizadas para rivaroxaban son extensibles al resto de Anticoagulantes Orales de Acción Directa. En consecuencia, no se recomienda el uso de



anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con Síndrome Antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos.

Lic. Maldonado, Erika  
Licenciada en Química y farmacia, técnico de Comisión Técnica  
de Farmacovigilancia de la DNM

CALCIPOTRIOL MÁS BETAMETASONA, “uso Off Label (fuera de indicación) para el Vitiligo”. El 29 de mayo del 2019, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió 8 notificaciones espontáneas de la industria multinacional que clasificaban como Errores de Medicación, debido a que se ha evidenciado ser indicado para Vitiligo lo cual es un uso Off Label (fuera de indicaciones autorizadas) ya que su uso se encuentra aprobado para el tratamiento de psoriasis, además el facultativo recomendaba utilizarlo dos veces al día e indica tomar sol durante el tratamiento, ambas recomendaciones son incorrectas según ficha técnica.

Calcipotriol más Betametasona está indicado para el tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris estable en placas que es susceptible de ser tratada tópicamente en adultos. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas. Existe experiencia con tratamientos repetidos de hasta 52 semanas. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento pasadas las 4 semanas, el tratamiento debe continuar tras evaluación médica y bajo supervisión médica periódica. Durante el tratamiento se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Únicamente debe emplearse Calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Datos Preclínicos de Seguridad, indican que estudios de foto(co)carcinogénesis en ratones sugieren que Calcipotriol puede incrementar el efecto de la radiación UV para inducir tumores cutáneos.

En la Dirección Nacional de Medicamentos se encuentran registrados 9 medicamentos con este principio activo de los cuales 5 están activos y comercializados. Este medicamento forma parte del listado oficial de medicamentos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social cuyo uso está autorizado para Dermatología y exclusivamente para Psoriasis en adultos, por otra parte, no se encuentra en listado oficial de medicamentos del Ministerio de Salud; por los hallazgos recomendamos no utilizarlo en otros usos que no estén autorizados en el Registro Sanitario.

TRULICITY® (DULAGLUTIDE) uso off label (fuera de indicación), riesgos asociados a su utilización. Dulaglutide/Trulicity® ha sido reportado por referentes de Farmacovigilancia, como medicamento que se está utilizando bajo indicaciones terapéuticas que no han sido aprobadas (uso Off Label) entre las cuales tenemos: uso para bajar de peso e indicado en adolescente. En fecha 11 de marzo y 10 de mayo del 2019 el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió 3 notificaciones espontáneas de la industria multinacional que clasificaban 1 como error de medicación y 2 como notificaciones de uso Off Label (uso no detallado en ficha técnica).

Trulicity® cuenta con las indicaciones terapéuticas autorizadas para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 como: Monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones. En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Resultados no clínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetida, no indican riesgos especiales para los humanos. En un estudio sobre carcinogenicidad en ratones transgénicos de 6 meses de duración, no hubo respuesta oncogénica, ante tales hallazgos se ha recomendado no utilizarlo en otros usos que no estén autorizados en el Registro Sanitario.

Dra. Fuentes, Claudia Mireya  
Colaborador técnico médico del CNFV/MINSAL





**ERRORES DE DOSIFICACIÓN GRAVES CON METOTREXATO:  
¿SOLO SE NECESITAN MEDIDAS REGULADORAS?**

El metotrexato por vía oral tiene diferentes indicaciones terapéuticas, unas con posología diaria (indicaciones oncológicas) y otras con pautas posológicas semanales, como en artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter. En los últimos 15 años, se han estado produciendo errores de medicación por confusión en la dosificación, tomando de manera diaria la dosis establecida para cada semana, con resultados mortales, en ocasiones. Recientemente, en la Unión Europea se ha revisado la situación y se han propuesto nuevas medidas vinculantes para todos los países europeos, para minimizar o reducir estos errores.

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), enzima clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Impide la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ácidos nucleicos. Es un fármaco de estrecho margen terapéutico, por lo que se alcanzan concentraciones tóxicas con facilidad.

Las **indicaciones** y su **posología** para las que está autorizado en la Unión Europea (UE) son:

➤ **Quimioterapia antineoplásica:**

Es posible la administración por vía oral de MTX a dosis de hasta 30 mg/m<sup>2</sup>, pero dosis más altas se deben administrar por vía parenteral.

- **Neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma):** la dosis habitual para las neoplasias no metastásicas, o las metastásicas de bajo riesgo, es de 15-30 mg **diarios** administrados por vía oral durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad. La dosis total **diaria** se debe repartir en **dos tomas** administradas cada 12 horas.
- **Neoplasias hematológicas:**
  - Leucemia aguda**, por lo general el MTX por vía oral se utiliza sólo una vez que se ha alcanzado la remisión de esta enfermedad, asociado a 6-mercaptopurina. La dosis de mantenimiento es de 20-30 mg/m<sup>2</sup> administrados por **vía oral, una vez por semana** asociado a 6-mercaptopurina.
  - Linfoma no Hodgkin:** el tratamiento del linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad con MTX oral es excepcional, dado que se suelen emplear combinaciones quimioterápicas con altas dosis

intravenosas. En micosis fungoides la dosis en los estadios iniciales es de 5 a 50 mg por **vía oral, una vez por semana.**

➤ **Enfermedades autoinmunes:**

- **Artritis reumatoide** en adultos la dosis es de 3 comprimidos (7,5 mg) **una vez a la semana.** La dosis puede administrarse en una sola toma o repartido en 3 tomas de 1 comprimido, 7,5 mg una vez a la semana. Dosis máxima 15 mg **una vez a la semana** vía oral.
- **Artritis idiopática juvenil poliarticular** es de 10-15 mg/m<sup>2</sup>, **una vez a la semana** administrados por vía oral. En casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 15-20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal **una vez a la semana** vía oral.
- **Psoriasis y artritis psoriásica:** La dosis inicial en adultos para psoriasis y artritis psoriásica es de 3 comprimidos (7,5 mg) **una vez a la semana.** La dosis puede administrarse en una sola toma o repartido en 3 tomas de 1 comprimido, cada 12 horas. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de MTX.
- **Síndrome de Reiter** en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINE, la dosis recomendada es de 3 comprimidos (7,5 mg) a 8 comprimidos (20 mg) **una vez por semana.**

**Riesgos asociados**

El MTX es un medicamento que tiene una larga duración de acción y generalmente se administra a los pacientes una vez por semana. El grado de aclaramiento de MTX varía ampliamente, disminuyendo generalmente a dosis elevadas. El retraso en el aclaramiento del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del MTX<sup>2</sup>.

La posología semanal puede dar lugar a una mayor probabilidad de errores en la administración del MTX de forma diaria lo que provoca casos de sobredosis e intoxicación. Las sobredosis MTX pueden producir leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, ulceraciones gastrointestinales, sangrado gastrointestinal, e incluso ha habido casos mortales. Durante su utilización se recomienda realizar análisis hematológicos completos y pruebas de función renal y hepática entre otras precauciones.



**Contexto Europeo:**

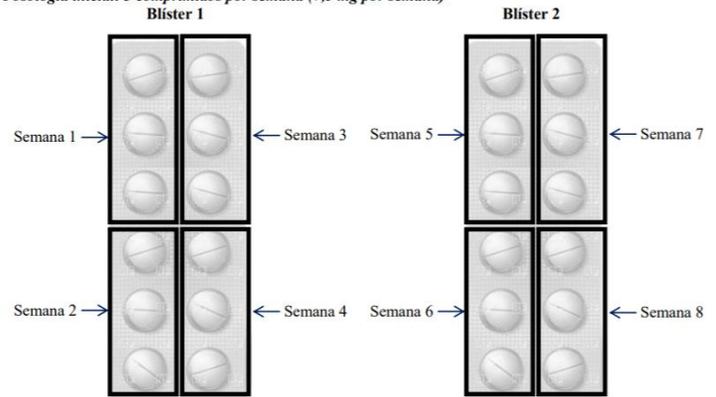
La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en julio de 2004, una nota informativa “sobre los riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios” en la que informó de la posible confusión en la dosis de MTX administrado por vía oral. En ese momento, la AEMPS había recibido varios casos de errores de medicación relacionados con la administración oral de MTX, algunos de ellos como RAM grave, en los que la dosis prescrita de 7,5 mg semanal se había interpretado como dosis diaria de 7,5 mg, y así se administró con resultado de aplasia medular grave o mortal<sup>3</sup>. Como consecuencia de esta nota se añadió en el prospecto una advertencia de no usar MTX cada día, y en la ficha técnica una mención a los casos de sobredosis por administración diaria de MTX en lugar de semanal.

En 2011, y ante la continua notificación de similares casos graves y mortales de sobredosis con MTX por vía oral, por tomas diarias de dosis que debían ser semanales, la AEMPS comunicó de nuevo recomendaciones, mediante una Nota a los profesionales de la salud y otra Nota directamente para los pacientes, para evitar estos errores de dosificación que se seguían notificando<sup>4</sup>: en total nueve casos registrados desde 2004, todos ellos graves y que presentaron signos de toxicidad hematológica.

El 6 de abril de 2016, la AEMPS volvió a emitir nueva nota informativa relacionada con cambios regulatorios en MTX oral para evitar los mismos errores de medicación. Se describían los cambios llevados a cabo en España para minimizarlos:

- a) cambio de la presentación, ya que se sustituyó el frasco de vidrio con 50 comprimidos por 2 blísteres de 12 comprimidos cada uno;
- b) inclusión de imágenes en el prospecto para explicar la toma de comprimidos según la dosis semanal que prescriba el médico (figura 1); y
- c) en el embalaje exterior del medicamento (caja) se incluyó un recuadro dónde poder indicar el día de la semana fijado para la dosis semanal, así como la implementación de medidas para confirmar que el paciente ha comprendido la pauta y la dosis que debe tomar.

Posología inicial: 3 comprimidos por semana (7,5 mg por semana)



**Figura 1:** Pictogramas en la sección de Posología en la Ficha técnica de Metotrexato Wyeth, como orientación del número de comprimidos de 2,5 mg que se deben tomar una vez por semana según la dosis prescrita; en este caso con 7,5mg por semana.

Dado que desde 2016 se han seguido recibiendo notificaciones del mismo tipo de errores, algunos mortales, eso ha motivado que la AEMPS solicitara en el comité PRAC en la reunión del 12 de abril de 2018, que se iniciara una revisión del problema, bajo lo previsto en el artículo 31 de la normativa europea para la toma de una decisión común ante este problema de seguridad de medicamentos, como es el caso del MTX en Europa. El MTX existe en todos los países europeos con diferentes nombres comerciales: Ledertrexate®, Maxtrex®, Metex® y Metoject®. Además, Jylamvo® (para vía oral) y Nordimet® (parenteral) son los únicos medicamentos autorizados en la UE por registro centralizado con MTX. Desde abril de 2018, se inició esta evaluación o arbitraje de seguridad (*referral*) en la UE con MTX oral. El pasado 11 de julio de 2019 se ha procedido a publicar las recomendaciones<sup>5</sup> finales del PRAC. La AEMPS, como el resto de agencias nacionales europeas, ha difundido estas recomendaciones<sup>6</sup>. Y aún resta un paso en el proceso europeo: la revisión por parte del CHMP (de la EMA), que finalmente validará estas recomendaciones, y que se adoptarán en todos los países europeos cuando la Comisión Europea (ejecutivo europeo) lo publique en el diario oficial de UE.

Las **recomendaciones generales del PRAC** para prevenir errores de dosificación con MTX son:

- Solo los médicos con experiencia en el uso de MTX podrán recetarlos.
- Los profesionales de la salud deberán garantizar que los pacientes, o cuidadores, puedan realizar el seguimiento del horario de la dosificación de una vez por semana.
- Para evitar confusiones, las recomendaciones para dividir la dosis deben eliminarse de la información del producto que venga formulado en comprimidos.



- En el envasado de todos los medicamentos que contienen MTX para uso una vez por semana deberá incluir un recordatorio importante de cómo se debe usar el medicamento.
- Incorporar una Tarjeta del paciente que enfatice la dosificación semanal para enfermedades inflamatorias, cuando se administren medicamentos orales de MTX.
- Los profesionales de la salud deben recibir material educativo para MTX oral y aconsejar a los pacientes sobre las consecuencias.
- Los comprimidos o las tabletas estarán disponibles en envases tipo blíster en lugar de frascos (o tubos), para ayudar a los pacientes a seguir la dosificación semanal.

La AEMPS, adicionalmente a estas recomendaciones está valorando otras medidas, concretamente la identificación “semanal” junto al nombre en aquellos medicamentos con MTX que únicamente tengan indicaciones con esta pauta posológica.

#### **Países Americanos**

El MTX se encuentra comercializado en todos los países americanos. En EUA y en Canadá, además de medicamentos genéricos con MTX, existen varias marcas comerciales como Otrexup®, Rasuvo®, Trexall®, Xatmep®. El medicamento “semanal” para los tratamientos de la artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter se conoce como Rheumatrex® Dose Pack, comercializado en EUA y Canadá, del que existen varias presentaciones en función de la dosis prescrita al paciente, y donde el MTX está envasado en blísteres con comprimidos para una semana. En los EUA, el ISMP ha enfocado este problema desde finales de los años 90 del siglo pasado. Así, la Red Internacional para la Seguridad de los Medicamentos (ISMN) ha publicado<sup>7</sup> recientemente un documento de “Buenas Prácticas para reducir riesgos en tres terapias específicas”: a) soluciones intravenosas de potasio, b) alcaloides de vinca por vía intravenosa y no intratecal, y c) las dosificaciones semanales de MTX oral. Un ejemplo de la importancia mundial de este problema de seguridad con MTX.

#### **Situación en El Salvador:**

Actualmente, se cuenta con el registro sanitario de 14 productos que contienen MTX. Durante los años 2017, 2018 y 2019 el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido una notificación de sospecha de RAM asociada con el uso de MTX y está relacionada con la aparición de problemas gastrointestinales (náuseas, vómito, dispepsia y dolor abdominal).

Se ha realizado revisión de los expedientes de registro sanitario de los medicamentos que contienen el principio activo MTX, y se ha constatado que en 14 de los registros activos no se encuentra debidamente actualizado, en cuanto a precauciones y como medida de minimización de riesgos se procederá a solicitar la actualización de los mismos.

Se debe tener en consideración reforzar las advertencias de seguridad relacionadas con el régimen de dosificación semanal o diario de acuerdo a la patología del mismo, así también se deberá considerar exigir advertencias específicas en los envases de los medicamentos que contienen MTX e incluir algún tipo de material informativo para el paciente, que facilite su comprensión en relación a la dosis de administración.

La Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) ha tomado a bien comunicar la información a los profesionales de la salud, a través del envío de cartas, en las cuales se recuerde al profesional sobre las precauciones a tomar en las actividades de prescripción y dispensación de MTX y evitar de esta manera la aparición de posibles errores de medicación.

#### **Situación en Argentina:**

En Argentina se comercializan 7 productos que contienen MTX, comercializados por 5 laboratorios titulares. Las presentaciones y formas farmacéuticas incluyen la vía oral envasada en blísteres de 4 a 20 unidades y la inyectable en ampollas de 50 y 1000 mg.

Durante los años 2011 a 2018 el Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha recibido 79 casos de sospechas de RAM, tanto con el uso oral como inyectable. En el mismo período se han recibido 9 casos de errores de medicación, todas con la forma farmacéutica de uso oral. En 2018 se recibieron 4 casos, todos reportados por los propios pacientes al laboratorio o al Sistema Nacional. En 2 de los casos el medicamento se había utilizado como “analgésico”. En todos los casos el error consistió en el uso diario en cambio del semanal para la indicación. Se han revisado los prospectos de los productos comercializados y en todos los casos la dosificación está definida según la indicación. Tanto en psoriasis como en artritis reumatoidea se expresa como dosis semanal.

#### **Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:**

- Proporcionar al paciente instrucciones por escrito del uso del medicamento que permitan asegurar al paciente, o cuidador, seguir el horario de dosificación semanal o diario de acuerdo a la patología del mismo.
- Asegurarse que el paciente ha comprendido correctamente las indicaciones de uso del medicamento y aclarar cualquier duda que el paciente tenga con respecto al uso del mismo.



- Cualquier sospecha de reacción adversa al medicamento (RAM) que se encuentre asociada al uso del MTX no debe dudar en comunicarla a su sistema nacional de farmacovigilancia. ¡La notificación de sospechas de RAM, puede salvar vidas!

#### **Recomendaciones para los Pacientes:**

- Verifique el régimen de dosificación establecido por su médico y asegúrese que se encuentra tomando la dosis correcta, confirmando si la dosis debe tomarse cada día de la semana o solo un día de la semana. Si es así, anote el día de la toma en el envase.
- Si por error se encuentra tomando el medicamento en la dosis que no ha sido indicada por su médico y ha presentado algún signo o síntoma que sospecha que es por el uso del medicamento, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Ante cualquier sospecha de presentar una reacción adversa por el uso del medicamento (RAM), es importante que se ponga en contacto de inmediato con un personal de salud, y comuníquelo a su médico, farmacéutico o enfermera. Si desea puede notificarlo directamente por las vías establecidas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Cualquier duda que surja sobre la dosificación relacionada con el uso de MTX, consulte con su médico o farmacéutico.

#### **Recomendaciones generales**

Adicionalmente a las anteriores, se deberán tener en cuenta las posibilidades de incorporar filtros y señales de alerta en las aplicaciones computarizadas de ayuda a la prescripción, tanto a nivel hospitalario, como en atención primaria, para que informen sobre estos aspectos críticos de las potenciales sobredosis en ciertas indicaciones. En estas actividades, será importante la participación del farmacéutico para colaborar en el uso adecuado de los medicamentos, y evitar estos errores con MTX. Actuaciones que complementarán las medidas reguladoras para optimizar el uso adecuado de MTX. Es uno de los medicamentos de alto riesgo, que necesita medidas específicas para evitar daños que, en ocasiones, pueden ser mortales.

#### **Referencias:**

- 1.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metotrexato Wyeth 2,5mg envase 24 comprimidos. Ficha técnica. Autorización 5 abril 1965. Texto revisado julio 2018. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/40698/FT\\_40698.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/40698/FT_40698.pdf)]. (Consultada: 29/07/2019).
- 2.- DrugBank. Methotrexate. [Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>]. (Consultada: 29/07/2019).
- 3.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa para profesionales sanitarios. Ref: 2004/ 04, 27/07/2004. [Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento\\_sUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI\\_2004-07\\_metotrexato.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento_sUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-07_metotrexato.pdf)]. (Consultada: 29/07/2019).
- 4.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. Nota informativa para profesionales sanitarios. Ref. MUH (FV), 11/2011, de 13 de julio de 2011. [Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento\\_sUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI\\_MUH\\_11-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento_sUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI_MUH_11-2011.pdf)]. (Consultada: 29/07/2019).
- 5.- European Medicines Agency (EMA). PRAC recommends new measures to avoid dosing errors with methotrexate. EMA/384938/2019. 12 July 2019. [Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products>]. (Consultada: 29/07/2019).
- 6.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración. Nota informativa para profesionales sanitarios. Ref. MUH (FV), 12/2019, de 19 de julio de 2019. [Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento\\_sUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-12-2019-metotrexato.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento_sUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-12-2019-metotrexato.pdf)]. (Consultada: 29/07/2019)
- 7.- International Safety Medicines Network (ISMN). Global Targeted Medication Safety Best Practices. Best practices to inspire and mobilize international adoption of consensus-based risk-reduction strategies to prevent fatal or harmful medication errors associated with: Potassium concentrate injection, Vinca alkaloids, and Oral methotrexate for non-oncologic use. June 2019. [Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/G-TMSBP-IMSN-June-2019.pdf>]. (Consultada: 29/07/2019)

Mariano Madurga Sanz (España),  
Francisco Bosco Cortez (DNM, El Salvador),  
Erika Maldonado (DNM, El Salvador),  
Rosa María Papale (ANMAT, Argentina)  
**Red PFFV**