

# Reacciones Adversas a Medicamentos y Farmacovigilancia N° 3



## Presentación

Este boletín tiene por objetivo difundir la importancia que reviste la Farmacovigilancia como actividad de Salud Pública, al mismo tiempo pretende difundir información actualizada respecto a Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), que han sido notificadas desde el Hospital Base Valdivia, lo que proporciona herramientas útiles para todos los profesionales de la salud y que permite un acercamiento hacia la realidad local.

## Algunos Resultados Locales...

### Notificaciones del período 1999-2010

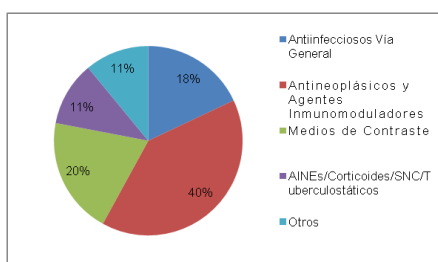
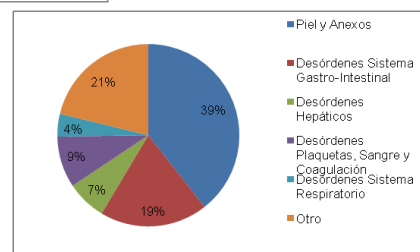


Fig. 1. El 40% de las RAM notificadas se atribuyen a Fármacos Antineoplásicos.

Fig. 2. El sistema más afectado ha sido Piel y Anexos.



## Formulario de Notificación de RAM

Disponible en:

[http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/Formulario\\_Ram%20act%2010022010.doc](http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/Formulario_Ram%20act%2010022010.doc)

## ¿ Por qué hacer Farmacovigilancia?

**Porque** la información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre comercialización es incompleta con respecto a posibles reacciones adversas.

**Porque** los medicamentos son investigados en condiciones ideales que difieren de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada, los pacientes son seleccionados y limitados en número.

**Porque** la información, a menudo, es incompleta o no se dispone sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas.

**Porque** la Farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que las RAMs y otros problemas relacionados con medicamentos (PRM) difieren entre países o regiones debido a diferencias en: producción de medicamentos, indicaciones, uso, disponibilidad, genética, dieta y tradiciones de la población, calidad y composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente.

**Porque** la Farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos en los seres humanos y evitar costos económicos asociados a los efectos adversos no esperados por los medicamentos.

## Hepatotoxicidad Inducida por Antituberculosos

Entre los efectos adversos más frecuentes descritos en la literatura para el tratamiento de la tuberculosis se encuentra la hepatotoxicidad<sup>1</sup>. Los fármacos potencialmente hepatotóxicos son Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida<sup>2</sup>. Una alteración de las enzimas hepáticas puede darse en hasta un 25% de los casos, generalmente leve, transitoria y con más frecuencia en los dos primeros meses del tratamiento, aunque puede presentarse en cualquier momento a lo largo de toda la duración del mismo<sup>2</sup>. La hepatitis tóxica aparece en 1-10% de los pacientes<sup>2</sup>. Son factores asociados con su presencia la edad del paciente, desnutrición, presencia de infección por el virus de la hepatitis B, hepatitis C, hepatopatía previa, etilismo activo y utilización simultánea de fármacos potencialmente hepatotóxicos, como algunos antirretrovirales<sup>2</sup>.

### Metabolismo y Mecanismo Hepatotóxico de Isoniazida

La vía de metabolismo predominante de la Isoniazida es la acetilación<sup>3</sup>. La mayoría de las investigaciones se han centrado en la hipótesis de que Acetilhidrazina es el metabolito tóxico, sin embargo, estudios recientes sugieren que es Hidrazina, la que induce hepatotoxicidad<sup>3</sup>. Además, se ha visto que los acetiladores lentos son más susceptibles de esta toxicidad siendo necesaria una disminución de la dosis administrada, mientras que para los acetiladores rápidos se requieren dosis más altas para aumentar la actividad bactericida temprana, disminuyendo la probabilidad de un fracaso terapéutico<sup>3</sup>.

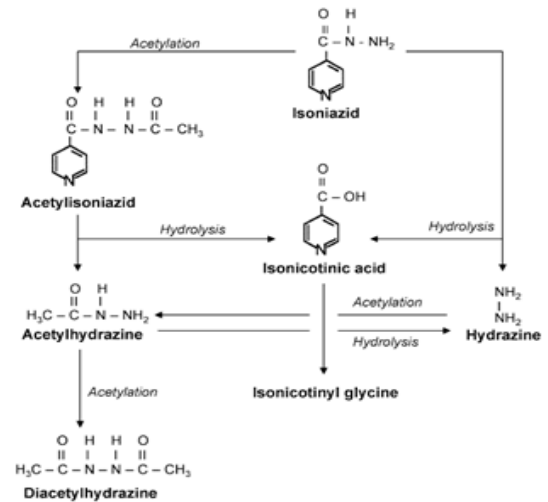


Fig.3. Metabolismo y Mecanismo Hepatotóxico de Isoniazida. Extraído de Tostmann, A. et al (2008) Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J. Gastroenterol Hepatol*, 23 (2): 192-202.

## Efectos Adversos Antituberculosos de Primera Línea

Fármaco	Efectos adversos
Isoniazida	Hepatitis. Neuropatía periférica. Reacción de Hipersensibilidad. Fiebre. Seudolupus. Vértigo. Convulsiones. Psicosis. Ataxia cerebelosa. Neuritis óptica. Anemia. Agranulocitosis, Ginecomastia. Artralgias. Pelagra.
Rifampicina	Hepatitis. Colostasis. Reacción de hipersensibilidad. Intolerancia digestiva. Fiebre. Interacción medicamentosa. Trombopenia. Anemia hemolítica. Necrosis tubular. Nefritis intersticial. Síndrome gripal.
Pirazinamida	Hepatitis. Trastornos gastrointestinales. Artralgia. Hipersensibilidad cutánea. Hiperuricemia. Gota. Fotosensibilidad.
Etambutol	Neuritis retrobulbar. Artralgia. Hiperuricemia. Neuropatía periférica. Reacción de hipersensibilidad. Trombocitopenia.
Estreptomina	Toxicidad auditiva, vestibular y renal. Reacción de hipersensibilidad. Bloqueo neuromuscular. Citopenias.

Todas las asociaciones de drogas antituberculosas tienen una probabilidad de producir efectos secundarios indeseados, los que en una pequeña proporción de enfermos podrían revestir gravedad, interferir en la regularidad del tratamiento o favorecer el abandono. Cuando aparece alguna manifestación indeseada durante el tratamiento antituberculoso, lo primero que hay que establecer es si ella se debe a alguno de los medicamentos administrados o a un cuadro intercurrente.

Una de las razones para mantener el control mensual del enfermo es para detectar las manifestaciones más importante y frecuentes, que son: hepatitis y reacciones alérgicas. Con el esquema primario, que incluye Etambutol, Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida vía oral, la incidencia total de manifestaciones adversas, que obligan a la suspensión de alguna de las drogas, oscila entre 2 y 3%<sup>4</sup>. En unos pocos casos estas RAM pueden ser especialmente graves y motivar el ajuste o cambio de la terapia<sup>4</sup>.

## Presentación de un Caso Clínico

F.M es un varón de 71 años y 53kg de peso que ingresa al Hospital Regional de Valdivia el día 10 de abril de 2008. Se le realiza el diagnóstico de tuberculosis (TBC) bacilífera activa, identificada por radiología y baciloscopia positiva BAAR.

11/04: Se inicia Esquema primario de tratamiento antituberculoso (Programa Nacional de Control de la Tuberculosis del Ministerio de Salud de Chile ,2005).

21/04: El examen de química sanguínea indica los siguientes valores de GOT/GPT: 136/69 UI/L.

22/04: Suspensión de terapia debido a sospecha de toxicidad hepática por tratamiento antituberculoso.

25/04: Valores de GOT/GPT de 205/189 UI/L. Se mantiene suspendida terapia.

05/05: Valores de GOT/GPT normales. Se decide reiniciar tratamiento antituberculoso: Etambutol 400mg (día 25) luego se incorpora Rifampicina 200mg (día 28) e Isoniazida 100mg (día 31) hasta alcanzar la dosis plena de cada fármaco en 3 días.

12/05: Perfil hepático indica valores de GOT/GPT de 46/33 UI/L. Se mantiene esquema de tratamiento.

15/05: Valores de GOT/GPT de 198/219 UI/L. Se suspende nuevamente terapia antituberculosa.

Se notifica la sospecha de RAM a Rifampicina-Isoniazida y Pirazinamida al CENIMEF para análisis de causalidad, siendo probables porque existe una secuencia temporal compatible con los fármacos sospechosos, hay un conocimiento previo establecido y compatible con el mecanismo de acción de los antituberculosos.

El paciente se encuentra en evolución, esperando restablecer la función hepática, no hay reexposición a los fármacos.

## Reintroducción de Fármacos Antituberculosos

Ante la sospecha de hepatotoxicidad sintomática secundaria a la terapia antiTBC y/o elevación de las enzimas hepáticas 5 veces por sobre el valor basal, se recomienda la suspensión del tratamiento sospechoso<sup>5</sup>. Una vez que la función del hígado está normalizada, las dosis de los fármacos antituberculosos pueden ser reintroducidas secuencialmente en el siguiente orden<sup>5</sup>: Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida con monitorización de la función hepática y condición clínica del paciente. La Isoniazida debería ser introducida inicialmente en una dosis de 50mg/día, incrementando secuencialmente hasta la dosis de mantención después de 2-3 días en función de la tolerancia del paciente. Si no se pesquisa RAM, puede comenzarse con la reintroducción de Rifampicina en una dosis inicial de 75mg/día incrementando hasta la dosis de mantención según peso del paciente después de 2-3 días (450mg (<50kg) o 600 mg (>50kg)), según tolerancia y vigilancia estricta del perfil bioquímico. Finalmente, puede adicionarse Pirazinamida, cuya toxicidad hepática es dosis-dependiente, partiendo con 250mg/día e incrementando gradualmente en 2-3 días hasta alcanzar las dosis de mantención recomendadas según peso<sup>5</sup>. Las dosis deben ajustarse al peso del paciente cuando éste se encuentra por debajo de los 40Kg, en pacientes con peso superior a 60 Kg o sobrepeso se utilizan la dosis estándar.

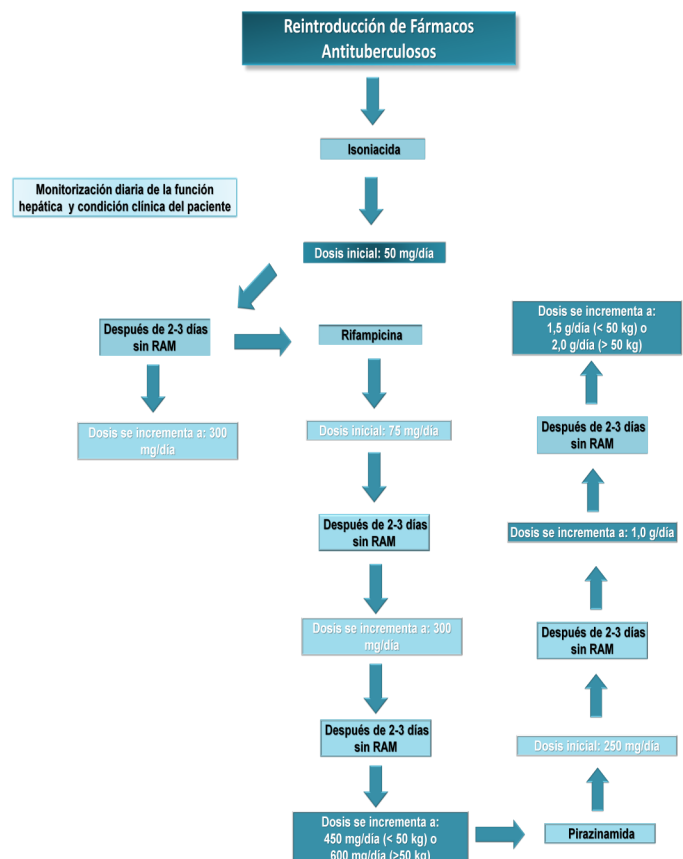


Fig. 4. Reintroducción de Fármacos Antituberculosos. Adaptado de: Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. (1998) Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax, 53:536-48.

# Conducta frente a las Reacciones Adversas a Medicamentos

## Autores:

Carla Gutiérrez S.

Daniela Vidal F, Internas  
Química y Farmacia.

Revisado por:

Mónica Kyonen L, Químico  
Farmacéutico.

Ximena Lagos M, Químico  
Farmacéutico.

Médico Consultor:

Dr. Francisco Saldías N.

Hospital Base Valdivia

- Identificar la droga causante mediante el conocimiento de las manifestaciones que cada una produce. Cuando eso no es posible, como ocurre en la mayoría de los casos, suspender todos los medicamentos y referir al médico.

- En caso de hepatitis clínicamente grave secundaria a tratamiento antiTBC no deberá emplearse más la Pirazinamida.

## Prevención de la Hepatotoxicidad inducida por Antituberculosos<sup>2</sup>.

En la literatura no existe uniformidad sobre la necesidad y la frecuencia de los controles analíticos, la definición de toxicidad hepática severa y cuándo es preciso suprimir o modificar un tratamiento. Se debe realizar una analítica basal y controles de bioquímica hepática de forma periódica, cada dos semanas en los pacientes con hepatopatía previa y en el resto cada mes, durante los dos primeros meses del tratamiento, y también en función de los síntomas. Esta práctica podría disminuir el riesgo de toxicidad severa. Si se encuentran elevaciones de transaminasas por encima de dos veces los valores basales se deben repetir los controles analíticos cada 7-14 días hasta objetivar que se normalizan, y a partir de entonces realizar analítica sólo en caso de presentar síntomas sugestivos de hepatitis. Se debe interrumpir el tratamiento si los valores de las transaminasas exceden tres veces su valor normal en pacientes con síntomas sugestivos de hepatitis, o 5 veces su valor normal en pacientes asintomáticos, o en casos de colestasis franca o ictericia, una vez descartadas por ecografía abdominal otras causas de posible obstrucción de la vía biliar.

En caso de toxicidad hepática grave se debe suspender todo el tratamiento durante 7-10 días, se repetirá la analítica y se deben descartar otras causas de daño hepático como hepatitis víricas (hepatitis A, B o C) o uso simultáneo de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. En los pacientes en los que no mejoran los valores de las transaminasas al suspender el tratamiento, se deben considerar estudios adicionales con anticuerpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-LKM, RNA de virus C, serología de CMV y mononucleosis, y ecografía abdominal.



***“Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia”.***

## Bibliografía

1. Castagnino, J.P., Musella, R.M. (2009) Hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos. *El Muñiz HOY*. Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz. Buenos Aires, Argentina: 57-63.
2. García, J.F. (2008) Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Clin*, 69 (1): 21-28.
3. Tostrmann, A. et al (2008) Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J. Gastroenterol Hepatol*, 23 (2): 192-202.
4. MINSAL. (2005) Programa nacional de control de la tuberculosis. Manual de organización y normas técnicas. Disponible en: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/TUBERCULOSIS.pdf>. Consultado el: 17 de mayo de 2011.