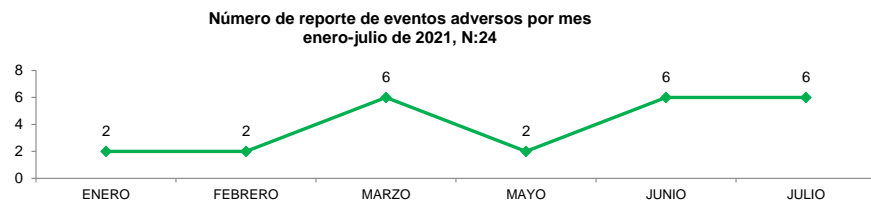


INFORME DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES DURANTE EL PERIODO ENERO-JULIO DE 2021 EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA

PROGRAMA DEPARTAMENTAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA SECRETARÍA SECCIONAL DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL DE ANTIOQUIA

Gráfico 1. Número de reportes eventos adversos por mes, durante el periodo enero-julio de 2021, N: 24

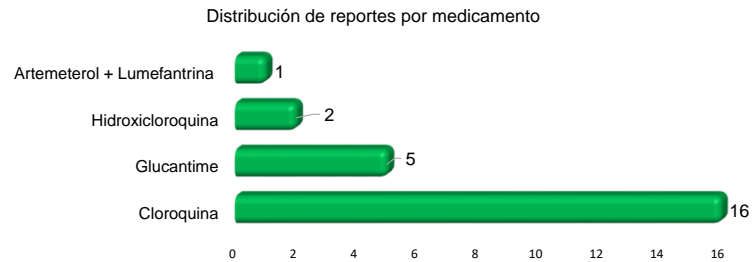
MES DE REPORTE	# DE CASOS
ENERO	2
FEBRERO	2
MARZO	6
MAYO	2
JUNIO	6
JULIO	6



Para el análisis de eventos adversos asociados a medicamentos empleados en enfermedades transmitidas por vectores en el periodo enero-julio de 2021, se recopiló y depuró la información registrada por los Prestadores de Servicios de Salud del departamento de Antioquia a través de las herramientas de reporte actualmente habilitadas por el Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA. En el periodo referenciado fueron notificados 24 eventos adversos a medicamentos usados para el tratamiento de enfermedades transmitidas por vectores, sin embargo solo 6 de los reportes estuvieron asociados a pacientes con estos diagnósticos, los 18 reportes restantes se presentaron en pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con algunos de estos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como indicación en el tratamiento de enfermedades de origen autoinmune tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, entre otros.

Gráfico 2. Distribución de los reportes por medicamento

Medicamento	Porcentaje
Cloroquina	67%
Glucantime	21%
Hidroxiclороquina	8%
Artemeterol + Lumefantrina	4%
Total general	100%

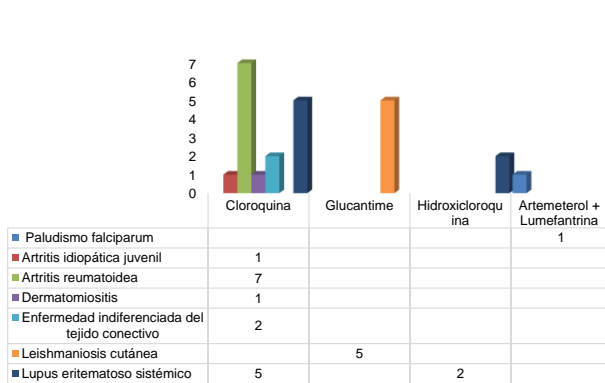


El 75% de los reportes estuvo asociado a pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con cloroquina e Hidroxiclороquina en indicaciones diferentes a enfermedades transmitidas por vectores, ya que estos medicamentos actualmente suelen ser usados en el tratamiento de otras enfermedades de origen autoinmune como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Actualmente la hidroxiclороquina cuenta con indicación Invima para el tratamiento artritis reumatoide refractaria a las terapias de primera línea y lupus eritematoso sistémico y discoides. Con relación a la Cloroquina, adicional a la indicación como antipalúdico, tiene indicación autorizada como antiinflamatorio no esteroideo.

Los eventos reportados en pacientes con diagnóstico de enfermedades transmitidas por vectores, estuvieron asociados al medicamento Glucantime (21% de la totalidad de los reportes) administrado como tratamiento de leishmaniasis cutánea y a artemeter/lumefantrina (1 evento) en paciente con diagnóstico de malaria por *P.Falciparum*. En el gráfico 3, se relaciona la distribución de los diagnósticos de los pacientes asociados a los eventos notificados.

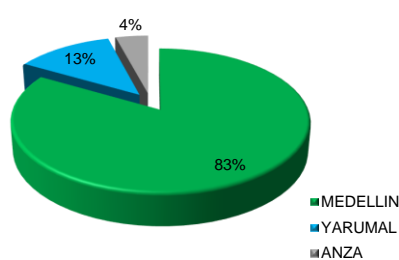
En el periodo enero-julio de 2021 no se recibieron reportes de eventos asociados a los medicamentos Artesunato, Primaquina, Pentamidina, Miltefosina, Benznidazol, Nifurtimox.

Gráfico 3. Distribución de los reportes según diagnóstico relacionado



Medicamento/Diagnóstico asociado	# de reportes	% de Reportes
Cloroquina	16	66,7%
Artritis idiopática juvenil	1	4,2%
Artritis reumatoidea	7	29,2%
Dermatomiositis	1	4,2%
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	2	8,3%
Lupus eritematoso sistémico	5	20,8%
Glucantime	5	20,8%
Leishmaniosis cutánea	5	20,8%
Hidroxiclороquina	2	8,3%
Lupus eritematoso sistémico	2	8,3%
Artemeter+ Lumefantrina	1	4,2%
Paludismo falciparum	1	4,2%
Total general	24	100,0%

Gráfico 4. Distribución de eventos adversos reportados según localización en el departamento



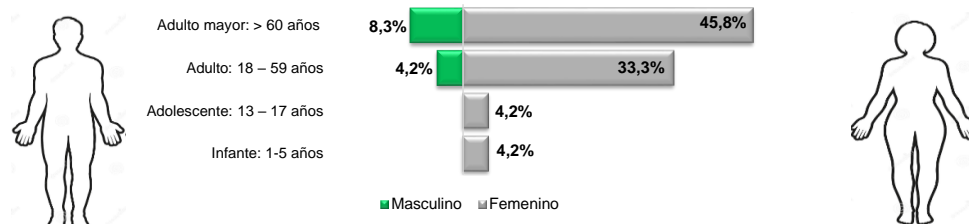
Al analizar la información sobre la distribución geográfica de los eventos en el departamento de Antioquia, se encuentra que 20 de los eventos fueron reportados por IPS pertenecientes al Valle de Aburrá, específicamente en el municipio de Medellín. De estos casos, 18 fueron realizados por dos IPS especializadas en la atención y seguimiento a pacientes con enfermedades autoinmunes entre las que se encuentran el lupus eritematoso sistémico y la artritis autoinmune, estas instituciones poseen programas de atención farmacéutica y mediante la estrategia de seguimiento farmacoterapéutico, se realiza acompañamiento cercano a los pacientes que atienden, lo que les permite captar estos eventos adversos asociados a la medicación que reciben. Los casos restantes, corresponden a pacientes que pertenecen, uno al municipio de Liborina (Occidente) y el otro al municipio de El Bagra (Bajo Cauca); los cuales fueron remitidos a IPS del municipio de Medellín, de donde se generan los reportes de eventos adversos asociados a tratamientos para enfermedades transmitidas por vectores.

Dentro de los reportes recibidos se encuentran 4 notificaciones asociadas a pacientes en tratamiento para Leishmaniasis con eventos adversos relacionados con la farmacoterapia instaurada, 3 de los reportes realizados por el Hospital del municipio de Yarumal (Norte), sin embargo al verificar el lugar de residencia de los pacientes se encuentra que solo uno de ellos reside en el municipio de Yarumal, los 2 pacientes restantes ingresaron para manejo en la institución pero provenían del municipio de Puerto Valdivia y de Tumaco-Nariño.

El Hospital del municipio de Anzá (Occidente) realizó un reporte de un evento asociado al medicamento Glucantime en paciente que se encontraba en tratamiento para Leishmaniasis.

De acuerdo a la información publicada en el Boletín Epidemiológico Semanal del Instituto Nacional de Salud, correspondiente a la semana epidemiológica 30 (corte a 31 de julio), en el departamento de Antioquia, han sido reportados un total de 429 casos de Malaria y 537 casos de Leishmaniasis, de acuerdo con estas cifras y considerando que los medicamentos cloroquina e Hidroxiclороquina son ampliamente usados en el manejo de otras patologías diferentes a las asociadas a transmisión por vectores, se considera que existe sub-reportes de eventos adversos asociados a estos medicamentos, considerando más aún, que la mayor cantidad de ellos provienen de una sola institución del departamento que atiende pacientes con enfermedades autoinmunes (Artmedica). Se infiere entonces que el número de reportes debería ser mayor al presentado, pues la administración continua de estos medicamentos sea en los tratamientos de las enfermedades transmitidas por vectores o en otras enfermedades para los cuales están indicados, representa una probabilidad importante de ocurrencia de eventos adversos asociados a su uso. Desde el Programa de Farmacovigilancia de la Secretaría Seccional de Salud de Antioquia se continúan enfocando esfuerzos con el fin de incentivar la detección y reporte de eventos atribuidos a los medicamentos, con el fin de promover su uso seguro.

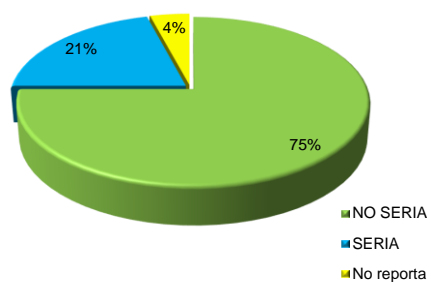
Gráfico 5. Distribución por sexo y grupo etario



En el gráfico 5 se encuentra descrita la afectación por género y grupo de edad, de los eventos adversos reportados durante el periodo enero-julio de 2021. El sexo más afectado es el de las mujeres y el grupo de edad el de los adultos mayores seguido de los adultos de 18-59 años. Esto puede estar directamente asociado con la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos a los medicamentos según lo descrito por la literatura, en donde se ha observado que la ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos predomina en las mujeres y en la edad adulta, posiblemente asociado a la frecuencia en la consulta médica de este grupo poblacional. Adicionalmente, considerando que el 62% de los eventos notificados estuvieron asociados a enfermedades autoinmunes como lupus y artritis reumatoide y teniendo en cuenta lo descrito en la bibliografía para ambas enfermedades, las cuales afectan principalmente a las mujeres (Lupus con una relación mujer hombre de 9:1, artritis con una relación mujer hombre 4:1).

Los eventos reportados, que estuvieron asociados a pacientes con diagnóstico de enfermedades transmitidas por vectores, ocurrieron solo en mujeres de todos los grupos de edad, esto es contrario a la frecuencia de los diagnósticos de malaria y leishmaniasis en Colombia, enfermedades que se presentan con mayor frecuencia en hombres.

Gráfico 6. Clasificación por seriedad

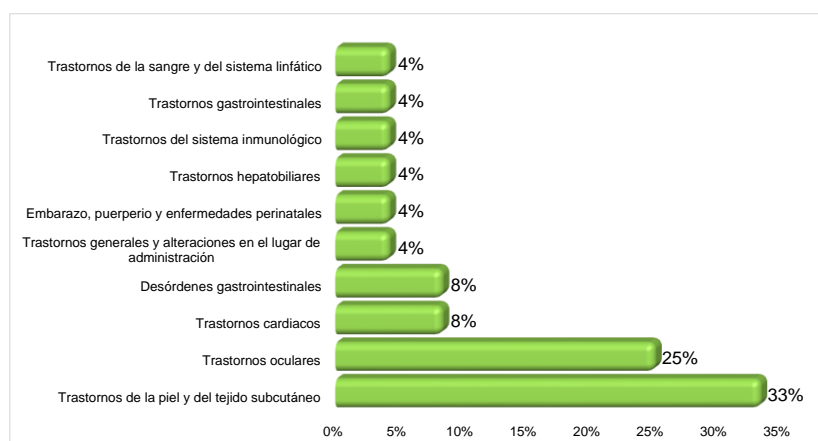


Con relación a la clasificación de seriedad, como se muestra en el gráfico 6, 5 de los casos fueron reportados como serios. Un evento adverso serio es cualquier ocurrencia desfavorable que independiente de la dosis resulta en: a) Fallecimiento, b) Amenaza la vida, requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente; c) Incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento, también involucra otras condiciones médicas importantes que requieren una intervención clínica o que afecten de forma considerable la condición de salud del paciente. En contraste, 18 de los eventos notificados como "No serios", no estuvieron asociados a ninguna de las evoluciones o desenlaces descritos para clasificarlos como serios.

Con relación a los eventos notificados como serios, de acuerdo a la información suministrada en los reportes, la razón por la cual se atribuyó esta clasificación estuvo asociada a las siguientes causas: paciente con toxicidad a nivel hepático secundario a tratamiento de malaria, con necesidad de manejo a nivel hospitalario, se recupera con secuelas secundarias, sin embargo no se cuenta con información precisa que permita describir y cuantificar estas secuelas y su severidad. Paciente con paro cardíaco y QTc prolongada, secundario a manejo con Glucantime, reacción adversa que amenaza la vida, con necesidad de ingreso y estancia hospitalaria, al momento del reporte, evento no resuelto, no se conoce desenlace final del paciente. Paciente con bloqueo cardíaco secundario a cloroquina, con necesidad de ingreso y estancia hospitalaria, el paciente se recupera sin secuelas una vez se le retiró el medicamento. Dos pacientes con toxicidad ocular por cloroquina, eventos reportados como no resueltos, no se cuenta con información acerca del estado de los pacientes una vez se suspendió el medicamento involucrado.

Gráfico 7. Reacciones adversas a medicamentos agrupados por órganos y sistemas según clasificación MedDra

Medicamento/Clasificación RAM-MedDra	# de eventos
Cloroquina	16
Trastornos oculares	6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	6
Alteraciones Hematológicas	1
Trastornos gastrointestinales	1
Alteraciones Cardiovasculares	1
Trastornos del sistema inmunológico	1
Glucantime	5
Trastornos Gastrointestinales	2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1
Alteraciones Cardiovasculares	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1
Hidroxicloroquina	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1
Artemer/ Lumefantrina	1
Alteraciones Hepáticas y Biliares	1
Total general	24



Se efectuó la clasificación de eventos reportados según el diccionario Médico para actividades reguladoras – MedDra, este diccionario consiste en una terminología médica normalizada publicada por el Consejo Internacional de Armonización, empleada particularmente para la codificación de eventos adversos en informes de estudios clínicos y en bases de datos de farmacovigilancia, y para facilitar las búsquedas en estas bases de datos.

Como se muestra en el gráfico 7, la mayoría de los eventos adversos estuvieron asociados a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, la totalidad de estos eventos fueron reportados como no serios, se incluyen notificaciones relacionadas con hiperpigmentación de la piel asociada a tratamiento con cloroquina en pacientes con enfermedades de origen autoinmune. En este grupo de trastornos solo se describe una urticaria generalizada asociada a tratamiento con Glucantime en paciente con diagnóstico de Leishmaniasis, fue necesario suspensión del medicamento y de acuerdo a la información del reporte, la paciente se encontraba en espera de resolución del cuadro para que se le definiera continuidad de tratamiento.

El segundo grupo con mayor número de reportes, corresponde a los trastornos oculares, la totalidad de los eventos asociados involucró la administración de Cloroquina en pacientes con enfermedades autoinmunes. En estos pacientes el evento fue reportado como no recuperado/no resuelto. De acuerdo a lo descrito en la literatura, entre los posibles cuadros de toxicidad ocular asociado a este medicamento, destaca la retinopatía, que se caracteriza por la aparición de una maculopatía bilateral con escotomas paracentrales y una imagen «en ojo de buey» en la exploración fundoscópica, consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR) rodeado por un halo de hiperpigmentación.

Dado que en un principio la fóvea no se ve afectada, la agudeza visual (AV) suele estar conservada. Si el tratamiento se prolonga, el daño puede extenderse a la fóvea, afectando la AV central. Puede implicar a toda la retina, generando pérdida de visión periférica y nocturna. Cuando aparece la imagen en «ojo de buey» el proceso es prácticamente irreversible. De acuerdo a la información suministrada en los reportes, estos eventos fueron confirmados mediante valoración por oftalmología, todos los pacientes con indicación de retiro de tratamiento con cloroquina, solo una de las pacientes continuaba recibiendo el tratamiento. La literatura reporta, con relación a este evento adverso por cloroquina, han sido postulados varios factores de riesgo asociados al desarrollo de esta entidad, como la edad, enfermedad sistémica (renal o hepática asociada), retinopatía o maculopatía concurrente, duración del tratamiento, dosis diaria o acumulativa, etc., del mismo modo, se han propuesto diversas exploraciones recomendadas para la detección de los eventos adversos a este medicamento. No se conoce si a los pacientes que presentaron este evento, tenían factores de riesgo y si estos se tuvieron en cuenta al inicio y seguimiento de la terapia, aunque en la descripción de algunos de los reportes, si se aprecia que los pacientes son valorados periódicamente por oftalmología y que en el proceso de seguimiento a la terapia se indaga al paciente por alteraciones a nivel ocular o trastornos de la agudeza visual.

Referencias bibliográficas

Daniel G. Fernández-Ávila, Diana N. Rincón-Riaño, Santiago Bernal-Maciásc, Juan M. Gutiérrez Dávila, Diego Rosselli. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. Consultado en línea el 20/08/2021. Disponible en URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-prevalencia-artritis-reumatoide-colombia-segun-S0121812319300167>

Dirección de Promoción y Prevención Subdirección Enfermedades Transmisibles Fernando A. Mendigaglia Paez, Ministerio de Salud y Protección Social, PLAN ESTRATEGICO LEISHMANIASIS 2018 – 2022, consultado en línea el 20/08/2021. Disponible en URL: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-estrategico-leishmaniasis-2018-2022.pdf>.

Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección social, Boletín Epidemiológico Semanal, Consultado en línea el 20/08/2021. Disponible en URL: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semanal_30.pdf.

Klein U, Klein M, Sturm H, et al. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1976;13(3):187-195. Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U. Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1980;18(8):362-366.

Luis Fernando Pinto P., Carlos Jaime Velásquez F., Javier Márquez H., Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, consultado en línea el 20/08/2021. Disponible en URL: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000400004

RODRÍGUEZ GIL R, MIRANDA CABRERA MJ, ACOSTA ACOSTA B, SOLE GONZÁLEZ L, DELGADO MIRANDA JL, ÁLVAREZ MARÍN J, Toxicidad ocular por antipalúdicos. Caracterización demográfica en nuestra serie de pacientes, consultado en línea el 20/08/2021. Disponible en URL: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-26/26sco14.htm>