

# BOLETIN DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

## Editorial

Si hablamos de “farmacovigilancia” debemos fijarnos en diciembre de 1961, cuando se identificó la relación entre el uso de talidomida y las malformaciones congénitas en niñas nacidas de madres que lo tomaron durante el embarazo, como tratamiento sedante y antiemético. Este episodio mundial, de características epidémicas, contabilizó más de 10.000 nacidos vivos con malformaciones denominadas focomelia (o meromelia, desarrollo insuficiente de las extremidades superiores y/o inferiores), que actualmente tienen edades de alrededor de 55 años (1).

Este episodio trágico causó una reacción mundial: en muchos países se pusieron en marcha programas de notificación espontánea de reacciones adversas a Medicamentos (RAM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) conformó un programa internacional de recopilación de información. Desde finales de los años 60, la OMS estableció un programa permanente de vigilancia de RAM junto con los diez países que habían comenzado sus programas de notificación espontánea, los programas de “**tarjeta amarilla**” (Yellow Card).

Fue así cómo nació la “farmacovigilancia”, como se conoce en la actualidad, “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos”.

Para un uso racional de los medicamentos (URM) es necesario saber el perfil completo de seguridad de efectos tóxicos de un medicamento. El URM depende de ciertos factores principales que hacen que exista una respuesta variable entre los diversos individuos:

**Adherencia** o cumplimiento del paciente con la posología prescrita y la forma adecuada de administración del medicamento (vía adecuada; si tienen cubierta entérica no se deben masticar, etc).

**Fisiológicos:** el sistema biológico de cada individuo responde de forma distinta ante sustancias xenobióticas, como los medicamentos, por lo que se justifica el uso de placebo como comparador del posible efecto terapéutico de un fármaco, durante la investigación y ensayos clínicos.

**Factores ambientales:** puede haber otros factores que modifiquen la respuesta terapéutica como son el uso del tabaco, del alcohol, incluso de la dieta.

**Factores genéticos:** hoy ya se conocen influencias en el efecto terapéutico según sea el sexo del paciente e incluso de polimorfismos, como los revelados mediante la farmacogenética: poblaciones de individuos metabolizadores lentos o rápidos (2).

Estos aspectos son fundamentales para explicar la necesidad de la “farmacovigilancia”. Sus características biológicas pueden ser diferentes, como hemos visto anteriormente en los 4 factores descritos.

Esta necesidad de la “farmacovigilancia” a partir de los datos de las propias poblaciones hace imprescindible el intercambio de información: notificar las sospechas de nuevos efectos en nuestra sociedad, y la difusión de información evaluada a los profesionales de la salud. Este es el objetivo de este nuevo Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia cuyo número 1 se lanza: difundir datos de farmacovigilancia local e internacional para un URM.

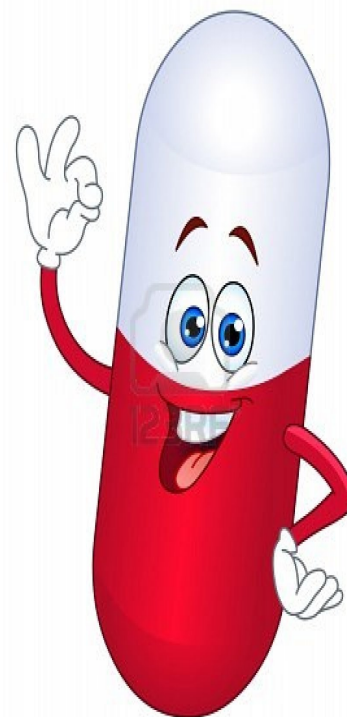
Mis mejores deseos de larga vida para el boletín y de grandes éxitos para la Farmacovigilancia en el Perú sobre todo en el Cusco!! (3)

**Dr : Mariano Madurga Sanz**

**Jefe del Área de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia.**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios ([www.Aemps.gob.es](http://www.Aemps.gob.es))**

**Presidente de OFIL Internacional ([www.OFIL-Internacional.org](http://www.OFIL-Internacional.org))**



## Contenido

Editorial.....1

Tecnovigilancia y  
Farmacovigilancia .....2

Farmacovigilancia DIRESA  
Cusco.....3

Hepatotóxicidad de la  
Isoniazida.....4

Caso Clínico VHI .....5

## Puntos de interés especial

- Importancia de la Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
- Farmacovigilancia y análisis en la DIRESA Cusco
- Mecanismo y Metabolismo de Hepatotóxicidad de la Isoniazida.
- Caso clínico VIH Hospital Regional Cusco

## Tecnovigilancia



### ¿QUÉ ES TECNOVIGILANCIA?

Viene a ser el “Conjunto de procedimientos encaminados a la prevención, detección, investigación, evaluación y difusión de información sobre incidentes adversos o potencialmente adversos relacionados a dispositivos médicos durante su uso que pueda generar algún daño al paciente, usuario, operario o al ambiente que lo rodea”<sup>(8)</sup>

### ¿QUÉ ES UN DISPOSITIVO

**MÉDICO?**: Según La ley N°29459 (Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios) : “Cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, reactivo o calibrador in

vitro, aplicativo informático, material u otro artículo similar o relacionado, previsto por el fabricante para ser empleado en seres humanos solo o en combinación, para uno o más de los siguientes propósitos específicos: Diagnóstico, prevención, monitoreo, tratamiento o alivio de una enfermedad; Diagnóstico, monitoreo, tratamiento alivio o compensación de una lesión; Investigación, reemplazo, modificación o soporte de la anatomía o de un proceso fisiológico; Soporte o mantenimiento de la vida; Control de la concepción; Desinfección de dispositivos médicos.”<sup>(8)</sup>

---

*“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 practica supone te-ner en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia”.*

---

## ¿ 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.

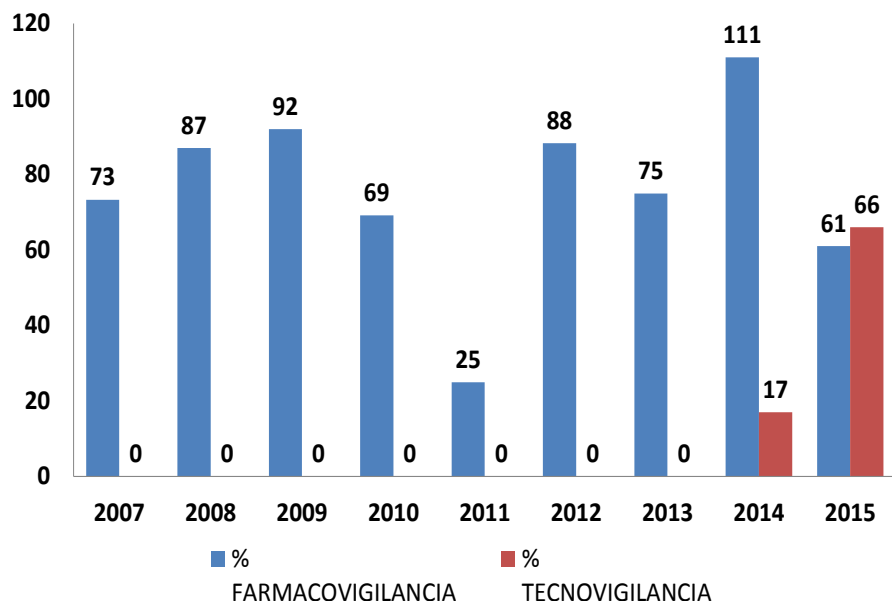
**Porque** los medicamentos son investigados en condiciones ideales que difieren de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada, los pacientes son seleccionados y limitados en número.

**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.

## REPORTE DE RAM Y TECNOVIGILANCIA DEL 2007 AL I SEMESTRE 2015

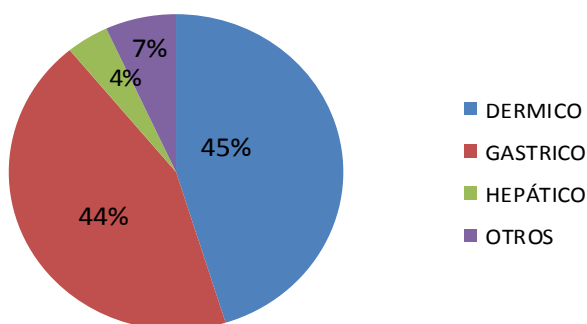


**Fig. 01**  
Fuente Base de datos FCVG y TEC

### FARMACOVIGILANCIA Y ANALISIS EN LA DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD CUSCO

La Dirección de Medicamentos Insumos y Drogas, como Órgano de tercer nivel, desarrolla sus actividades en concordancia a sus objetivos funcionales, establecidos y enmarcados en la Política Nacional de Medicamentos y la Ley N°29459, es en este contexto que los resultados alcanzados a partir del año 2007 al 2015 se fortaleció las actividades de Reporte a Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), mejorando este indicador cada año, para lo cual se ha realizado Reuniones Técnicas Macro Regionales con OPS y capacitaciones a los diferentes profesionales de todos los Establecimientos de Salud, Universidades, Directores Técnicos y otros de manera constante cuyos resultados observamos en la Fig. 01.

### RESULTADOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) SEGÚN EL SISTEMA MÁS AFECTADO SEGÚN REPORTES AL I SEMESTRE 2015



**Fig.02** observamos que los órganos o sistemas más afectados han sido la piel y gástrico entre otros.

Estos RAM han sido notificadas de todos los establecimientos de salud de la Dirección Regional Cusco, lo que proporciona herramientas útiles para todos los profesionales de la salud y que permite un acercamiento hacia la realidad región.

**Fig. 02**  
Fuente Base de datos FCVG y TEC

## Metabolismo y Mecanismo Hepatotóxico de Isoniazida

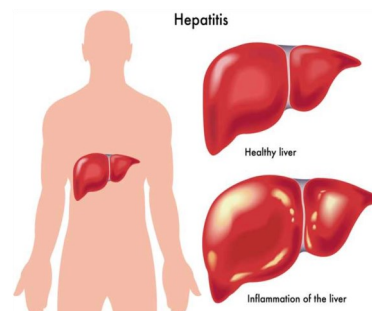
La vía de metabolismo predominante de la Isoniazida es la acetilación(6). La mayoría de las investigaciones se han centrado en la hipótesis de que Acetilhidrazina es el metabolito tóxico, sin embargo, estudios recientes sugieren que es Hidrazina, la que induce hepatotoxicidad(6) . Además, se ha visto 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(6).



## Hepatotoxicidad Inducida por Antituberculosos

Entre los efectos adversos más frecuentes descritos en la literatura para el tratamiento de la tuberculosis se encuentra la hepatotoxicidad (4). 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(5). 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(5).



## Metabolismo y Mecanismo Hepatotóxico de Isoniazida

La vía de metabolismo predominante de la Isoniazida es la acetilación(6). 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(6). 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 (6).

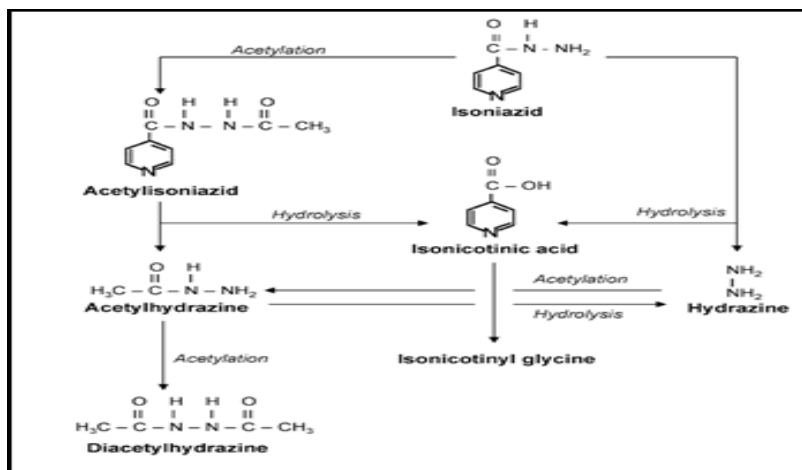


Fig.4. Metabolismo y Mecanismo Hepatotóxico de Isoniazida. Extraído de Tostmann, A. et al (2008) Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. J. Gastroenterol Hepatol, 23 (2):

## CASO CLINICO RAM VIH AL TENOFVIR , LAMIVUDINA Y NEVIRAPINA

Paciente joven varón de 18 años de edad, que acude a la ESPC ITS -VIH/SIDA Y HEPATITIS B del HRC, en forma ambulatoria, el día 07/04/2015 transferido con hoja de referencia del C.S. Chocco, por presentar los siguientes signos y síntomas:

- Malestar general.
- Prurito en conjuntivas.
- Dificultad para eliminar gases.
- Dolor abdominal en epigastrio.
- Deposiciones líquidas 2 vez/día.
- Odinofagia (dolor al deglutir).
- Disfagia (dificultad al comer).

Resultado de TPHA (Hemoaglutinación) para SIFILIS provenientes del INS: POSITIVO  
CARGA VIRAL basal en el INS: 987 018 copias (V.R. Hasta 55 000 copias para iniciar TARGA)

CD4 basal en el INS: 175 (V.R. Menor de 500 para iniciar TARGA)

(Hemoaglutinación) para SIFILIS provenientes del INS: POSITIVO

CARGA VIRAL basal en el INS: 987 018 copias (V.R. Hasta 55 000 copias para iniciar TARGA)

CD4 basal en el INS: 175 (V.R. Menor de 500 para iniciar TARGA)

Usuario es reevaluado por infectología con exámenes auxiliares solicitados inicia TARGA en forma ambulatoria el día 19-05-2015 con:

**TENOFVIR 300 mg**

**LAMIVUDINA 150 mg**

**NEVIRAPINA 200 mg**

Recibe su Tratamiento aparentemente sin novedad alguna, presentando cuadros de depresión y ansiedad por lo que es evaluado por Psicología y Psiquiatría, al no aceptar su diagnóstico.

Se Hospitaliza el 15/07/2015 en mal estado general en el Medicina "C" y se confirma enfermedades oportunistas como : candidiasis bucal, Herpes tipo 2, diarrea por coccidias, conjuntivitis.

Se suspende TARGA (Tratamiento antirretroviral) después de 2 meses de Tratamiento el 20/07/2015 ya que presenta RAM, medicamentos Sospechosos TENOFVIR , LAMIVUDINA y NEVIRAPINA por alterar el perfil hepático (TGO = 100, TGP = 140) en pruebas auxiliares solicitadas y rash cutáneo.

Usuario recibió TTo adecuado para enfermedades oportunistas en hospitalización, y se indica probar tolerancia con nuevos antirretrovirales:

Inicia TARGA solo con **LAMIVUDINA 150 mg** el 01-08-2015 c/12 horas x 3 días, con tolerancia aceptable al medicamento.

Luego se le incorpora **ZIDOVUDINA 300 mg** c/12horas el 04/08/2015 (x 7 días)

Y finalmente **RITONAVIR 200 mg/ LOPINAVIR 50 mg** c/12 horas el 19/08/2015

Usuario responde bien a nuevo esquema de tratamiento, Probable alta para el día 31-08-2015

**Fuente: Estrategia Sanitaria VIH Hospital Regional Cusco**



### CONCLUSIONES Y ANALISIS DEL CASO

Este caso es tipo de síndrome SIRI/IRIS (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune) se presenta en pacientes con infección por VIH/SIDA, semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral que se maneja con el tratamiento adecuado de las infecciones oportunistas y las condiciones asociadas, sin casi necesidad de interrumpir el tratamiento (se interrumpe el 20 de julio, pero se reinicia el 1 de agosto, si bien con otros fármacos, quizás no hubiera sido necesario cambiar, pero parece que el paciente responde y el pasado día 31-08-15 se ha dado de alta al paciente. Este caso es breve y conciso (3)

**Director Regional de Salud Cusco**  
**Dr: José Bernable Villasante**

**Director Ejecutivo de Salud Individual**

**Dr: Omar Farfán Ochoa**

**Directora de la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas**

**Q.F Mariela Calderón Orihuela**

**Elaborado por:**

**Q.F Karim Truyenque Menacho**

**Especialista consultor:**

**Dr: Mariano Madurga Sanz**

**Colaboración :**

**Lic. Enf. Eva Nohelia Loayza**

**Núñez responsable de la Estrategia VIH Hospital Regional Cusco**

## Recomendaciones generales para la prevención de Reacciones Adversas a los Medicamentos

1. Recuerde prescribir medicamentos cuya eficacia esté ampliamente documentada y en la indicación autorizada.
2. Es importante reconocer las alergias y reacciones idiosincráticas de los pacientes y preguntar al paciente si ha presentado reacciones previas.
3. Preguntar si el paciente está tomando otros medicamentos, incluyendo los medicamentos autoprescritos y “productos alternativos”. Recordar que interacciones entre los medicamentos pueden ocurrir afectando negativamente al paciente.
4. Recordar que la edad, enfermedades hepáticas o renales pueden alterar el metabolismo o excreción de los medicamentos, por lo que estos deben ser prescritos realizando los ajustes de dosificación necesarios.
5. Prescribir el menor número de medicamentos posible y proveer instrucciones claras para los ancianos o cualquier paciente que tienda a interpretar erróneamente las instrucciones complicadas.
6. Al utilizar un medicamento nuevo se debe estar alerta sobre las reacciones adversas o acontecimientos inexplicados.
7. Alertar al paciente si hay posibilidad de que se presenten reacciones adversas.
8. Es prudente recomendar al paciente llevar consigo alguna identificación que contenga información sobre el tratamiento que recibe, especialmente si es un tratamiento que requiere continuidad o el paciente puede cursar con complicaciones propias de la enfermedad o del efecto farmacológico del medicamento(3).

## Bibliografía

- 1.-Thalidomide is back, are we ready for it? Thalidomide Embryopathy. Report of a meeting of experts. WHO, 2014. Disponible en web del UMC: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=105196&mn1=7347&mn2=7489&mn3=7248&newsid=11639> (consultado 24-06-2014)
- 2.-Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *The Lancet* 2006; 368: 704
- 3.-Madurga M. Farmacovigilancia, la “madre” de todas las vigilancias. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24; 4: 201-3. Disponible en la URL: <http://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2014/11/1-Editorial.pdf> (consultado 24-06-2014)
- 4.-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.
- 5.- García, J.F. (2008) Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Clin*, 69 (1): 21-28.
- 6.-Tostmann, 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.
- 7.- Base de datos Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Área.
- 8.- Decreto Supremo N° 013-2014 SA, dicta disposiciones referidas al Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
- 9.- Ley N° 29459 “Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios” D.S N°014 –2011 y D.S N°016-2011 y reglamentos.
- 10.-