

060-23/CNFV/DFV/DNFD
25 de septiembre de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

REPORTE DE CASO DE REACCIÓN ADVERSA CARDIACA GRAVE ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RECIBIDAS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DE PANAMÁ, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El antimonio de meglumina es un medicamento utilizado para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral.

Se ha reportado que 65% de los pacientes experimentan eventos adversos tras la administración de antimonios pentavalentes, siendo la mayoría leves a moderados, lo que no impide la continuación del tratamiento, entre ellos están el vómito, náuseas, mialgias, artralgias, fatiga, anorexia, fiebre y cefalea.

Cuando se administra por vía intramuscular, el dolor en el sitio de administración es una de las reacciones adversas más frecuentemente reportadas y en muchas ocasiones induce el abandono de la terapia.

Los efectos adversos cardiacos se relacionan con trastornos en la repolarización ventricular y se presentan en el 8% de los pacientes a quienes se les administra dosis correctas. Las alteraciones electrocardiográficas más significativas son: prolongación de segmento QT, la inversión o aplanamiento de la onda T, Infra desnivel del segmento ST y en menor porcentaje la presencia de arritmias supraventriculares y ventriculares, casos de falla cardiaca, torsade de pointes (TdP) y muerte asociada a fibrilación ventricular.

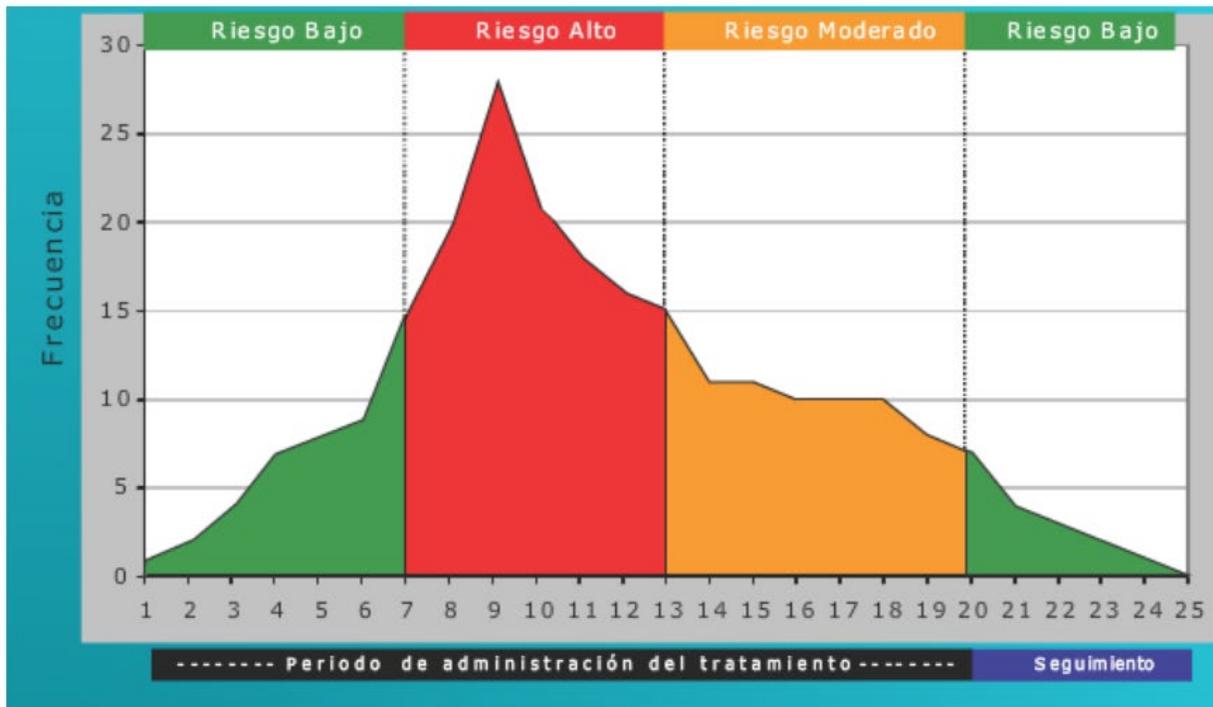
Se ha descrito que los efectos tóxicos sobre el riñón, hígado y corazón tienen su punto máximo de presentación entre los días 7 y 14 del tratamiento.

El páncreas también es otro órgano blanco de toxicidad por los antimonios pentavalentes. Entre el 33 y el 75% de los pacientes tratados registran elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y/o lipasa séricas). Pacientes de cualquier edad con aumento de hasta 5 veces el valor basal pueden hacer manifestaciones clínicas de pancreatitis. Por tal razón, partiendo de una línea de base de amilasa y/o lipasa, se debe hacer un estricto seguimiento clínico y paraclínico del paciente en tratamiento y repetir en los días 7 y 12 de tratamiento, momento en que se presentan las mayores elevaciones.

También se pueden presentar elevación de transaminasas, nefrotoxicidad, y en menor frecuencia reacciones de hipersensibilidad.

Debido a la potencial toxicidad de los antimonios pentavalentes sobre el hígado, páncreas, riñón y corazón se requiere una adecuada monitorización de los pacientes.

Momento de aparición de las reacciones adversas



Tomado de CD, Leishmaniasis: guía de diagnóstico, tratamiento y Control. Autorizado por el Dr. Jaime Soto.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la Base de Datos de Registros Sanitarios de Medicamentos, en Panamá se encuentra registrado un producto comercial que contiene en su formulación antimoniato de meglumina (Tabla N°1).

Tabla #1: Producto Registrado que contienen Antimoniato de meglumina

Nombre comercial	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Glucantime 1.5 mg/5 mL Solución Inyectable IM, IV	Sanofi Medley Farmacéutica LTD de Brasil	55772

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 25 de septiembre de 2023.

En agosto de 2023, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió una notificación de sospecha de reacción adversa grave asociada a la administración de antimoniato de meglumina en un paciente masculino de 38 años con un peso de 80 kg con antecedentes de bradicardia sinusal. Durante 7 días recibió antimoniato de meglumina (15 mL) por vía intramuscular para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

Desde el octavo al treceavo día de tratamiento continuó con la administración de antimoniato de meglumina por vía intravenosa (3 ampollas en 250 mL de D/A 5% pp en 1 hora) en otra instalación de salud. Antes de iniciar la administración intravenosa del antimoniato de meglumina, se realizaron pruebas de función hepáticas, las cuales fueron normales.

Durante este periodo, el paciente no reporta síntomas, ni presentó signos de reacciones adversas.

El catorceavo día de tratamiento, se reporta que el paciente presentó un paro cardíaco y una elevación importante de las pruebas de función hepática (ALT: 9 veces y AST: 11 veces por arriba de los valores de referencia).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia desde febrero de 2011 a la fecha, ha confeccionado 3 notas de seguridad de medicamentos referente al perfil de seguridad de los antimonios pentavalentes, las cuales detallamos a continuación:

- ❖ **Alerta de Febrero de 2011:** Reacciones adversas asociadas al Antimoniato de meglumina. En línea <https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/comunicado_antimoniato_de_meglumina_final.pdf>
- ❖ **Alerta de Abril de 2012:** Cálculo de la dosis de Antimoniato de Meglumina. En línea <https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/comunicado_de_antimoniato_de_meglumina-2012.pdf>
- ❖ **Nota Informativa 0678/CNFV/DNFD de 3 de julio de 2013,** titulada “Tratamiento de Leishmaniasis cutánea y mucocutánea”. En línea <https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/tratamiento_de_leishmaniasis_cutanea_y_mucocutanea.pdf>

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población ha realizado una actualización de las notas de seguridad anteriores e informa lo siguiente:

A los Profesionales de la Salud:

- ❖ Se ha caracterizado que el punto máximo de presentación (periodo de mayor riesgo) de las reacciones adversas cardíacas, hepáticas y renales ocurren entre los días 7 y 14 del tratamiento, mientras que los trastornos pancreáticos son más intensos entre los días 7 y 12 del tratamiento, por lo que se requiere un adecuado monitoreo de la función cardíaca, hepática, renal y pancreática.
- ❖ El cálculo de la dosis debe realizarse según el peso del paciente en kilogramos y en función al contenido del antimonio pentavalente y no en función al contenido de la sal (antimoniato de meglumina), ya que se pueden producir errores en la cantidad a administrar.

Es importante tener presente que cada ampolla de 5 mL de Glucantime contiene 1.50 gramos de antimoniato de meglumina, equivalente a 81 mg/mL de antimonio pentavalente. La cantidad máxima para administrar por vía intramuscular o intravenosa es de 3 ampollas diarias.

Por ejemplo: Para un paciente de 70kg de peso que sea diagnosticado con leishmaniasis cutánea debe recibir una dosis de 20 mg/kg/día de antimonio pentavalente por 20 días, por lo que la cantidad a administrar se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Cantidad a administrar (mL ó cc)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times \text{Dosis (20mg/kg/día de Antimonio pentavalente)}}{\text{Concentración de Antimonio Pentavalente por mL}^*}$$

$$= \frac{70\text{kg} \times 20\text{mg/kg/día}}{81\text{mg/mL}} = \frac{1400}{81} = 17.3\text{mL de Antimoniato de Meglumina}$$

*La concentración de antimonio pentavalente en la formulación de Glucantime es 81 mg/mL

A pesar de que el cálculo de dosis indica que a este paciente se le tiene que administrar 17.3 mL de antimoniato de meglumina, por razones de seguridad, la cantidad máxima de antimoniato de meglumina que debe recibir un paciente de 70Kg de peso es 15 mL, es decir tres ampollas cada día durante 20 días.

- ❖ La Organización Mundial de la Salud describe en su Formulario Modelo WHO basado en la 15° Lista de Medicamentos Esenciales (2008), la existencia de un grave riesgo de muerte asociado a intoxicación por antimonios pentavalentes que es incrementado en pacientes que presentan concomitantemente: enfermedad cardíaca, particularmente arritmias, falla renal, falla hepática, desnutrición severa, infección avanzada por VIH y embarazo.
- ❖ Siga las recomendaciones de la Guía para el Abordaje Integral de la Leishmaniasis en Panamá de 2015:

➤ **Antes de iniciar el tratamiento** con antimonio de meglumina se deben realizar las siguientes pruebas:

- Electrocardiograma en mayores de 50 años o pacientes de cualquier edad con alguna comorbilidad cardíaca.
- Pruebas de función renal (nitrógeno de urea, creatinina sérica y urinaria, urinálisis)
- Prueba de función pancreática (glucosa, amilasa)
- Pruebas hepáticas (transaminasas, bilirrubinas, proteínas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica)
- Corregir previamente cualquier deficiencia específica, en particular la carencia de hierro
- A toda mujer en edad reproductiva se le debe solicitar prueba de embarazo, independiente del tratamiento a administrar y se debe garantizar que utilice un método de planificación efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de haberlo terminado.
- En toda persona mayor de 50 años se requiere el cálculo de tasa de filtración glomerular, ya que el nivel de creatinina sérica no es un indicador fiable en adultos portadores de varias comorbilidades.

➤ **Dosis y vías de administración**

- Se debe administrar una dosis única diaria de antimonio pentavalente a razón de 20 mg/Kg de peso por día durante 20 días en leishmaniasis cutánea, 30 días en leishmaniasis mucocutánea y 28 días en leishmaniasis visceral, teniendo en cuenta que se debe administrar un máximo de 3 ampollas diarias.
- Si el volumen a administrar es mayor de 5 mL dividir en varias dosis y aplicar en cada glúteo o muslo, sin exceder el volumen máximo de 15 mL. Rotar los sitios de aplicación entre las masas musculares capaces de aceptar estos volúmenes (glúteos, cara anterolateral de muslos y deltoides). Emplear compresas húmedas y hacer masaje suave en los sitios de inyección varias veces al día, para disminuir dolor.
- La vía de administración intramuscular se puede alternar con la vía intravenosa cuando el dolor o la inflamación de los glúteos del paciente es tal que amenaza con abandonar o interrumpir el tratamiento.
- La vía intravenosa favorece una mejor adherencia del paciente y ofrece concentraciones de antimonio plasmáticas mayores y más rápidas. La administración de antimonio de meglumina por vía intravenosa evita el dolor en el sitio de aplicación, que es una de las principales causas de interrupción transitoria o definitiva del tratamiento. Se debe hacer por infusión, diluyendo la cantidad de antimonial en 10 veces su volumen en D/A 5% o SSN y pasando tal mezcla en dos (2) horas bajo supervisión de personal de salud. Esta vía de administración se recomienda en pacientes que están recibiendo tratamiento intramuscular, pero que por dolor severo en el sitio de inyección están pensando en suspender el tratamiento, en estos casos se puede administrar 3 a 5 días por vía intravenosa y luego continuar por vía intramuscular.
- La vía intravenosa podrá ofrecerse en instalaciones que cuentan con el recurso humano capacitado, insumos y herramientas básicas para afrontar complicaciones inherentes a la administración parenteral de medicamentos.

➤ **Seguimiento durante el tratamiento:**

- El médico tratante dará seguimiento al paciente una vez por semana y evaluará por la aparición de signos o síntomas clínicos de disfunción hepática, renal, pancreática o cardíaca, solicitando transaminasas, amilasa, creatinina y urinálisis entre el día 7 y 10

de tratamiento, en que se presentan las mayores alteraciones. Ante alteraciones, se debe hacer seguimiento hasta su normalización.

➤ **Indicaciones para suspender el tratamiento:**

- Aumento de 5 -10 veces el valor basal de transaminasas y/o enzimas pancreáticas.
- Aumento de 2 veces creatinina
- Intervalo QT mayor a 500 milisegundo

➤ **Contraindicaciones:**

Mujer embarazada o en etapa de lactancia, cirrosis o insuficiencia hepática, enfermedades pancreáticas, pacientes con VIH, desnutrición severa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y enfermedades cardíacas, hipertiroidismo, hipersensibilidad a los componentes del medicamento, tuberculosis activa, lactantes y la administración concomitante de antimonio pentavalentes con otros medicamentos con propiedades cardiotoxica, hepatotóxicas, nefrotóxicas y tóxicas a nivel pancreático.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. World Health Organization (WHO). 2008. WHO Model Formulary. based on the 15th Model List of Essential Medicines 2007. En Línea <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44053/9789241547659_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Consultado: 25 de septiembre de 2023.
2. Ministerio de Salud (MINSa). 2015. Guía para el Abordaje Integral de la Leishmaniasis en Panamá. En línea <https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/programas/guia_de_leishmaniasis_2015.pdf > Consultado: 25 de septiembre de 2023.
3. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 2010. Guía para la Atención Clínica Integral del Paciente con Leishmaniasis. En línea <<https://www.minsalud.gov.co/Documents/Salud%20P%C3%BAblica/Ola%20invernal/Clinica%20Leishmaniasis.pdf> > Consultado: 25 de septiembre de 2023.
4. Urbá González, Mariona Pinart, Mónica Rengifo-Pardo, Antonio Macaya, Jorge Alvar, John A Tweed. Intervenciones para la leishmaniasis americana cutánea y mucocutánea (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009 Issue 2 Art no. CD004834. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultado: 25 de septiembre de 2023.
6. Base de datos para la consulta de trámite de Registro Sanitario de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultado: 25 de septiembre de 2023.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED/MD-----última línea-----