



PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ALERTA DE SEGURIDAD
FEBRERO DE 2011

REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS REALIZADO POR EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA DE IMPORTANCIA SANITARIA PONER EN CONOCIMIENTO DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria causada por 30 diferentes especies de protozoarios del género *Leishmania*¹, transmitida por la picadura de algunas especies de flebótomo hembra y afectan a diversos grupos de edad². La enfermedad puede tener un amplio rango de síntomas clínicos, los cuales pueden ser cutáneos, mucocutáneos o visceral. La leishmaniasis cutánea es la forma más común, mientras que la visceral es la forma más severa, en el cual los órganos vitales son afectados¹.

Los antimonios pentavalentes son considerados como los fármacos de primera elección para el tratamiento de la leishmaniasis³. Estos fármacos incluyen al estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina⁴, los cuales han sido empleados en Panamá para el tratamiento de esta patología. Actualmente se utiliza en el Sistema de Salud, el antimoniato de meglumina.

Los posibles factores de riesgo involucrados en la aparición de las reacciones adversas incluyen:

- **Vía de administración:** En una publicación de la Asociación Colombiana de Dermatología & Cirugía Dermatológica, titulada Antimoniato de Meglumina Genérico para el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea en Colombia se describe que más del 90% de los pacientes expuestos a antimoniato de meglumina administrado intramuscularmente presentaban dolor en el sitio de administración, lo que dificultaba la adherencia de los pacientes a la terapia, constituyéndose en una de las principales causas para la reducción de la dosis y de respuestas fallidas a la terapia con antimonios pentavalentes³.
- **Dosis:** Se ha observado que las alteraciones en el electrocardiograma son reacciones adversas dependientes de la dosis y generalmente son reversibles (inversión de la onda T).
- **Técnicas de Administración:** El antimoniato de meglumina debe ser administrado en inyección intramuscular profunda⁴. El dolor en el sitio de administración aparece principalmente cuando la inyección es realizada en forma superficial o en áreas sin mucha masa muscular. Se reporta que la dificultad para deambular se produce cuando las inyecciones se aplican cerca de los nervios⁵.

Si el volumen excede los 10 mL, debe ser dividida en dos dosis: una en cada glúteo o muslo⁴.

Algunos de los antimonios de meglumina comercializados en Panamá tienen como vía de administración aprobada la vía de administración intramuscular y no la vía de administración intravenosa⁶. Por lo que para los productos que tienen registrada la vía de administración intravenosa, se debe aplicar con una aguja delgada (calibre 25x8) durante 5 minutos para evitar la tromboflebitis⁴.

- **Estado Nutricional:** Existe un incremento en el riesgo de intoxicación por antimonios pentavalentes en pacientes con desnutrición severa, por lo que antes de iniciar y durante el tratamiento con antimonios pentavalentes se debe administrar una alimentación rica en proteínas. Además de corregir las deficiencias de hierro o cualquier otro elemento antes de iniciar el tratamiento^{4, 7}.
- **Cálculo de Dosis:** El cálculo de la dosis debe realizarse en función del antimonio pentavalente y no en función del antimoniato de meglumina⁷, debido a que se pueden producir errores en la cantidad a administrar. Es importante tener presente que cada ampolla de 5mL de antimoniato de meglumina contiene 1.50 gramos, equivalentes a 405mg de antimonio pentavalente/5mL, es decir 81mg de antimonio pentavalente/mL. Ejemplo: Para un paciente de 70kg de peso que sea diagnosticado con leishmaniasis cutánea debe recibir una dosis de 10 a 20 mg/kg/día de antimonio pentavalente (Sb^{+5}) y la cantidad administrar se calcula de la siguiente manera:

$$QA(v) = \frac{Peso(kg) \times Dosis(mgSb^{+5} / kg)}{[Sb^{+5}] / mL} =$$

$$QA(v)_{10mg/kg/día} = \frac{(70kg)(10mgSb^{+5} / kg / día)}{81mgSb^{+5} / mL} = \frac{700mgSb^{+5} / día}{81mgSb^{+5} / mL} = 8.6mL / día$$

$$QA(v)_{20mg/kg/día} = \frac{(70kg)(20mgSb^{+5} / kg / día)}{81mgSb^{+5}} = \frac{1400mgSb^{+5} / día}{81mgSb^{+5} / mL} = 17.3mL / día$$

"Cambio en la Salud, un Compromiso de Todos"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

Lo que quiere decir que la cantidad a administrar (QA) a un paciente de 70kg de peso está entre el rango de 8.6mL/día como dosis mínima y 17.3 mL/día como dosis máxima.

- Debe realizarse un monitoreo de la función hepática, renal, pancreática y cardíaca antes, durante y después del tratamiento^{4, 7}.
- La administración concomitante de fármacos carditóxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos y pancreotóxicos podrían potenciar la aparición de efectos tóxicos a nivel cardíaco, hepático, renal y pancreático^{4, 7}.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido desde noviembre de 2010 hasta febrero de 2011 un total de 21 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociados a la administración de antimonio de meglumina, en las cuales se reportaron 48 reacciones adversas que incluyeron: Dolor en el área de la administración (10), erupción cutánea (5), dolor que limita la deambulaci3n (5), edema en glúteo (3), induraci3n (3), ampollas en el lugar de la inyecci3n (3), fiebre (2), náuseas (2), artralgias (2), edema facial (1), inflamaci3n en el sitio de administraci3n (1), convulsiones (1), cefalea (1), mialgias (1), epigastralgias (1), tos (1), pancreatitis (1), anorexia (1), celulitis (1), escalofríos (1), absceso (1) y malestar general (1)⁸.

Consideraci3n de los profesionales de la salud

- Existe un grave riesgo de muerte asociado a intoxicaci3n por antimonios pentavalentes que es incrementado en pacientes que presentan concomitantemente: enfermedad cardíaca (arritmias), falla renal, hepática, desnutrici3n severa, infecci3n avanzada por VIH, embarazo⁴.
- Realizar las pruebas de funci3n hepática, renal, pancreática y cardíaca antes y durante el tratamiento, en caso de presentarse anomalías disminuir la dosis o retirar el tratamiento^{4, 7, 9}.
- El producto contiene sulfitos que pueden eventualmente producir o agravar reacciones de tipo anafiláctica en personas sensibles y particularmente en asmáticos.
- Durante todo el tratamiento con antimonios pentavalentes se debe administrar una alimentaci3n rica en proteínas^{4, 7}.
- Corregir las deficiencias de hierro o cualquier otro elemento antes de iniciar el tratamiento^{4, 7}.
- Es oportuno probar la tolerancia por parte del paciente utilizando las dosis más bajas durante los primeros días de la terapia.
- En caso de aparici3n de los signos de intolerancia o de intoxicaci3n, suspender el tratamiento y reiniciarlo solamente a la dosis más bajas o utilizar otro antileishmaniásico. Dado el nivel de intolerancia al antimonio, la dosis terapéutica se alcanzará solamente en forma progresiva.
- El dolor en el sitio de administraci3n aparece principalmente cuando la inyecci3n es realizada en forma superficial o en áreas sin mucha masa muscular⁵.
- El antimonio de meglumina debe ser administrado vía intramuscular profunda. Si el volumen excede los 10 mL, debe ser dividida en dos dosis: una en cada glúteo o muslo. En el caso de los antimonios de meglumina que tiene registrada la vía de administraci3n intravenosa, se debe administrar por vía intravenosa lenta (durante 5 minutos) con una aguja delgada⁴.
- La administraci3n concomitante de fármacos carditóxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos y pancreotóxicos podrían potenciar la aparici3n de efectos tóxicos a nivel cardíaco, hepático, renal y pancreático⁴.
- Se le recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y terapéuticas de estos productos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

Acciones Gestionadas por la Direcci3n Nacional de Farmacia y Drogas:

- Monitoreo a nivel nacional con el fin de conocer las reacciones adversas, fallas terapéuticas y terapéuticas asociadas a este antimonio pentavalente.
- Solicitud de control de calidad.
- Evaluaci3n de las fórmulas cualicuantitativas.
- Evaluaci3n de las notificaciones de reacciones adversas.
- Solicitud de inclusi3n de la vía de administraci3n intravenosa en la monografía de los productos que tienen actualmente registrada la vía de administraci3n intramuscular.
- Solicitud del informe periódico de seguridad actualizado.
- El pasado 28 de enero, el Centro Nacional de Farmacovigilancia gestionó una reuni3n multidisciplinaria con representantes del Departamento de Epidemiología, Direcci3n de Provisi3n de Servicios de Salud y el Programa de Salud Integral de la Niñez y la Adolescencia, a fin de que la terapia con los antimonios pentavalentes sea altamente efectiva con el mínimo de reacciones adversas. La próxima reuni3n está programada para el 24 de febrero de 2011 y ha incluido la

participación de representantes de la Dirección de Promoción de Salud, Departamento de Salud Nutricional, Formación y Capacitación de Recursos Humanos en Salud, Gestión de Laboratorio Clínico, Control de Vectores, Calidad Sanitaria del Ambiente, el Programa de Salud de Adulto, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud y Epidemiólogos de la Región de Salud de Panamá Oeste, Metropolitana y Veraguas.

Fuentes de Información consultadas:

1. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. [En línea] <<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>> [Consulta: 02/02/2011]
2. Yaghoobi, R. y et al. 2010. Cutaneous Leishmaniasis of the Lid: A report of Nine Cases. Korean J. Ophthalmol 2010; 24(1):40-43
3. Soto, J., Toledo, J. y Soto, P. 2006. Antimoniato de Meglumina Genérico para el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea en Colombia. Asociación Colombiana de Dermatología & Cirugía Dermatológica
4. World Health Organization (WHO). 2009. WHO Model Formulary, Based on the 15th Model List of Essential Medicines 2007, Switzerland. Pág183-184
5. Ministerio de Salud y Previsión Social. 2002. Manual Práctico de tratamiento de la Leishmaniosis Tegumentaria Americana, Bolivia. [En línea] <<http://www.ops.org.bo/textocompleto/nleis30991.pdf>>[Consulta: 02/12/2010]
6. Base de Datos de Registro Sanitario y Otros Productos para la Salud Humana actualizada a 2011.
7. Organización Mundial de la Salud. 1996. Modelo OMS de Información sobre Prescripción de Medicamentos: Medicamentos Utilizados en Enfermedades Parasitarias. Organización Mundial de la Salud. 2^{da} edición. Ginebra
8. Base de Datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, 1998-2011
9. Ministerio de Salud de Nicaragua. 2004 Informe sobre Manejo y Tratamiento del programa de Control de Leishmaniasis y Chagas.

Atentamente,



MAGÍSTER ERIC CONTE
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

