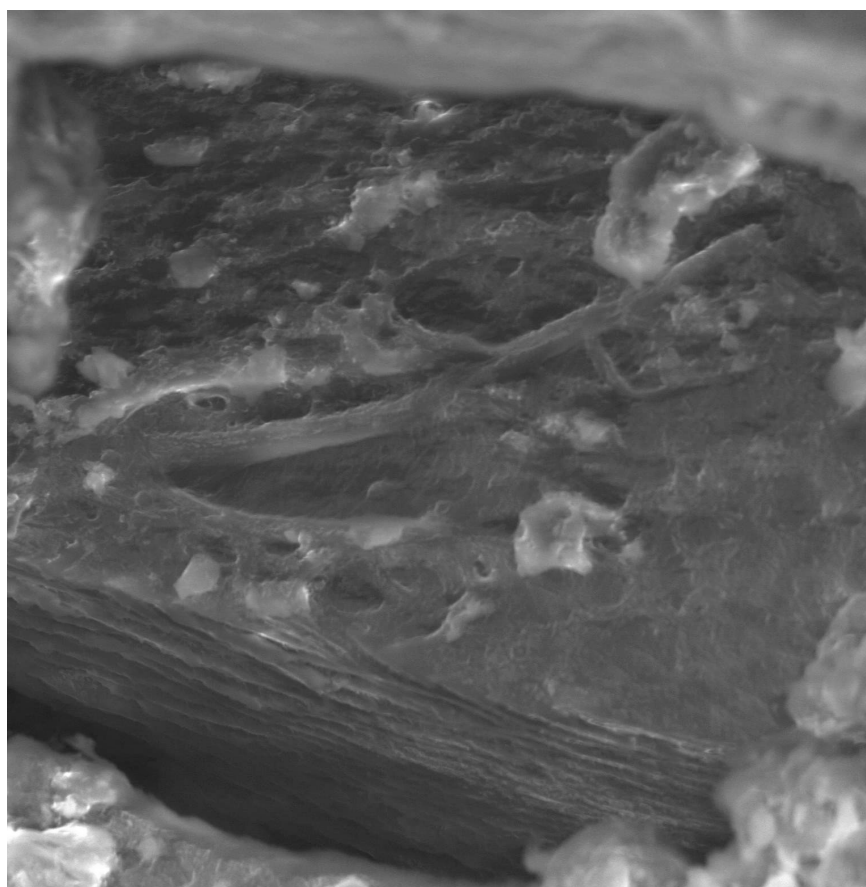


■ Hueso en proceso de formación. feto humano de 28 semanas DIU

Técnica: electrónica de barrido 480x

Imagen interna de tejido óseo en formación con presencia de trabéculas delgadas y presencia de lagunas óseas donde se alojan los osteocitos. Se ubican en el espacio mioelode algunos remantes celulares.

En la porción inferior trabecular se identifica la disposición laminar regular y organizada propia del hueso compacto en corte longitudinal



Fotografía 3 ■

6/1/2011 11:25:59 AM | HV 30.0 kV | Det Mix | Mag 800x | VacMode low vacuum |
Fotografía realizada en los laboratorios de la Universidad Nacional de Colombia |

 100.0 mm

Zoila Castañeda Murcia, OD, MSc. Universidad El Bosque, Colombia.

© Todos los derechos reservados. Esta fotografía no puede ser reproducida ni total ni parcialmente, sin el permiso previo de la autora.



Artículo original

Alteraciones endocrinas asociadas al uso medicamentos en el Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá durante el periodo 2012 a 2016

Medication-use related endocrine disruption reported to the local pharmacovigilance program in Bogota, during 2012- 2016

Alterações endócrinas associadas ao uso de medicamentos no Programa Distrital de Vigilância farmacológica em Bogotá no período 2012-2016

Recibido: 25 | 08 | 2018

Aprobado: 05 | 03 | 2019

DOI: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i1.2641>

Nancy Judith Ordóñez

Julián Sánchez

<https://orcid.org/0000-0003-3327-4158>

Facultad de Ciencias, Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad de Ciencias Aplicadas

y Ambientales, UDCA,
Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia: juliasanchez@udca.edu.co

Resumen

Objetivos. Conocer las reacciones adversas tipo endocrino asociado al uso de medicamentos y reportado al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá durante el periodo 2012 a 2016.

Materiales y métodos. Los reportes analizados corresponden al periodo del 1° de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016 del Programa Distrital de Farmacovigilancia. Su análisis se hizo mediante algoritmos de causalidad y por tipo de evento.

Resultados. Se analizaron 85 reportes. Uno de ellos relacionado con una sospecha de problema de calidad del medicamento, los otros 84 relacionados con reacciones adversas sobre los cuales se centró la investigación. De los 84 reportes, 36 (42,9 %) corresponden a reacciones adversas a medicamento tipo A y 26 (31 %) a reportes de reacciones adversas a medicamentos de tipo fallo terapéutico. Los principales efectos secundarios a los medicamentos fueron el aumento de los niveles de hormona paratiroidea por uso de cinacalcet en 27 (34,1 %) reportes, seguidas por el síndrome de Cushing relacionado con la administración de prednisolona en 12 (14,1 %), bocio por uso de adalimumab en 12 (14,1 %), hiperprolactinemia por el uso de risperidona en 10 (11,8 %) e hipotiroidismo inducido por amiodarona en 3 (3,4 %).

Conclusiones. El desarrollo de estos estudios permite conocer las principales reacciones adversas que se presentan durante el uso habitual de los medicamentos, así como su perfil de seguridad.

Palabras clave: sistema endocrino, reacciones adversas relacionadas con medicamentos, cinacalcet, prednisolona, adalimumab, risperidona, amiodarona, bocio, hipotiroidismo, hiperprolactinemia.

Abstract

Objective. Becoming familiar with medication-use related endocrine disruption reported to the local pharmacovigilance program in Bogotá during 2012-2016.

Tools and methods. Analyzed reports are dated between January 1st, 2012 and December 31st, 2016 and were gathered from the Pharmacovigilance Program in Bogotá. The analysis of the said reports was conducted through causality algorithms and event type.

Results. Out of 87 analyzed reports, two were not included in the study due to lack of information for its classification in one case and, medication-related problems in another case. 36 reports (42.9 %) were found to have adverse reaction to type A medications, while 26 reports (34.1%) were found to have medication related problem type therapeutic failure. The main medication related problems were associated to the use of Cinacalcet with increased levels of parathormone in 27 out of 87 analyzed reports in this study. Other medication related problems found were: Cushing Syndrome, associated with the use of prednisolone in 12 reports; Goiter associated to the use of adalimumab in 12 reports; Hyperprolactinemia associated to the use of Risperidone in 10 reports and, Hypothyroidism associated to the use of Amiodarone in 3 reports.

Conclusions: Carrying out such studies allows for the understanding of the main medication-use problems that are shown during common use of medications, as well as their safety profile.

Key words: Endocrine system; Adverse reactions to medicinal products; Cinacalcet; Prednisolone; Adalimumab; Risperidone, Amiodarone, Goiter, Hypothyroidism, Hyperprolactinemia.

Resumo:

Objetivo. O objetivo do artigo é conhecer as alterações endócrinas associadas ao uso de medicamentos reportadas pelo Programa Distrital de Vigilância farmacológica em Bogotá.

Materiais e métodos. Os reportes analisados correspondem ao período de janeiro de 2012 a dezembro 2016 e a análise foi realizada com algoritmos de causalidade e por tipo de evento.

Resultados. Foram analisados 87 reportes, embora no final dois deles foram desconsiderados, um por corresponder a um problema relacionado com o medicamento e o outro por falta de informações para classificá-lo. Encontraram-se 36 (42%) de reportes associados a reações adversas perante os medicamentos tipo A e 26 (31%) de reportes de RAM tipo falho terapêutico. As principais RAM foram por uso de cinacalcet com aumento dos níveis de parathormona em 27 reportes (34%), seguidas de Síndrome de Cushing relacionado com prednisolona em 12 reportes (14,1%), bócio por uso de adalimumab em outros 12 reportes, hiperprolactinemia por uso de risperidona em 10 casos (11,8%) e hipotireoidismo induzido por amiodarona em 3 casos.

Conclusões. O desenvolvimento destes estudos, permite conhecer as principais reações adversas causadas pelo uso habitual dos medicamentos mesmo como seu perfil de segurança.

Palavras chave: sistema endócrino, reações adversas relacionadas com medicamentos, cinacalcet, adalimumab, risperidona, amiodarona, bócio, hipotireoidismo, heperprolactinemia.

Introducción

El sistema endocrino es el conjunto de órganos y tejidos encargados de mantener el equilibrio químico del organismo y de controlar su normal funcionamiento. Su principal componente son las glándulas endocrinas que liberan hormonas al torrente sanguíneo; estas sustancias regulan el crecimiento, el desarrollo y las funciones de varios tejidos, así como también la reproducción sexual, entre otros factores¹.

La afectación endocrina producida por los medicamentos es un inconveniente en razón a que altera el normal funcionamiento de dicho sistema, lo cual perturba las condiciones de vida del individuo². Los corticoides son fármacos antiinflamatorios, e inmunosupresores derivados de una hormona producida por la corteza

suprarrenal, llamada cortisol. Su uso está asociado a efectos endocrinos y metabólicos que dependen de la exposición prolongada³. Con otros medicamentos inmunosupresores, se describen efectos secundarios que afectan la piel, el aparato digestivo o la función hepática⁴. De igual manera, si no se usan de forma adecuada, otros fármacos, como los tiroideos y antitiroideos, también pueden alterar el buen funcionamiento del sistema endocrino y afectar la salud. El no prestar atención a las alteraciones endocrinas que generan los fármacos, es no propender por su uso adecuado.

Por esta razón, en el presente estudio se planteó el objetivo de analizar las alteraciones endocrinas asociadas al uso de medicamentos reportadas al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá durante el periodo 2012 a 2016, y generar las recomendaciones pertinentes.

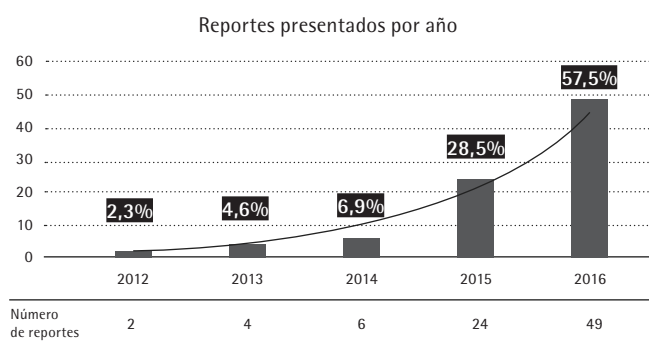
Materiales y métodos

Se realizó un análisis de la base de datos del Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá durante el periodo 2012 a 2016, sobre las reacciones adversas a los medicamentos relacionadas, únicamente, con las alteraciones endocrinas. Para el análisis de causalidad, se utilizó el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para conocer el mecanismo de la reacción adversa, la clasificación de Rawlins y Thompson, y para analizar la falla terapéutica, el algoritmo del Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia (CIMUN). Los datos analizados se presentan en términos de número de casos y porcentaje. Se analizaron 84 reportes de reacciones adversas, y un reporte que describía una sospecha de problema de calidad asociado al medicamento.

Resultados

Los reportes analizados corresponden al periodo del 1° de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016, del Programa Distrital de Farmacovigilancia. Se evaluaron 84 casos de reacciones adversas a medicamentos, ocurridos en Bogotá durante el periodo de estudio (figura 1).

Figura 1. Alteraciones endocrinas reportadas como sospecha de evento adverso a medicamentos, durante el periodo de 2012 a 2016



Fuente. Programa Distrital de Farmacovigilancia. Secretaría Distrital de Salud, 2012-2016

Los eventos por grupos etarios se distribuyeron así: menores de 2 años, con 1 (1,2 %) reporte; niños de 2 a 6 años, con 2 (2,4 %); niños de 7 a 12 años, con 2 (2,4 %); adolescentes de 13 a 18 años, con 3 (3,5 %); adultos jóvenes de 19 a 40 años, con 19 (22,4 %); adultos de 41 a 64 años, con 41 (48,2 %), y mayores de 65 años, con 14 (16,5 %); la edad no se especificó en 2 (3,5 %) reportes. Se encontró un mayor número de

reportes en el sexo femenino, con 52 (61,2 %), frente al sexo masculino, con 32 (37,6 %), y hubo un reporte sin este dato. De los 85 eventos, 84 correspondieron a reacciones adversas a medicamentos y, uno, a una sospecha de problema de calidad del medicamento, este último se consideró un problema relacionado con medicamento y por esta razón no se analizó con la metodología de reacciones adversas. Según la clasificación de Rawlins y Thompson que se utiliza únicamente para análisis de reacciones adversas, la más frecuente fue de tipo A (relacionada con el mecanismo de acción del medicamento) en 36 (42,4 %) casos, de tipo B (idiosincrática) en 10 (11,9 %), de tipo C (por uso prolongado del medicamento) en 8 (9,5 %), de tipo D (ocurridos después del tiempo de exposición al medicamento) en 3 (3,6 %), de tipo E (debido a una suspensión abrupta del medicamento) en 1 (1,2 %), y de tipo F (falla terapéutica) en 26 (31 %). Estos últimos casos de fallo terapéutico se analizaron mediante el algoritmo del CIMUN y, las otras reacciones adversas, con el algoritmo de la OMS. Según su gravedad, las reacciones adversas se agruparon en tres categorías. La primera o 'grave', es la más relevante por ser potencialmente mortal. En esta hubo principalmente: 3 (3,6 %) casos de hiperparatiroidismo por cinacalcet, 3 (3,6 %) de síndrome de Cushing por prednisolona, y 2 (2,4 %) de bocio por adalimumab, para un total de 23 casos relacionados con otros medicamentos. En la segunda categoría o 'moderada', se requieren seguimiento y cambios del tratamiento para disminuir el impacto de la reacción adversa, en total se describieron 38 casos, dentro de los más relevantes se encuentran 16 (19,0 %) (18,8 o 19,0%) casos de hipoparatiroidismo por cinacalcet, 3 (3,3 %) (3,5 o 3,6%) de hiperparatiroidismo por cinacalcet, 2 (2,4 %) (2,4 o 2,3%) de hiperprolactinemia por risperidona, y 2 (2,4 %) (2,4 o 2,3%) de hiperprolactinemia por paracalcitol. En la tercera categoría o 'leve', no se requiere de ningún tratamiento, se clasificaron 23 casos de los cuales se destacan 7 (8,3 %) casos de hiperprolactinemia por risperidona y 4 (4,8 %) de hiperprolactinemia por prednisolona.

Discusión

El mayor número de eventos se presentó en los años 2015 y 2016, probablemente porque la cultura del reporte ha venido aumentando con el transcurso de los años, de acuerdo con la línea de tendencia de la figura 1. El análisis por edad presenta 41 reportes (34,9%) en adultos de 41 a 64 años, que es la población más afectada por alteraciones endocrinas causadas por

medicamentos. En este estudio, se observa que el sexo femenino es el más afectado (61,2 %) por alteraciones endocrinas por medicamentos. Según la clasificación de Rawlins y Thompson, la reacción medicamentosa más numerosa (42,9 %) fue la de tipo A, posiblemente por existir un mayor número de medicamentos con mecanismos de acción que pueden producir alteraciones metabólicas y hormonales. Veintiseis reportes (31%) clasificados como reacciones adversas a medicamentos de tipo Fallo terapéutico muestran la relación que existe entre medicamentos hormonales y situaciones farmacocinéticas como el estrecho margen terapéutico, el uso inadecuado, como también la etiología multicausal de esta situación, que es bien expresada en el algoritmo del CIMUN⁵. En la tabla 1 se muestran los resultados del algoritmo de la OMS. Se presentaron 5 (5,9 %) casos de síndrome de Cushing por prednisolona categorizados como posibles, en los cuales la temporalidad existe, es decir el medicamento fue administrado poco tiempo antes de la reacción adversa en la mayoría de los casos, pero el paciente presentaba otras comorbilidades cuando sufrió la reacción adversa. En la categoría 'probable' se presentaron 3 (3,5 %) casos de bocio por adalimumab, 9 (10,6 %) de hiperprolactinemia por risperidona y 3 (3,6%) de hipotiroidismo por amidarona, esto último descrito por otros autores⁷. También, se reportaron 4 (4,7 %) casos de síndrome de Cushing por prednisolona y 3 (3,5 %) de trastorno de la tiroides por adalimumab.

Los reportes más frecuentes corresponden al aumento de la hormona paratiroidea en mujeres y hombres por el uso de cinacalcet con 20 casos (23,8 %), que es un número mayor comparado con el estudio "Use of cinacalcet for the management of hyperparathyroidism in patients with different degrees of renal failure" donde se mencionan 15 casos de hiperparatiroidismo por uso de cinacalcet⁶. El hiperparatiroidismo y el hipoparatiroidismo se describe con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres sobre todo en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis⁹.

La hiperprolactinemia por el uso de risperidona se presentó en 9 casos (10,7 %), las complicaciones de ello son la reducción de la densidad mineral ósea asociada a la disminución de los niveles de estrógenos, la alteración de los niveles de andrógenos, y un efecto directo de la prolactina en el hueso⁹. Fisiológicamente, la disminución de estrógenos que se produce en la menopausia disminuye los niveles basales de prolactina, por lo tanto, es posible plantear que la llegada de la menopausia puede disminuir la presentación de la reacción adversa hiperprolactinemia¹¹. Con respecto a los hombres, la hiperprolactinemia y la disfunción gonadal crónica produce efectos a largo plazo como ginecomastia y galactorrea¹⁰.

Se presentó síndrome de Cushing en 20 casos (21,4 %), situación que es más frecuente en mujeres que en hombres con una incidencia de 0,7 a 2,4 de casos por millón

Tabla 1. Categoría de causalidad para SubWhoart

WHOART_1SUB	Medicamentos	Número reportes causalidad Posible
Bocio	Adalimumab	1
Diabetes mellitus	Prednisolona	1
Dolor mama masculina	Betasitosterol	1
Exceso de hormona crecimiento	Octreotido	1
Hiperparatiroidismo	Cinacalcet	1
Mama masculina aumentada	Isotetrinoína	1
Neoplasia de hipófisis	Octreotido	1
Síndrome de Cushing	Deflazacort	1
	Metilprednisolona	1
	Prednisolona	5

Trastornos endocrinos	Adalimumab	1
	Cinacalcet	1
Trastorno de grasa	Lamivudina + zidovudina+ efavirenz	1
Trastorno de tiroides	Adalimumab	1
	Paricalcitol	1
WHOART_1SUB	Medicamentos	Número reportes causalidad Probable
Bocio	Adalimumab	3
Cara de luna llena	Prednisolona	1
Hiperfunción suprarrenal	Ipilimumab	2
Hiperprolactinemia	Alizaprida	1
	Amisulprida	1
	Olanzapina	1
	Risperidona	9
Hipoparatiroidismo	Cinacalcet	2
Hipotiroidismo	Amiodarona	3
	Haloperidol	1
	Pazopanib	1
	Sunitinib	1
Prolactina aumentada	Risperidona	1
Síndrome de Cushing	Prednisolona	4
Trastornos endocrinos	Adalimumab	2
	Levotiroxina de sodio	1
Trastorno de tiroides	Adalimumab	3
	Paricalcitol	2

Fuente. Programa Distrital de Farmacovigilancia, Secretaría Distrital de Salud, 2012-2016

de habitantes cada año. Las mujeres entre 25 y 45 años tienen tres veces más riesgo de desarrollar el síndrome de Cushing¹¹. En resumen, los reportes analizados corresponden al periodo de tiempo del 1° de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016; los 85 casos de eventos adversos a medicamentos, ocurrieron en Bogotá, todos relacionados con reacciones adversas a medicamentos.

Se realizó la descripción de las alteraciones endocrinas y se encontró como principal reacción adversa el aumento de la hormona paratiroidea por el uso de cinacalcet, evento asociado al mecanismo de acción del fármaco; asimismo, se encontró síndrome de Cushing asociado al mecanismo de acción de la prednisolona.

De igual manera, los medicamentos antipsicóticos, como la risperidona, aumenta los niveles de prolactina y es una reacción esperada y relacionada con el mecanismo de acción del fármaco y el bloqueo de receptores de dopamina D2⁷.

El uso del antiarrítmico amiodarona, rico en yodo, induce hipotiroidismo debido a la inhibición persistente de la función de la glándula tiroides por el yodo; esta situación se reporta en tres casos⁸.

En conclusión, entre las principales reacciones adversas a medicamentos se encuentra el uso de cinacalcet con aumento de los niveles de PTH en 27 reportes (34,1 %),

síndrome de Cushing y cara de luna llena en 12 reportes (14,1 %) por el uso de prednisolona, bocio por el uso adalimumab en 12 reportes (14,1 %) e hiperprolactinemia por el uso de risperidona en 10 reportes (11,8 %).

En los reportes por tipo de reacciones adversas a medicamentos, se observa un incremento de reacciones adversas a medicamentos tipo A en 36 reportes (42,9 %), relacionado con el mecanismo de acción del medicamento. Esto demuestra que las reacciones adversas relacionadas con alteraciones del sistema endocrino están relacionadas con el mecanismo de acción de los fármacos descritos.

Se recomienda la vigilancia de los niveles de calcio (hipocalcemia), antes y durante el tratamiento, de los pacientes que estén recibiendo cinacalcet⁶. Igualmente para los pacientes que tomen prednisolona, se recomienda la disminución gradual del medicamento y que por ningún motivo se suspenda abruptamente el tratamiento para prevenir la insuficiencia suprarrenal¹².

En aquellos pacientes con obesidad, la prednisolona debe manejarse en dosis adecuadas con seguimiento del peso corporal y evitar sobrepeso u obesidad¹².

Es importante la supervisión de los niveles de prolactina con el uso de risperidona con el fin de evitar la hiperprolactinemia.

Importante es también la evaluación y el seguimiento de los niveles de PTH durante el tratamiento con cinacalcet y de los niveles de TSH durante los tratamientos con amiodarona.

La aparición imprevista de fallo terapéutico es importante en el Programa de Farmacovigilancia, en especial para conocer la dimensión y las condiciones en las que se presenta. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento a estas fallas terapéuticas en medicamentos como el cinacalcet, la risperidona, la prednisolona y el adalimumab.

Los estudios de farmacovigilancia mejoran el perfil de seguridad de los medicamentos, en razón a que se conocen las principales reacciones adversas que se presentan durante el uso habitual del medicamento, por ejemplo, síndrome de Cushing por corticoides, hiperprolactinemia por risperidona, problemas tiroideos por amiodarona e hiperparatiroidismo por cinacalcet. Se recomienda a los profesionales de la salud el reporte de los eventos adversos a los medicamentos a las entidades reguladoras, con el fin de detectar situaciones como la que se presenta en este estudio, siempre aportando la mayor información posible del caso, lo cual mejora el análisis y permite la generación de planes de acción.

Conflictos de interés.

No se reportan conflictos de interés.

Aspectos éticos y legales.

La presente investigación cumple con Habeas data Ley 1581 de 2012: Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales; y a través de la Resolución 8430 de 1993 este estudio es considerado una Investigación sin riesgo.

Referencias

1. Roca A. Capítulo 1 Hormona, receptores y Control endocrino. En: Fisiología endocrina. Bogotá (Colombia): Academia Nacional Medicina; 2005. p 6-10 [Disponible en: <http://www.revistamedicina.net/anmdecolombia.net/images/documentos/FisiologiaEndocrina1.pdf>] [citado el 6 de Mayo del 2019].
2. Escrivá J, Carbajal J, Mendaza M. Endocrinología. En: Gamundi M. Farmacia hospitalaria II tomo. Madrid (España): Sociedad española de farmacia hospitalaria; 2002. p 877-918 [<https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=24>] [citado el 6 de Mayo del 2019].
3. Serra H, Roganovich J, Rizzo L. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. Medicina (B Aires). 2012; 72:158-70.
4. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, Veloski C, Robert C. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. Cancer Treat Rev. 2017; 58:70-6.
5. González C, Gutiérrez J, Pedraza R, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports--proposal and pilot analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22:199-206.
6. Orellana JM, Esteban RJ, Castilla YA, Fernández-Castillo R, Nozal-Fernández G, Esteban MA, Bravo J. Use of cinacalcet for the management of hyperparathyroidism in patients with different degrees of renal failure. Nefrología. 2016; 36:121-5.
7. Kunwar AR, Megn JL. Resolution of risperidone-induced hyperprolactinemia with substitution of quetiapine. Ann Pharmacother. 2003;37:206-8.
8. Sánchez J, Gutiérrez J. Fallo terapéutico de levotiroxina en el manejo de hipotiroidismo en una institución de salud de Bogotá, D.C. Un estudio analítico de prevalencia. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. 2015; 44:16-33.
9. Señaris J. Trastornos de las paratiroides. Medicine. 2008;10:1057-62. Bernal M de. Prolactina. Diabetes y metabolismo. Revista Colombiana de Endocrinología. 2018;12:38-45.
10. Restrepo JG, Sierra GL, Maya GC. Síndrome de Cushing. Medicina y Laboratorio. 2009;15:411-30.
11. Galofré J. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. Revista Médica de la Universidad de Navarra. 2009; 53:9-18.