



Boletín informativo CENADIM

CENTRO NACIONAL DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Año 9
Edición 32
Junio 2014

En este número:

	<i>pág.</i>
• Biopolímeros: Materiales de relleno inyectables.	1
• Medicamentos que generaron más notificaciones de RAMs	5

Biopolímeros: Materiales de relleno inyectables

INTRODUCCIÓN:

Los materiales de rellenos inyectables para tejidos blandos, conocidos también como biopolímeros, son sustancias de diferente origen que se utilizan con fines terapéuticos y estéticos. Las indicaciones terapéuticas incluyen la corrección de defectos que resultan de trastornos médicos, traumas o cirugías (lipoatrofia asociada al VIH, asimetría facial, entre otros). Los usos con fines estéticos son los más frecuentes, y principalmente se utilizan para restaurar la apariencia de juventud y aumentar los tejidos blandos^{1,2}.

El uso inadecuado de los biopolímeros puede considerarse un problema de salud pública debido a que pueden producir lesiones desde dolor local e inflamación hasta necrosis irreversible. El riesgo para la salud se debe principalmente porque:

- El organismo los identifica como sustancias extrañas propensas a desencadenar una reacción cutánea. Estas reacciones suelen ser temporales (enrojecimiento, edema, etc.), pero pueden verse afectados por factores externos como la naturaleza de producto, la técnica y lugar de inyección, número de inyecciones; y por factores inherentes al paciente^{2,3}.
- Se puede producir migración tisular del biopolímero, generando dificultad para su extracción.

- Existe poca vigilancia sanitaria, lo que genera desconocimiento de los riesgos de estas sustancias para la salud².

Los efectos adversos pueden ser tempranos o tardíos. Los efectos adversos tempranos aparecen entre los 14 días después del tratamiento y los más comunes son los hematomas, edema y eritema. La aplicación de hielo después de la inyección puede ayudar a reducir la hinchazón y las precauciones preoperatorias con anticoagulantes pueden ayudar a reducir la severidad de los hematomas. La oclusión vascular es una complicación rara pero grave^{1,3}.

Dentro de los efectos adversos tardíos, que aparecen desde los 14 días hasta un año después del tratamiento; y los efectos adversos retardados, que aparecen después de un año de tratamiento; se incluyen la formación de nódulos, reacciones inflamatorias granulomatosas o de otro tipo, infecciones crónicas y las complicaciones como consecuencia de la migración de relleno. Los granulomas pueden desarrollarse meses o incluso años después del tratamiento^{1,3}.

CLASIFICACIÓN:

En función del tiempo que los biopolímeros permanecen en el tejido se pueden clasificar en permanentes y semipermanentes^{1,3,4}.

Características	Material de relleno	Duración *
Semipermanentes, biodegradables, absorbibles	Ácido hialurónico	6 - 12 meses
	Colágeno	3 - 6 meses
	Hidroxiapatita de calcio	12 meses
	Acido poliláctico	12 - 24 meses
	Matrices de fibrina rica en plaquetas	3 meses - años
Permanentes, no biodegradables, no absorbibles.	Microesferas de polimetilmetacrilato	Permanente
	Polímeros de hidrogel	
	Silicona líquida inyectable	

* La duración del efecto de relleno tiende a ser mayor en la parte superior y media de la cara que en la región perioral.

1) Rellenos semipermanentes:

Son eventualmente reabsorbidos por el cuerpo y los más utilizados con fines estéticos. El colágeno inyectable y el ácido hialurónico actúan a través de un efecto volumen. La hidroxiapatita de calcio y el ácido poliláctico actúan como soporte para la formación de colágeno endógeno^{4,5}.

Ácido hialurónico:

Es el más utilizado debido a su bajo riesgo de efectos adversos, su fácil aplicación y buenos resultados⁴. Su uso para rellenar los pliegues nasolabiales y otros sitios de tejido blando ha sido documentado en varios estudios clínicos aleatorizados, estudios no controlados y reportes de casos. Varios estudios aleatorizados indican que los rellenos de ácido hialurónico que contienen lidocaína reducen el *discomfort* en el paciente⁵.

Los efectos adversos más frecuentes con los rellenos de ácido hialurónico son leves y transitorios; incluyen hematomas, dolor, edema y eritema en el sitio de inyección. El uso de la técnica de abanico, inyecciones rápidas (>0,3 mL/min) e inyecciones de gran volumen se asocian con mayores tasas de efectos adversos. Cuando las inyecciones se colocan demasiado superficiales pueden aparecer nódulos no inflamatorios o una coloración azulada de la piel. La hipersensibilidad retardada y las reacciones granulomatosas son raras y suelen aparecer semanas o meses después de la inyección. Las infecciones bacterianas y micobacterianas, oclusión vascular o compromiso de la arteria retinal también son raras. Se ha reportado xantelasma en el párpado inferior

después de la inyección periorcular pero la causalidad aún no ha sido establecida⁵.

La mala colocación o la inyección excesiva de ácido hialurónico puede ser tratada con hialuronidasa. Sin embargo el uso de hialuronidasa para revertir los efectos de los rellenos de ácido hialurónico no está aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica⁵.

Colágeno:

Los rellenos de colágeno se asocian con una duración relativamente corta del efecto. A diferencia del colágeno humano, el colágeno bovino requiere pruebas cutáneas antes de su uso. El colágeno autólogo es de producción compleja por lo que su uso es raro⁵.

Al parecer el colágeno es menos eficaz que los rellenos de ácido hialurónico. En una revisión sistemática de estudios aleatorizados, se encontró que los estudios que compararon al colágeno con los rellenos de ácido hialurónico para el tratamiento de los pliegues nasolabiales, concluyeron que el ácido hialurónico se asocia con mejores resultados. Sin embargo, algunos clínicos han observado menos hematomas y edemas con el colágeno⁵.

Los efectos adversos más comunes son hematomas leves, edema y eritema que se resuelven en pocos días. Las reacciones de hipersensibilidad a colágeno bovino se presentan dentro de dos semanas después del tratamiento, con eritema y edema prominentes en el sitio de tratamiento y mejoran en pocas semanas. Los corticosteroides intralesionales, tacrolimus tópico y glucocorticoides sistémicos se usan para acelerar la mejoría en algunos pacientes. Los efectos adversos raros incluyen necrosis tisular localizada y formación de abscesos⁵.

El uso de la colagenasa de *Clostridium histolyticum* para revertir el efecto de los rellenos de colágeno es desconocido⁵.

Hidroxiapatita de Calcio

Varios estudios aleatorizados evidencian el uso de la hidroxiapatita de calcio para el tratamiento de los pliegues nasolabiales y otros sitios faciales en pacientes sanos. Estudios comparativos frente a otros agentes (ácido hialurónico y colágeno humano) han mostrado una mayor duración del efecto con la hidroxiapatita de calcio. Otros estudios no controlados han evidenciado también los efectos beneficiosos en la lipoatrofia asociada al VIH⁵.

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones en el sitio de inyección como eritema, edema, equimosis, dolor y prurito⁵.

Acido poli-L-láctico:

Estudios aleatorizados y no controlados han mostrado mejoría en la apariencia y grosor cutáneo en pacientes con lipoatrofia facial asociada al VIH. En un estudio aleatorizado de 233 pacientes, se observó una mejoría superior estadísticamente significativa del ácido poli-L-láctico frente al colágeno, en la severidad del pliegue nasolabial. Otros estudios también apoyan el uso del ácido poli-L-láctico para pliegues nasolabiales, cicatrices de acné, asimetría facial y otras indicaciones cosméticas. La mejoría clínica se ha documentado hasta por dos años después del tratamiento. Las inyecciones se colocan en la dermis profunda o grasa subcutánea. No se recomienda su uso en pacientes con cicatrización queloide o hipertrófica⁵. Los efectos adversos potenciales incluyen hematomas, equimosis, edema, malestar, inflamación y eritema. Otra complicación frecuente son las pápulas subcutáneas asintomáticas, semanas o meses después del tratamiento. En algunos pacientes se ha reportado reacciones granulomatosas tardías⁵.

2) Rellenos Permanentes

Microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA):

Compuestas por microesferas de PMMA de 30-50µm suspendidas en un gel acuoso que contiene colágeno bovino y lidocaína. Dado que contiene colágeno bovino, se requiere pruebas cutáneas antes de su uso. Los efectos pueden persistir durante al menos cuatro a cinco años. No se recomienda usar en zonas de piel fina como el párpado inferior y el cuello o en piel generalmente delgada o flácida ya que el implante puede quedar palpable o visible. No utilizar en pacientes con cicatrización queloide o hipertrófica. Los resultados óptimos se obtienen después de 3 a 12 meses aproximadamente^{4,6}. Las complicaciones potenciales incluyen la formación de nódulos, telangiectasias, cicatrización hipertrófica o la aparición tardía de granulomas⁶.

Polímeros de hidrogel

Se colocan en la grasa subcutánea y aumentan los tejidos blandos a través de un efecto relleno. Se presentan de dos tipos⁶:

Hidrogel de poliacrilamida: En un estudio aleatorizado, los efectos del hidrogel de poliacrilamida fueron similares al relleno de ácido hialurónico para los pliegues nasolabiales. En

otros estudio no controlado de pacientes con diversos defectos en los tejidos blandos o contorno facial, la poliacrilamida fue eficaz para el aumento de tejido blando facial. No se usa por vía intradérmica ni para corregir arrugas finas⁶. Los efectos adversos son temporales y transitorios e incluyen hinchazón, dolor, enrojecimiento, hematoma o prurito. Otros posibles efectos adversos son la formación de nódulos, endurecimiento local, decoloración de la piel e infecciones. En algunos pacientes se ha reportado granulomas tardíos, ulceración, erosión ósea y migración del hidrogel⁶.

Hidrogel de polialquilamida: En un pequeño estudio aleatorizado y en series de casos, el hidrogel de polialquilamida fue eficaz en la lipoatrofia asociada al VIH. También se ha utilizado para otras indicaciones como el aumento de labios y la mejoría cosmética de tejidos blandos y defectos del contorno óseo⁶. Los efectos adversos más comunes incluyen inflamación leve y transitoria, dolor, moretones y eritema. También se ha reportado infecciones, meses o años después del tratamiento, reacciones inflamatorias tardías y migración tisular del producto⁶.

Silicona líquida inyectable

El uso de silicona líquida inyectable para el aumento de tejidos blandos es controversial debido al potencial de complicaciones a largo plazo. En Estados Unidos la silicona líquida está aprobada solo para uso intraocular⁶. El uso de silicona líquida inyectable para el aumento estético de tejidos blandos ha sido evaluada en estudios no aleatorizados. Las complicaciones con el uso de silicona líquida son frecuentes, por lo que se utiliza muy poco para el rejuvenecimiento facial⁴. Aunque el riesgo de efectos adversos graves parece ser menos del 1% cuando se usa silicona de grado médico, purificada y con técnicas de inyección adecuadas, el reporte de granulomas, nódulos deformantes, linfedema y la migración de la silicona han generado una preocupación sobre el uso de esta sustancia. Se ha producido muchas complicaciones por el uso inadecuado del producto, inyección de grandes volúmenes o inyección de silicona grado industrial o productos adulterados. Los granulomas pueden aparecer semanas o décadas después del tratamiento o puede deformar seriamente la zona inyectada⁶.

RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES Y PÚBLICO EN GENERAL³

Las inyecciones de biopolímeros o rellenos para tejidos blandos constituyen un procedimiento con características técnicas específicas, que en casos se requiera su administración, ésta debe ser realizada por dermatólogos, cirujanos plásticos y profesionales de la salud que han recibido una formación específica.

Antes del uso de biopolímeros se recomienda al profesional de la salud:

- ✓ Preguntar acerca de la historia clínica del paciente: historia de alergias graves, reacciones anafilácticas (reacción alérgica aguda), alergia a los anestésicos locales, tolerancia a los antibióticos o corticoides, sangrado anormal, condiciones del sitio de inyección (cicatrices preexistentes, infecciones, etc.)
- ✓ Preguntar al paciente sobre tratamientos estéticos anteriores, en particular en la naturaleza del producto previamente utilizado. No es recomendable utilizar un producto absorbible después de aplicar un producto no absorbible en el mismo sitio de inyección.

- ✓ Seleccionar un producto que cumple con los estándares sanitarios emitidos por la autoridad sanitaria.
- ✓ Informar al paciente sobre los riesgos y efectos adversos que puedan producirse tras la inyección del producto. Cuando se producen reacciones tardías, especialmente después del uso de rellenos permanentes, sus efectos, al igual que el producto en sí, tienden a ser permanentes, siendo difíciles de tratar.
- ✓ No es recomendable el uso de productos no absorbibles para un fin estético. La experiencia con el uso de biopolímeros no absorbibles ha mostrado que la aparición de complicaciones tardías, tales como los granulomas son generalmente debido a la presencia permanente del producto.

Características	Efectos adversos	Duración estimada
Inmediatas (1 – 15 días)	- Hematoma, eritema, edema.	8 días.
Semitardías (15 días - 3 meses)	- Infecciones (relacionadas a las condiciones de asepsia), - Necrosis. - Inflamación no específica.	1 - 6 meses 3 meses.
Tardías (3 - 24 meses)	- Alergia, eritema. - Pigmentación.	1 - 12 meses
Tardías raras (>3 meses - años)	- Granulomas.	Meses - permanente

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carruthers A, et al. Injectable soft tissue fillers: Overview of clinical use. En: *UpToDate* [internet] Filadelfia: Wolters Kluwer Health, [actualizado noviembre 2013, acceso junio 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Sanz-Barriga H, ErosteGUI C. Alogenosis iatrogénica, el Gran Peligro de los Biopolímeros. *Rev Cient Cienc Med* 2010;13(1):31-34. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v13n1/a10.pdf>
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Topical Report Injectable products to fill wrinkles. [internet] ANSM: Francia, julio 2012 [acceso junio 2014]. Disponible en: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0c98df139d4879353a001e5420660ae1.pdf
4. Sanchez I, Candelas D, Ruiz R. Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermosifiliogr* [internet]. 2010 [acceso junio 2014]; 101(5):381-93. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731010001857>
5. Carruthers A, et al. Injectable soft tissue fillers: Semipermanent agents. En: *UpToDate* [internet] Filadelfia: Wolters Kluwer Health, [actualizado noviembre 2013, acceso junio 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
6. Carruthers A, et al. Injectable soft tissue fillers: Permanent agents. En: *UpToDate* [Internet] Filadelfia: Wolters Kluwer Health, [revisado junio 2014, acceso junio 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Medicamentos que generaron más notificaciones de RAMs en los últimos 3 años



Antibióticos y AINES dentro de los medicamentos que generaron más notificaciones de RAMs en los últimos 3 años en el país.

El uso adecuado de medicamentos exige un conocimiento más amplio del perfil de seguridad de los mismos, para lo cual es importante la vigilancia postcomercialización, es decir el seguimiento y control de las reacciones adversas tras la comercialización del medicamento.

Entre el 2011 y 2013 se reportaron a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 5371 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, no incluyendo las notificaciones de medicamentos estratégicos como VIH, TBC, vacunas y malaria. Dentro de los diez medicamentos que generaron más notificaciones se encuentran los antibióticos ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, vancomicina y metronidazol; y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ibuprofeno, naproxeno y metamizol. Los antibióticos y los AINEs representan los grupos farmacológicos más utilizados en la práctica clínica.

Año 2011	Año 2012	Año 2013
Notificaciones de sospechas RAMs		
n=2115	n=2060	n=1196
Medroxiprogesterona (9%)	Medroxiprogesterona (8%)	Risperidona (5%)
Ceftriaxona (4%)	Naproxeno (4%)	Suplemento nutricional** (4%)
Ibuprofeno (4%)	Metamizol (4%)	Ciprofloxacino (4%)
Naproxeno (4%)	Ceftriaxona (4%)	Metamizol (4%)
Ciprofloxacino (3.5%)	Ciprofloxacino (3%)	Ceftriaxona (4%)
Metamizol (3%)	Suplemento nutricional** (3%)	Flufenazina (4%)
Clindamicina (2%)	Ibuprofeno (3%)	Medroxiprogesterona (3%)
Vancomicina (2%)	Clindamicina (3%)	Clindamicina (3%)
Tramadol (2%)	Tramadol (3%)	Haloperidol (3%)
Metronidazol (2%)	Metronidazol (2%)	Vancomicina (3%)

* No incluye notificaciones de RAM a medicamentos estratégicos (VIH, TBC, Vacunas y malaria)
** Acido ascórbico+ ácido fólico + retinol + fumarato ferroso + gluconato de zinc

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFVG). Lima 2014.



ISSN
1990-6528

E-mail:
cenadim@digemid.minsa.gob.pe

Página web
<http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/>

Teléfono:
452-2833 / 631-4300 Anexo 6708

Dirección:
Av. Parque de las Leyendas cuadra 1, lote 2 Mz I-3, Urb Pando, San Miguel.
Lima - Perú.

DIRECTOR GENERAL:
César Amaro Suárez

COMITÉ DE REDACCIÓN:
CENADIM: Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos.

EDITOR JEFE:
Susana Vásquez Lescano

COMITE EDITORIAL:
Roselly Robles Hilario
María Ledezma Carbajal
Karina Gutiérrez García

AGRADECIMIENTO A:
EQUIPO DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA Y FARMACOVIGILANCIA