

01 JUL. 2005
No 22.095

SALIDA

COMUNICACIÓN DE SEGURIDAD

30 de junio de 2005

INFORMACIÓN SOBRE EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR

En el marco de las actuaciones generales realizadas en el Ministerio de Sanidad y Consumo en prevención de los efectos de una posible ola de calor en las personas, procede realizar una guía de recomendaciones específicas en relación con los medicamentos, tal como se ha realizado en períodos estivales anteriores.

Las altas temperaturas existentes durante el periodo estival son un factor a tener en cuenta por su posible influencia, fundamentalmente, en terapias farmacológicamente prolongadas en el tiempo.

Con la intención de ofrecer recomendaciones a los profesionales sanitarios al cuidado de los enfermos, en particular con enfermedades crónicas, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano ha elaborado la presente revisión que se adjunta a esta Nota con recomendaciones en caso de ola de calor, incluida información sobre su conservación en estos periodos.

El texto se ha elaborado, con la preceptiva autorización, a partir de la nota publicada por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Productos para la Salud (Afssaps) "*Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur*" (avril-2005), y disponible en su web: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/canicule/canicul1.pdf>. El texto se ha traducido por el Centro Regional de Farmacovigilancia de La Rioja (Dr. H. Khalil) y se ha adaptado por parte de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

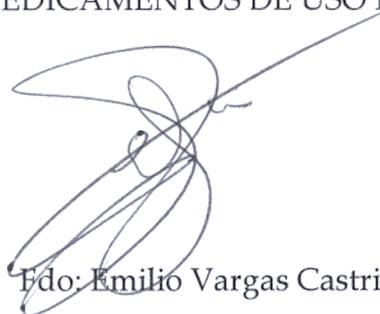
CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agemed.es

Carril Majadahonda-Pozuelo,
Km.2.200
28220 MAJADAHONDA -
MADRID -
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

Finalmente, se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir_serfv.pdf.

EL SUBDIRECTOR GENERAL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



Fdo: Emilio Vargas Castrillón

INFORMACIÓN SOBRE EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR

En el caso de una ola de calor son temibles dos complicaciones de gravedad creciente, el síndrome de agotamiento-deshidratación y el golpe de calor.

- El síndrome de agotamiento-deshidratación es la consecuencia de la alteración del metabolismo hidro-sódico provocado principalmente por la pérdida por el sudor; aparece en pocos días.
- El golpe de calor se origina a consecuencia de un fracaso agudo de la termorregulación y constituye una urgencia médica extrema porque, a la vez, es de aparición muy rápida (1 a 6 horas) y de evolución fatal (en menos de 24 horas) si no se trata rápidamente.

Numerosos factores de riesgo individuales entre los cuales la **edad extrema** (lactante, niño, persona de edad avanzada), las **patologías crónicas** y los **medicamentos** a los que están **asociados**, pueden alterar la adaptación del organismo al "estrés térmico". La persona de edad avanzada es más vulnerable en situación de calor extremo a causa de la alteración de su capacidad para sentir la sed, de un menor control de la hemostasia del metabolismo hidro-sódico y de una disminución de su capacidad de termorregulación mediante la transpiración. La existencia de una dependencia (paciente encamado) es un factor de riesgo mayor. El aislamiento social acrecienta todos estos riesgos.

Los datos de la literatura actualmente disponibles (Basu¹ y Besancenot², 2002; Kilbourne³, 1982) **no permiten considerar a los medicamentos, cuando son utilizados correctamente, como factores de riesgo desencadenantes de los estados patológicos inducidos por el calor.** Solamente se pueden explicar y prever, sobre sus mecanismos de acción, los efectos potencialmente deletéreos de algunos medicamentos sobre la adaptación del organismo al calor.

Por consiguiente, el **conocimiento del conjunto de factores de riesgo**, incluido el tratamiento farmacológico que se esté siguiendo, permitirá **proponer las medidas, de prevención y de seguimiento** en caso de ola de calor, para limitar los riesgos de aparición del síndrome de agotamiento-deshidratación o de golpe de calor en pacientes vulnerables y con tratamiento farmacológico.

La adaptación de un tratamiento medicamentoso en curso debe ser considerada caso por caso. Cualquier disminución de posología o suspensión de un medicamento, debe ser un acto razonado que ha de tener en cuenta la patología tratada, el riesgo de síndrome de retirada y el riesgo de efectos adversos. No se puede establecer ninguna regla general y/o sistemática para la modificación de los esquemas posológicos.

A. RIESGOS INDUCIDOS POR LOS MEDICAMENTOS EN LA ADAPTACIÓN DEL ORGANISMO AL CALOR

El análisis de canículas precedentes en diferentes regiones del mundo demuestra que **los medicamentos**, entre los factores individuales, **no son los desencadenantes del golpe de calor**. Los fármacos están presentes entre los elementos enumerados en muchos individuos afectados de golpe de calor o de síndrome de agotamiento-deshidratación, pero **no se ha establecido una relación causal entre el consumo de medicamentos y la aparición de un golpe de calor**.

No obstante, **algunos medicamentos**, interaccionan con los mecanismos adaptativos del organismo en caso de temperatura exterior elevada, y **pueden contribuir al empeoramiento de estados patológicos graves** inducidos por una muy larga o una muy intensa exposición al calor (síndrome de agotamiento-deshidratación o golpe de calor).

Los datos de la literatura:

Dos revisiones recientes (Basu¹ y Besancenot², 2002) hacen referencia a los resultados de un antiguo estudio de casos y controles (Kilbourne³, 1982) que no había demostrado un aumento significativo del riesgo de fallecimiento por golpe de calor cuando eran administrados uno o varios medicamentos, incluidos los neurolépticos, los anticolinérgicos, los diuréticos, los simpaticomiméticos, las hormonas tiroideas y los hipnóticos. El papel de los medicamentos ha sido evocado y discutido en muchas publicaciones. No obstante, no ha sido posible establecer una relación de causalidad entre la toma de un medicamento y la aparición del golpe de calor.

Recientemente, después del episodio de canícula que afectó a Francia en agosto de 2003, el «Institut de Veille Sanitaire» (InVS) ha realizado 2 estudios de casos y controles con el fin de identificar los factores de riesgo de fallecimientos en los ancianos según su lugar de residencia (domicilio o institución)⁴. Estos estudios no se habían diseñado para estudiar específicamente el factor de riesgo «medicamento». Demuestran que algunas patologías (en particular las escaras y la desnutrición) y algunos tratamientos medicamentosos están ligados a los fallecimientos, pero no permiten concluir sobre la existencia de una relación de causalidad entre la toma del medicamento y el fallecimiento.

El medicamento, más bien, debe ser considerado como un marcador del estado clínico inicial de los pacientes víctimas de un golpe de calor o fallecidos durante un episodio de canícula. En realidad, la mayoría de estos pacientes aparecen como portadores de una patología crónica y de un tratamiento medicamentoso asociado.

Medicamentos a tomar en consideración en el análisis de los factores de riesgo:

Desde el punto de vista teórico y **sobre la base de sus mecanismos de acción** (propiedades farmacodinámicas y perfil farmacocinético), **algunos medicamentos deben ser considerados durante el análisis de los factores de riesgo en los sujetos susceptibles de una menor adaptación al calor**.

En efecto, los medicamentos pueden contribuir al agravamiento del síndrome de agotamiento y de golpe de calor. Además, algunos pueden provocar por sí solos hipertermias en condiciones normales de temperatura. Por último, los medicamentos pueden agravar indirectamente los efectos del calor.

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agamed.es

Carrt[®] Majadahonda-Pozuelo,
Km.2.200
28220 MAJADAHONDA -
MADRID.
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

1. Medicamentos susceptibles de agravar el síndrome de agotamiento-deshidratación y el golpe de calor

1.1 Medicamentos que provocan alteraciones de la hidratación y electrolíticos, principalmente:

- los diuréticos, en particular los diuréticos del asa (furosemida, etc)

1.2 Medicamentos susceptibles de alterar la función renal, principalmente:

- todos los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) incluidos los AINE clásicos o «convencionales», los salicilatos a dosis superiores a 500 mg/día y los inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, etoricoxib, etc)
- los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA; captopril, enalapril, etc)
- los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (losartan, irbesartan, candesartan, etc)
- algunos antibióticos (principalmente las sulfamidas)
- algunos antivirales (principalmente indinavir)

1.3 Medicamentos que tienen un perfil cinético que puede ser alterado por la deshidratación (por modificación de su distribución o de su eliminación), principalmente:

- las sales de litio (carbonato de litio)
- los antiarrítmicos
- la digoxina
- los antiepilépticos (topiramato, etc)
- algunos antidiabéticos orales (biguanidas y sulfamidas hipoglucemiantes)
- los hipocolesterolemiantes (estatinas y fibratos)

1.4 Medicamentos que pueden impedir la pérdida calórica del organismo por una acción a diferentes niveles:

a.- medicamentos que pueden alterar la termorregulación central: neurolépticos y agonistas serotoninérgicos;

b.- medicamentos que pueden alterar la termorregulación periférica:

- medicamentos con propiedades anticolinérgicas, por la limitación de la sudoración, principalmente:

1. los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina, etc)
2. los antihistamínicos H1 de primera generación (alimemazina, difenhidramina, dexclorfeniramina, etc)
3. algunos antiparkinsonianos (trihexifenidilo, prociclidina, biperideno)
4. algunos antiespasmódicos (mebeverina, trimebutina, otilonio, etc), en particular los que actúan a nivel urinario (oxibutinina, tolterodina, trospio, etc)
5. los neurolépticos, incluidos los antipsicóticos atípicos (haloperidol, trifluoperazina, clozapina, olanzapina, risperidona, etc)
6. la disopiramida (anti-arrítmico)
7. el pizotifeno (antimigrañoso)

- vasoconstrictores periféricos por la limitación de la respuesta vasodilatadora, principalmente:

1. los agonistas y aminas simpaticomiméticas utilizados:
 - En el tratamiento de la congestión nasal por vía sistémica (pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, etc)
 - En el tratamiento de la hipotensión ortostática (etilefrina, heptaminol, etc)
2. algunos antimigrañosos (triptanes y derivados del cornezuelo de centeno, como ergotamina)

- medicamentos que pueden limitar el aumento del gasto cardíaco como reacción a un aumento del gasto sanguíneo cutáneo, principalmente:

1. por depleción: los diuréticos (tiazidas, furosemida, etc)
2. por depresión del miocardio: los beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol, etc)

c.-hormonas tiroideas por aumento del metabolismo basal, induciendo la producción endógena de calor (levotiroxina, liotironina).

2. Medicamentos que pueden inducir una hipertermia

Son bien conocidas dos situaciones que favorecen los desequilibrios térmicos, bien sea en condiciones normales de temperatura, bien en periodo de canícula. Por esta razón, la utilización de los siguientes productos debe ser incorporada al análisis de factores de riesgo, aunque no hayan sido considerados como factores desencadenantes del golpe de calor en caso de ola de calor:

El síndrome neuroléptico maligno: que pueden inducir todos los neurolépticos o antipsicóticos.

El síndrome serotoninérgico: los agonistas serotoninérgicos y similares son en particular: los inhibidores de recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, etc) así como otros antidepressivos (los tricíclicos, los inhibidores de la mono-amino-oxidasa, la venlafaxina), los triptanes y la bupiriona. El riesgo de síndrome serotoninérgico está ligado a menudo a la asociación de estos medicamentos.

3. Medicamentos que pueden agravar indirectamente los efectos del calor

Los que pueden bajar la presión arterial y por consiguiente inducir una hipoperfusión de ciertos órganos (SNC), especialmente todos los medicamentos anti-hipertensivos y los anti-anginosos. Todos los medicamentos que actúan sobre el estado de vigilia, pudiendo alterar las facultades de defenderse contra el calor.

Por otra parte, el uso de algunas drogas, en particular las sustancias anfetamínicas y la cocaína, así como el alcoholismo crónico también son factores de riesgo que pueden agravar las consecuencias del calor.

Tabla recapitulativa

1- MEDICAMENTOS SUSCEPTIBLES DE AGRAVAR EL SÍNDROME DE AGOTAMIENTO-DESHIDRATACIÓN Y EL GOLPE DE CALOR			
Medicamentos que provocan alteraciones de la hidratación y electrolitos		Diuréticos, en particular los diuréticos del asa (furosemida, etc)	
Medicamentos susceptibles de alterar la función renal		AINE (incluidos los salicilatos > 500 mg/día, los AINE clásicos y los inhibidores selectivos de la COX-2) IECA Antagonistas de los receptores de angiotensina II Sulfamidas Indinavir	
Medicamentos cuyo perfil cinético puede ser alterado por la deshidratación		Sales de litio Antiarrítmicos Digoxina Antiepilépticos Biguanidas y sulfamidas hipoglucemiantes Estatinas y fibratos	
Medicamentos que pueden impedir la pérdida calórica	A nivel central	Neurolépticos Agonistas serotoninérgicos	
	A nivel periférico	Medicamentos con propiedades anticolinérgicas	Antidepresivos tricíclicos Antihistamínicos de primera generación Algunos antiparkinsonianos Algunos antiespasmódicos, en particular aquellos de la esfera urinaria Neurolépticos Disopiramida Pizotifeno
		Vasoconstrictores	Agonistas y aminas simpaticomiméticas Algunos antimigrañosos (triptanes y derivados del cornezuelo de centeno, como ergotamina).
		Medicamentos que limitan el aumento del gasto cardíaco	Diuréticos Beta-bloqueadores
	Por modificación del metabolismo basal	Hormonas tiroideas	
2- MEDICAMENTOS QUE PUEDEN INDUCIR UNA HIPERTERMIA (en condiciones normales de temperatura o en caso de ola de calor)			
Neurolépticos Agonistas serotoninérgicos			
3- MEDICAMENTOS QUE PUEDEN AGRAVAR LOS EFECTOS DEL CALOR			
Medicamentos que pueden bajar la presión arterial		Todos los antihipertensivos Antianginosos	
Medicamentos que alteran el estado de vigilia			

B. RECOMENDACIONES:

En caso de ola de

calor, las medidas preventivas más importantes y más inmediatas a poner en práctica se basan en:

- la vigilancia del estado general de los pacientes en el aspecto clínico y biológico teniendo en cuenta el conjunto de factores de riesgo, y
- el control del conjunto de medidas higiénico-dietéticas, especialmente ambiente fresco, aireación e hidratación.

En ningún caso está justificado considerar en principio y sistemáticamente la disminución o la suspensión de los medicamentos que pueden interaccionar con la adaptación del organismo al calor.

Es necesario proceder a una **evaluación clínica del estado de hidratación** de las personas con riesgo antes de tomar cada decisión terapéutica, completada especialmente con:

- una evaluación de los aportes hídricos;
- el control del peso, de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial;

Un balance de ionograma completo y creatinina incluyendo la evaluación del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula Cockcroft y Gault.

En caso de ola de calor, se recomienda a los profesionales de la salud que deban atender a los pacientes que presenten factores de riesgo:

revisar la lista de medicamentos que toma el paciente, bien sean de prescripción o de automedicación;

identificar los medicamentos que pueden alterar la adaptación del organismo al calor, consultando la lista que figura en el presente documento y los documentos legales de los medicamentos (las Fichas Técnicas autorizadas y disponibles que se encuentren en la web de esta Agencia en <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>) que aportan las informaciones necesarias para proceder a esta evaluación;

reevaluar la necesidad de cada uno de los medicamentos en términos de beneficio-riesgo individual y suprimir los inadecuados y no indispensables, teniendo en cuenta la patología tratada, el estado del enfermo, el riesgo de síndrome de retirada y los efectos indeseables; especialmente prestar mucha atención, en las personas de edad avanzada, a la asociación de medicamentos nefrotóxicos;

- evitar la prescripción de anti-inflamatorios no esteroideos, especialmente nefrotóxicos en caso de deshidratación;

en caso de fiebre, evitar la prescripción de paracetamol por su ineficacia para tratar el golpe de calor y por una posible agravación de la afectación hepática a menudo presente;

- recomendar a los pacientes que no tomen ningún medicamento sin consejo médico, incluidos los de dispensación sin receta.

Al final de esta reevaluación es cuando puede ser considerada una adaptación individualizada del tratamiento, si está justificada, teniendo en cuenta que todas las medidas generales de corrección inmediata del medio ambiente y del acceso a una buena hidratación son correctamente seguidas.

Referencias:

1. Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality : a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002; 24(2) : 190-202
2. Besancenot JP. Vagues de chaleur et mortalité dans les grandes agglomérations urbaines. *Environnement Risques et Santé* 2002 ; 1(4) : 229-240
3. Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk factors for heatstroke : a case-control study. *JAMA* 1982; 247 (24) : 3332-3336
4. Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant à domicile durant la vague de chaleur d'août 2003. Institut de veille sanitaire : juillet 2004
Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant en institution durant la vague de chaleur d'août 2003. Institut de veille sanitaire : avril 2005

INFORMACIÓN SOBRE LA CONSERVACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR

Antes de otorgar la autorización de comercialización, todos los medicamentos son sometidos a ensayos de estabilidad en unas condiciones estandarizadas e internacionalmente reconocidas. La duración y las condiciones de conservación de los medicamentos se han establecido en función de los resultados de los citados ensayos de estabilidad.

Las condiciones especiales de conservación figuran en el envase de cada medicamento: medicamentos a conservar entre +2 y +8°C o medicamentos a conservar a una temperatura inferior a 25 o a 30°C. Algunos medicamentos pueden no tener menciones específicas de conservación. En ausencia de estas últimas, es la conservación a temperatura ambiente la que prima (la temperatura ambiente se entiende por un clima continental).

En caso de exposición al calor, bien sea durante un período de canícula o durante el transporte en unas condiciones en las que la temperatura no está controlada, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

A. Caso de los medicamentos que comportan menciones especiales de conservación:

1. Medicamentos a conservar entre +2°C y +8 °C

Estos medicamentos se conservan generalmente en frigoríficos o en cámaras de frío. La canícula no tendrá entonces consecuencias sobre la estabilidad si las condiciones de conservación son respetadas y el medicamento se ha sacado del frigorífico algunos minutos antes de su utilización. En caso de temperaturas externas elevadas, está recomendado utilizarlos tan pronto como se hayan sacado del frigorífico.

2. Medicamentos a conservar a una temperatura inferior a 25°C o a 30°C

Estas condiciones de conservación imponen un límite superior de tolerancia para la temperatura a la que los medicamentos pueden estar expuestos. No obstante, el rebasar puntualmente (algunos días a algunas semanas) estas temperaturas no tiene consecuencia sobre la estabilidad o la calidad de estos medicamentos. En efecto, para poder beneficiarse de estas condiciones de conservación, habrá tenido que demostrar que, después de su exposición durante varias semanas a una temperatura constante regulada y controlada de 40°C, los medicamentos no se degradan. De este modo, algunos días de exposición de un medicamento a temperaturas superiores a 30°C no tendrán efecto sobre la calidad del mismo. Así, durante una canícula, las temperaturas ambientales no se sitúan constantemente a 40°C, y por otro lado, la temperatura que alcanza el medicamento permanece, en la mayoría de los casos, inferior a la temperatura ambiente gracias a la limitación de los intercambios térmicos que aportan el envase y el lugar de almacenaje que, generalmente, están cerrados. Así, los medicamentos almacenados en unas condiciones normales en el domicilio de los pacientes o en las farmacias están expuestos, durante la canícula, a unas condiciones de estrés térmico inferiores a las temperaturas de las pruebas de estabilidad.

B. Caso de los medicamentos conservados a temperatura ambiente (no comportan ninguna mención especial de conservación):

No debe preocupar la exposición de estos medicamentos a temperaturas elevadas, como las observadas durante los períodos de canícula. En efecto, en los ensayos de estabilidad de estos medicamentos se ha podido demostrar que no se degradan cuando son expuestos a temperaturas de 40°C durante 6 meses.

De este modo, y por las mismas razones arriba expuestas, para estos medicamentos no debe preocupar las temperaturas que pueden alcanzarse en los lugares de almacenamiento en caso de canícula.

Estas recomendaciones son válidas para unas condiciones habituales de conservación de los medicamentos (armario en la farmacia, almacén normalmente ventilado).

C. Casos especiales:

1.- Formas farmacéuticas específicas:

Algunas formas farmacéuticas (supositorios, óvulos, cremas, ...) son bastante sensibles a elevaciones de temperatura. En este caso, no es el principio activo el que es sensible al calor, sino la forma farmacéutica. Entonces es relativamente fácil juzgar el mantenimiento de la calidad de estos medicamentos después de la exposición al calor porque el aspecto del producto al abrirlo (aspecto normal y regular, supositorio no derretido ...) es el que indicará la estabilidad de estos medicamentos. Todo producto cuya apariencia exterior hubiera sido visiblemente modificada no debería ser consumido, en la medida en la que esta alteración del aspecto exterior podría ser un indicador de una modificación de las propiedades de la forma farmacéutica.

2.- Medicamentos utilizados en condiciones especiales:

2.1.-Transporte por los particulares

Cuando los particulares transportan sus medicamentos, deben aplicarse las mismas precauciones de conservación. De este modo,

- Los medicamentos a conservar entre +2°C y +8°C deben ser transportados en condiciones que respetan la cadena de frío (embalaje isotérmico refrigerado), pero sin provocar la congelación del producto.
- Los medicamentos a conservar a una temperatura inferior a 25 o a 30°C, igual que los medicamentos a conservar a temperatura ambiente, no deben ser expuestos mucho tiempo a temperaturas elevadas como las que frecuentemente se alcanzan en los maleteros o los habitáculos de los coches expuestos a pleno sol. Se aconseja, como medida de prudencia, transportarlos en un embalaje isotérmico no refrigerado.

2.2.-Utilización de los medicamentos en los vehículos sanitarios de urgencia

Durante el almacenamiento/conservación/transporte y utilización de los medicamentos en los vehículos sanitarios **la temperatura puede sobrepasar los 40°C**. Rebasar esta temperatura en particular es un riesgo para los medicamentos en forma de solución (los intercambios térmicos con el aire y el aumento de temperatura son mucho más rápidos para una solución que para una forma sólida) y los medicamentos para los cuales las condiciones de conservación imponen una temperatura, ésta no debe sobrepasar los 25°C. Teniendo en cuenta la relativa fragilidad de estos productos, se teme que una exposición no controlada a una temperatura elevada y por un tiempo de exposición más o menos variable, pueda ocasionar una degradación potencial llevando a una probable pérdida de actividad, o incluso a la formación de productos de degradación que podrían ser potencialmente tóxicos. También, a título de precaución, se ha recomendado, durante los periodos de calores fuertes, adoptar unas condiciones optimizadas de conservación de estos productos (por ejemplo disponer de embalajes isotérmicos que reducirían los intercambios térmicos) y/o, cuando no es posible garantizar su conservación en condiciones óptimas, proceder de forma regular a la reposición de los productos así expuestos.