

Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia

Información para profesionales de la salud

Versión corta

N° 06-2025



RECOMENDACIONES

Siempre que sea posible, **realizar tamizaje de deficiencia de G6PD antes de iniciar primaquina.** En ausencia de la prueba, revisar antecedentes de anemia hemolítica, ictericia neonatal, hemoglobinuria post-fármacos.

Si se sospecha de una reacción adversa grave, **suspender de inmediato el medicamento.** Ante sospecha de metahemoglobinemia, administrar oxígeno suplementario. Si se tiene una MetHb >20-30% o síntomas graves, valorar el uso de azul de metileno 1-2 mg/kg IV (**excepto en pacientes con deficiencia de G6PD**).

Metahemoglobinemia adquirida asociada a antimaláricos: una reacción conocida pero subnotificada

La **metahemoglobinemia (MetHb) asociada antimaláricos** es una reacción adversa conocida y biológicamente plausible, documentada en reportes clínicos, reportes de casos y bases de farmacovigilancia internacionales



Mecanismo biológico

Los metabolitos de los antimaláricos **oxidan el hierro de la hemoglobina a su estado férrico** siendo incapaz de transportar oxígeno (1).



Cuadro clínico

Desde cianosis, disnea o síntomas inespecíficos (dolor de cabeza, mareos, fatiga, irritabilidad, letargo) hasta shock, depresión respiratoria grave o deterioro neurológico (coma, convulsiones) **debido a hipoxia tisular, que puede ser fatal (2)**

En los casos de MetHb adquirida, el **tratamiento está indicado a partir de niveles del 20 % en pacientes sintomáticos y del 30 % en pacientes asintomáticos.** (3)

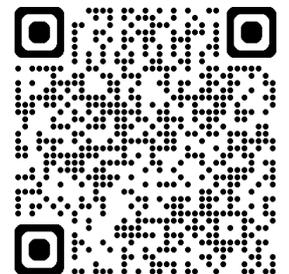


Ensayos clínicos (e.g. Baird et al. 2018, Chu et al. 2019) y revisiones sistemáticas (John et al. 2022) **reconocen la MetHb como una reacción adversa potencial especialmente en dosis elevadas (4, 5).**

En el Perú, el 2024 se identificó un total de **33 903 casos de malaria**, con una elevada incidencia en zonas endémicas. La base de datos de farmacovigilancia institucional (EsSalud), **registró dos (02) notificaciones de metahemoglobinemia asociada al uso de primaquina.**

Ante este panorama, el presente comunicado tiene como objetivo **promover la notificación de reacciones adversas, recordando que el análisis de las notificaciones brinda información relevante para mejorar la gestión clínica de acuerdo con la realidad local, y a la implementación de medidas preventivas para mejorar la seguridad del uso de productos farmacéuticos.**

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier problema de seguridad, deben notificarlo al **Responsable o Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud)** a través del link <https://apps.essalud.gob.pe/sram/#/sram> con el fin de contribuir a la vigilancia del desempeño de los medicamentos en nuestra población.



- McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 20 de agosto de 2025]. METAHEMOGLOBINEMIA. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=272191509&bookid=3227>
- metahemoglobinemia - UpToDate [Internet]. [citado 20 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search?search=metahemoglobinemia&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&autoComplete=true
- Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, Russo R, Barcellini W, Fermo E, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. Am J Hematol. 2021;96(12):1666-78.
- Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, Vélez ID, Namaik-Larp C, Chu CS, et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria. N Engl J Med. 17 de enero de 2019;380(3):229-41.
- Safety of primaquine given to people with G6PD deficiency: systematic review of prospective studies | Malaria Journal | Full Text [Internet]. [citado 20 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-1989-3>



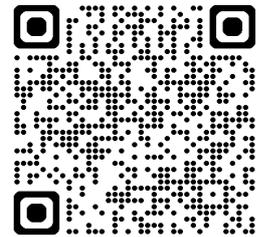
RECOMENDACIONES

Siempre que sea posible, **realizar tamizaje de deficiencia de G6PD antes de iniciar primaquina.**

En ausencia de la prueba revisar antecedentes de anemia hemolítica, ictericia neonatal, hemoglobinuria post-fármacos (4)

Si se sospecha reacción adversa grave, **suspender de inmediato el medicamento.**

Ante sospecha de MetHb, administrar oxígeno suplementario. Si se tiene una MetHB >20-30% o síntomas graves, valorar el uso de azul de metileno 1-2 mg/kg IV (**excepto en pacientes con deficiencia de G6PD**).



Metahemoglobinemia adquirida asociada a antimaláricos: una reacción conocida pero subnotificada

En el Perú, la malaria es una enfermedad endémica en la región amazónica, que continúa representando un desafío para la salud pública. A pesar de las estrategias implementadas, los casos reportados anualmente presentan tendencias oscilantes.

En 2024, se identificó un total de 33 903 casos de malaria, mostrando una alta incidencia en zonas endémicas, como Loreto, Junín y Amazonas (1). Ante este panorama, **la adherencia al tratamiento es clave para controlar la trasmisión.** Sin embargo, la aparición de reacciones adversas, especialmente graves, compromete la adherencia al tratamiento, limitando el control de la enfermedad.

Una de las reacciones adversas graves más relevantes es la metahemoglobinemia (MetHb). La MetHb es una reacción adversa conocida, y siguiendo los criterios de Bradford utilizados para establecer causalidad entre una exposición y efecto, puede atribuirse al uso de ciertos antimaláricos, particularmente primaquina (2,3).

Con respecto al mecanismo biológico, la administración de primaquina produce metabolitos oxidantes que convierten el hierro de la hemoglobina en su estado férrico. Este proceso biológico produce MetHb, estado que no permite unirse al oxígeno, ocasionando hipoxia tisular (4,5). El porcentaje de MetHb juega un papel importante en el cuadro clínico y puede variar desde la cianosis, fatiga y cefalea hasta depresión del sistema nervioso central, arritmias, convulsiones o incluso muerte. Adicionalmente, existen factores que predisponen al desarrollo de MetHb, como la deficiencia de G6PD o de CYB5R, enfermedad hepática, anemia, hipoxia previa o uso de dosis elevadas o tratamientos prolongados de primaquina (4).

Un revisión de la literatura, encontró tanto estudios clínicos como revisiones sistemáticas que describen la aparición de MetHb durante la exposición de primaquina (6,7). **En un estudio de pacientes tratados con primaquina, hasta un 50 % presentó niveles de metahemoglobinemia (MetHb \geq 4 %) al día siguiente del inicio del tratamiento, y entre el 4 % y el 9 % mantenía esos niveles hasta el día 15 (8).** Esto refuerza su asociación causal y la importancia de abordarlo adecuadamente. En cuanto al abordaje terapéutico, se centra en la suspensión de fármaco. No obstante, niveles de 20-30 % de MetHB y presencia de síntomas, se indica la administración de azul de metileno, considerando que está contraindicado en pacientes con deficiencia de G6PD (4).

En este marco, durante el mes de junio el CRI-EsSalud recibió dos notificaciones de MetHb asociado a primaquina. La gestión de los casos categorizó los eventos con causalidad de **"probable" y severidad "grave"**.

Pese a la incidencia de la enfermedad en las regiones endémicas, **no se identificaron otras notificaciones en la base institucional de farmacovigilancia de nuestra institución,** lo que sugiere una posible **subnotificación.**

Por ello, el presente comunicado tiene como finalidad promover la notificación de reacciones adversas conocidas y graves, particularmente en zonas endémicas, donde el seguimiento y reporte oportuno permite optimizar el perfil de seguridad de los medicamentos antimaláricos. **Cabe recalcar que, el análisis de las notificaciones brinda información relevante para mejorar la gestión clínica de acuerdo con la realidad local, y a la implementación de medidas preventivas para mejorar la seguridad del uso de productos farmacéuticos.**

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier problema de seguridad, deben notificarlo al **Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud)** a través del **link <https://apps.essalud.gob.pe/sram/#/sram>** con el fin de contribuir a la vigilancia del desempeño de los medicamentos en nuestra población.

1. Boletines Epidemiológicos-2024 [Internet]. [citado 20 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/regionloreto-rsdatem/informes-publicaciones/5494163-boletines-epidemiologicos-2024>
2. McGraw Hill Medical. [Internet]. [citado 20 de agosto de 2025]. METAHEMOGLOBINEMIA. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=272191509&bookid=3227>
3. Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Methemoglobinemia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 20 de agosto de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/>
4. methemoglobinemia - UpToDate [Internet]. [citado 20 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search?search=metahemoglobinemia&sp-o&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&autoComplete=true
5. Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, Russo R, Barcellini W, Fermo E, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. Am J Hematol. 2021;96(12):1666-78.
6. Safety of primaquine given to people with G6PD deficiency: systematic review of prospective studies | Malaria Journal | Full Text [Internet]. [citado 20 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-1989-3>
7. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, Vélez ID, Namaik-Larp C, Chu CS, et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria. N Engl J Med. 17 de enero de 2019;380(3):229-41.
8. Carmona-Fonseca J, Maestre A. Methemoglobinemia induced by primaquine in patients with vivax malaria. Am J Trop Med Hyg. 2009 Feb;80(2):188-93.