

IDENTIFICACIÓN DE RIESGO DE TOXICIDAD Y OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS EN PACIENTES AFILIADOS AL SISTEMA GENERAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD

Jorge E. Machado-Alba*
Claudia Giraldo-Giraldo*

Resumen

Objetivos: *identificar posibles interacciones farmacológicas que pudieran relacionarse con probables resultados negativos asociados con medicaciones, mediante búsqueda activa en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud -SGSSS-.*

Métodos: *en bases de datos sistematizadas de dispensación de medicamentos de unos 4,5 millones de usuarios del país, se revisaron estadísticas de medicamentos reconocidos por presentar interacciones de riesgo.*

Resultados: *se encontraron casos de uso simultáneo de tres inhibidores de fosfodiesterasa-5; antagonismo entre levomepromazina y cabergolina; empleo compartido de 2 inhibidores de bomba de protones y sucralfato; dispensación irregular de antirretrovirales; uso no indicado de somatropina, y utilización paralela de depresores y estimulantes del Sistema Nervioso Central.*

Discusión: *la búsqueda activa permite optimizar recursos, prevenir eventos adversos que puedan potencialmente causar morbilidad o determinar problemas que podrían ser responsables del fracaso terapéutico, anticipándose a la aparición de probables riesgos para el paciente.*

Palabras clave: reacción adversa medicamentosa, fármaco epidemiología, servicios de salud, vigilancia de productos comercializados (fuente: DeCS)

* Departamento de Fármaco epidemiología. Audifarma S.A., Pereira, Colombia.
Grupo de Investigación en Fármaco epidemiología y Fármaco vigilancia. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.
Correspondencia: Jorge E Machado, Calle 105 No. 14-140 Pereira. Teléfono: 3137800 Correo: machado@utp.edu.co

RISK IDENTIFICATION OF TOXICITY AND OTHER PROBLEMS RELATED TO DRUGS IN PATIENTS AFFILIATED TO A HEALTH SYSTEM

Abstract

Objectives: *to identify possible pharmacological interactions that could be related with probable negative results associated with medications, by means of searching active data bases of patients affiliated to a health system.*

Methods: *by reviewing statistics of medicines known to present risk interactions throughout systematic data bases of medication providers, in about 4.5 million users in Colombia.*

Results: *the findings reveal cases of simultaneous use of three phosphodiesterase-5 enzyme inhibitors, antagonism between levomepromazine and cabergoline; use of 2 proton pump inhibitors and sucralfate at the same time; irregular dispensation of antiretroviral agents, non-indicated use of somatropine and simultaneous use in the central nervous system of stimulating and depressive drugs.*

Conclusions: *the active search allows optimizing resources, to prevent adverse events that can potentially cause morbidity, or to determine problems that could be responsible for the therapeutic failure, anticipating the appearance of probable risks to the patient.*

Keywords: adverse drug reaction, pharmacoepidemiology, health services, surveillance of marketed products (source: DeCS)

IDENTIFICAÇÃO DE RISCO DE TOXICIDADE E OUTROS PROBLEMAS, RELACIONADOS COM MEDICAMENTOS EM PACIENTES FILIADOS AO SISTEMA GERAL DE SEGURANÇA SOCIAL EM SAÚDE

Resumo

Objetivos: identificar possíveis interações farmacológicas que possam se relacionar com prováveis resultados negativos associados com medicações, mediante busca ativa em bases de dados de pacientes filiados ao SGSSS.

Métodos: em bases de dados sistematizados de dispensa de medicamentos de uns 4,5 milhões de usuários do país, revisaram-se estatísticas de medicamentos identificados por apresentar interações de risco.

Resultados: encontraram-se casos de uso simultâneo de três inibidores de fosfodiesterasa-5, antagonismos entre levomeprazina e cabergolina. Emprego de 2 inibidores de bomba de prótons e sucralfato ao mesmo tempo; dispensa irregular de antirretrovirais, uso não indicado de somatropina e utilização de maneira simultânea de depressores e estimulantes do Sistema Nervoso Central.

Discussão: a busca ativa permite otimizar recursos, prevenir eventos adversos que podem potencialmente causar morbidade e determinar problemas que poderiam ser responsáveis pelo fracasso terapêutico, antecipando-se à aparição de prováveis riscos para o paciente.

Palavras chave: reação adversa medicamentosa, fármacos epidemiologia, serviços de saúde, vigilância de produtos comercializados (fonte> DeCS)

Diversos estudios revelan que hasta un 41% de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) y afectar gravemente la salud de las personas que consumen fármacos con fines terapéuticos, diagnósticos o profilácticos. Las tasas de mortalidad por RAM van desde 0,12% hasta 3% (1-8). Se calcula que entre el 59% y 81% de las reacciones adversas a medicamentos pueden prevenirse o evitarse (3-5,9-16). Entre el 0,34% y el 23% de las RAM llegan a generar hospitalización (9, 13).

Los sistemas de fármaco vigilancia contribuyen al desarrollo de medidas que regulen la autorización para la comercialización de medicamentos nuevos y vigilancia en la aparición de posibles efectos indeseables después de su venta al público. Así se han podido identificar reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos que no fueron visibles en las fases previas de investigación clínica. La literatura muestra ejemplos como la *talidomida* en 1961, con cerca de 4000 casos de focomelia asociados a su uso; el aumento del riesgo de muerte de origen cardiovascular relacionado con el consumo de antiinflamatorios COX-2 selectivos o de terapia hormonal sustitutiva (17), y recientemente el retiro del mercado de un fármaco de origen biológico, el *efalizumab*, por su asociación con eventos neurológicos adversos (18).

Generalmente la fármaco vigilancia se apoya en notificaciones espontáneas de casos individuales de sospechas de RAM, así como en estudios post autorización de fármacos y publicaciones en literatura médica. Sin embargo, estrategias como la búsqueda en bases de datos sistematizadas de eventos sugestivos se

consideran una herramienta novedosa, que crea lo que podría llamarse una forma activa de hacer fármaco vigilancia, con los mismos objetivos fundamentales de identificar efectos indeseados no descritos o desconocidos, generar alertas y proponer medidas de salud pública para reducir su incidencia e informar a clínicos, profesionales de la salud y autoridades sanitarias, para la toma de medidas correctivas (19).

Las estrategias que se empleen para disminuir los riesgos de presentación de problemas, asociados con los fármacos para mejorar el uso seguro de los mismos, pueden apoyar las medidas de Salud Pública que buscan un uso racional de los medicamentos.

Se identificaron posibles interacciones farmacológicas que pudieran asociarse con probables resultados negativos relacionados con la medicación, mediante búsqueda activa en bases de datos de pacientes afiliados al SGSSS.

Materiales y métodos

Actualmente Audifarma S.A. (Operador Logístico de Dispensación de Medicamentos) despacha aproximadamente un millón de fórmulas al mes, y posee alrededor de 4,5 millones de usuarios en diferentes regiones del país. La información sobre la dispensación de medicamentos se almacena en plataforma LINUX en una base de datos POSTGRESQL y emplea un aplicativo DELPHI para Windows, que permite la obtención de estadísticas por cliente institucional (EPS o IPS), por ciudad, usuario y medicamento.

Los profesionales que integran el departamento de fármaco epidemiología

de dicha empresa: médicos, enfermeros, epidemiólogos, químicos farmacéutas, farmacólogos y fármaco epidemiólogos, revisan a diario las estadísticas generadas, en busca de medicamentos que podrían relacionarse con casos específicos y resultados negativos asociados al empleo de la medicación (RNM), los cuales incluyen problemas de necesidad, efectividad y seguridad (20). Una vez identificados los medicamentos que se pudiesen asociar con RNM, se procede a realizar una búsqueda activa de la dispensación de fármacos al paciente en el último año, a través de la herramienta Business Object sobre una plataforma en Oracle, visualizándose las fórmulas en formato digital. Adicionalmente se revisan de manera periódica las alertas emitidas por las agencias reguladoras como FDA, EMEA e INVIMA, además de observaciones sistemáticas que suministren información útil sobre los medicamentos en uso (18, 21).

Las búsquedas se enfocan en descubrir interacciones de riesgo clínico para el paciente, porque se potencien o antagonicen los efectos, se encuentren fármacos que estén incluidos en nuevas alertas por las agencias reguladoras o haya combinaciones que no se acojan al uso racional de los medicamentos. Los casos que se identifican son documentados y socializados con los responsables de la prestación del servicio, para que la información llegue directamente al médico que prescribió el medicamento y se tomen decisiones frente al posible problema identificado.

Los prestadores de servicios de salud deben hacer la revisión de cada caso con su equipo de trabajo, y si consideran pertinente el reporte, tomar decisiones que pueden implicar modificar la

prescripción, incrementar las medidas de control con paraclínicos que apoyen en la valoración del riesgo, incorporar un programa de seguimiento fármaco terapéutico e incluso intervenir para que la familia se involucre en el tratamiento del paciente. Finalmente realimentan al equipo de fármaco vigilancia con las medidas tomadas.

Se hará una documentación de los hallazgos realizados en el periodo de búsqueda, comprendido entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2009, con el reporte de los casos más representativos. El trabajo cuenta con el aval de las Instituciones Prestadoras de Servicios y del Departamento de Fármaco Epidemiología de la Empresa Dispensadora de los Medicamentos, y se enmarca en la categoría de investigación sin riesgo según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Resultados

En la búsqueda activa se han encontrado casos similares a los que se expondrán a continuación:

Caso 1

Paciente con formulación simultánea de *sildenafil*, *tadalafilo*, *vardenafilo*, *alfuzosina* y *tolterodine*. Ante la presencia de tres diferentes inhibidores de la *fosfodiesterasa-5* se le remitió el caso al responsable de la EPS. Se recibió respuesta informando que se trataba de un paciente con un síndrome obstructivo urinario y una disfunción eréctil. Se hizo una revisión sistemática de la literatura

correspondiente, encontrándose que se vienen asociando *bloqueantes alfa 1* como la *alfuzosina* combinados con cualquier inhibidor de *fosfodiesterasa-5* para la mejoría de los síntomas urinarios, pero no aparece justificación alguna que demuestre que la asociación de tres de estos fármacos mejore la disfunción eréctil. Se notifican de nuevo los hallazgos de la consulta y finalmente se consigue que al paciente solo le prescriban *tadalafilo*(22).

Caso 2

Una paciente con diagnósticos: Trastorno de la glándula hipófisis no especificado y cambio perdurable de la personalidad, consecutivo a una enfermedad psiquiátrica, recibe el agonista *dopaminérgico cabergolina* a la dosis de 3 mg. diarios (la dosis recomendada es de 0,25 a 1 mg. dos veces por semana) y además el *antipsicótico levomepromazina*. Dada la actividad antagonista de los dos fármacos se reporta el caso a la EPS correspondiente y responden que la paciente es en extremo conflictiva, interpuso 4 acciones de tutela; notificaron a la psiquiatra tratante para que la valorara y se comprometió a cambiar la formulación (23).

Caso 3

Paciente con una formulación con politerapia de 11 medicamentos diferentes, entre los que se encuentran 2 inhibidores de la bomba de protones (*rabeprazol* y *pantoprazol*) y *sucralfato*, el cual requiere de un pH ácido para activarse, y que además juntos no suman efectos, pero sí riesgo de toxicidad (23). También recibe en el transcurso de los últimos 8 meses el antibiótico *rifaxamina*, aprobado para el manejo de la diarrea del viajero, pero se desconoce para cual patología puede estar

indicado el uso crónico de este fármaco. Se notifica al responsable de la EPS y se está en espera de una respuesta.

Caso 4

En 6 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento *antirretroviral* desde hace varios años, se encuentra que han recibido la medicación de manera irregular. Se notifica a la EPS por la posible falta de adherencia y el riesgo de desarrollar resistencias del virus. La EPS hace la búsqueda de cada caso y encuentra retrasos en la autorización de las fórmulas, los cuales generan desinterés en los pacientes para realizar la gestión correspondiente. La EPS modificó los pasos para las autorizaciones de estos pacientes, con el fin de garantizar la entrega oportuna de los medicamentos.

Caso 5

En la Actualización sobre la epidemia de SIDA de 2009, la Organización Mundial de la Salud recomendó entre otras medidas reemplazar el fármaco *antirretroviral estavudina* porque puede causar toxicidad irreversible (neuropatía periférica y lipodistrofia), por otros inhibidores *nucleósidos* de la *transcriptasa reversa* (INTR) como el *tenofovir* o la *zidovudina*. Se encontró un listado de 35 pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA que recibían este fármaco. Se hizo la notificación a las EPS correspondientes y se está en espera de la respuesta (24).

Caso 6

Paciente de 19 años con diagnóstico de déficit de crecimiento quien está recibiendo *somatropina humana* en solución inyectable de 16 UI un total de

14 ampollas por mes, lo cual puede ser la dosis recomendada para alguien de su peso, sin embargo, considerando que la literatura no recomienda su empleo a esa edad para lograr un aumento de talla, se le notifica a la EPS responsable. Se recibió respuesta posterior a la valoración del endocrinólogo quien aceptó la recomendación, suspendiendo la *somatropina* (23).

Caso 7

Paciente con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar que recibe *oxcarbazepina* 600 mg, *lamotrigina* 50 mg, *gabepentin* 400 mg y *zolpidem* 10 mg. Sin embargo, le prescriben *sibutramina*, medicamento asociado con insomnio (11% de los pacientes), cefalea, discinesias (7%), ansiedad (5%), estimulación del SNC, labilidad emocional, pensamientos anormales, agitación entre otros. Se remite el informe a la EPS en el cual se recomienda revisar la necesidad de la asociación de tres psicofármacos, pero en particular el uso de *sibutramina* por su actividad estimulante. Se está en espera de la respuesta.

Discusión

Este tipo de hallazgos no son escasos cuando se realizan búsquedas activas y reflejan los riesgos y la racionalidad, asociados al uso de medicamentos en el país. La determinación de las causas debería ser prioridad de las autoridades sanitarias, dado el impacto que tiene sobre la salud pública el uso irracional de los medicamentos.

Herramientas como la búsqueda activa de potenciales interacciones se ven justificadas cuando se encuentran

casos como los anteriores y se obtienen respuestas satisfactorias que incluyen la modificación de la terapia, el análisis del uso del medicamento y la discusión alrededor del caso, que puede llevar a que se tomen decisiones sobre el uso del o de los fármacos implicados.

Estrategias de este tipo permiten optimizar recursos, ya que facilitan el hallazgo de pacientes que tienen riesgo de presentar eventos adversos a los medicamentos y que no fueron percibidos o detectados por quien prescribió, con un riesgo potencial de causar morbilidad importante, tal como podría ocurrir con *estavudina* o *efalizumab* (24); o ser responsables del fracaso terapéutico a los *antirretrovirales* (25); o generar sobrecostos al sistema, como sucede con las asociaciones de diferentes *antiulcerosos* o de *inhibidores* de la *fosfodiesterasa-5*, en un solo paciente (22).

Los operadores logísticos deben propender por el buen uso del recurso farmacéutico que incluye: almacenamiento, provisión, entrega completa y oportuna, además de posibles RAM que puedan presentarse. Se recomienda además la actualización para los médicos sobre las condiciones de uso, modificaciones o nuevas alertas, y el empleo de los medicamentos emitidos por los entes reguladores.

El departamento de farmacoepidemiología de Audifarma S.A, incorporó en su plan de trabajo la implementación de estrategias para identificar problemas asociados con el uso de medicamentos y notificar los hallazgos a sus clientes, con el fin de alertarles sobre los riesgos que puedan presentarse y brindar herramientas para la toma de decisiones que reduzcan la probabilidad de eventos adversos, asociados al uso de los medicamentos.

Del prestador de servicios farmacéuticos se espera:

- actualización sobre los fármacos;
- notificación oportuna a sus clientes de las nuevas condiciones de uso de los medicamentos;
- seguimiento de casos hasta que se determine la mejor conducta a seguir en cada paciente;
- recomendaciones al usuario sobre el uso adecuado del medicamento;
- búsqueda activa de interacciones medicamentosas que pongan en riesgo la efectividad de la terapia o aumenten la probabilidad de generar toxicidad en el paciente;

- indagación activa de pacientes que estén recibiendo dosis diferentes o por fuera del rango recomendado como terapéutico, para detectar dosis sub o supra terapéuticas que influyan en la efectividad y seguridad del tratamiento (19).

Estas estrategias si bien no resuelven todos los problemas de seguridad en los medicamentos, sí aportan, ya que previenen la aparición de posibles riesgos para el paciente o grupos de pacientes. Por lo tanto, se sugiere considerarla una herramienta para reforzar los programas de fármaco vigilancia en las instituciones que cuenten con bases de datos sistematizadas sobre la dispensación de fármacos.

REFERENCIAS

1. Guemes M, Sanz E, García M. *Adverse reactions and other drug-related problems in an emergency service department. Rev. Esp. Salud Pública.* 1999; 73:511-8.
2. Laporte J.R, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento.* Barcelona: Salvat Medicina. 2 edición; 1993. pp. 95-107.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scout A, Walley T, Farrar K, Park K, Breckenridge A. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. BMJ* 2004; 329:15-19.
4. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs J, Bégaud B. *Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ* 2000; 320:1036
5. Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Carles P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. *Preventability of adverse effects in a medical emergency service. Therapy* 2001; 56:275-8.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies. JAMA* 1998; 279:1200-5.
7. Einarson TR, Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993; 27:832-40.
8. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffman A, Riethling AK, Avorn J. *Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58:285-91.
9. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002; 22:915-23.
10. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. *Preventable drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother.* 2002; 36:1238-48.
11. Ruedy J, Ogilvie R. Adverse events: past and future. *CMAJ.* 2004; 171:10.
12. Forster A, Heather C, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N, Khan A, van Walraven C. *Adverse events among medical patients after discharge from hospital. CMAJ.* 2004; 170:345-9.
13. Honigman B, Lee J, Rothschild J, Light P, Pulling R, Yu T, Bates D. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc.* 2001; 8:254-66.
14. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. *Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. BMJ* 2001; 322:517-9.
15. Chan M, Nicklason F, Vial JH. *Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. Intern Med J.* 2001; 31:199-205.
16. De Abajo FJ, Frias J, Lopo CR, Garijo B, Castro MA, Carcas A, Juarez S, Gil A. *Las reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. Med Clin.* 1989; 92:530-5.
17. Antonicelli R, Olivieri F, Morichi V, Urbani E, Mais V. Prevention of cardiovascular events in early menopause: a possible role for hormone replacement therapy. *Int J Cardiol.* 2008;130:140-6
- 18- U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Newsletter. 2009;2:19. Acceso: Julio 2009. Hallado en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM168579.pdf>
19. Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. *Atención Farmacéutica conceptos, proceso y casos prácticos* Ergon., Madrid, 2008 pp:139-62
- 20- Sabater D, Silva M, Faus M, *Guía de seguimiento farmacoterapéutico, Método Dader*, Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, Tercera edición 2007.

- 21- Anónimo. Falta de respuesta antiagregante al clopidogrel. *Butll Groc*. 2008;21:13-15.
- 22- Shindel A. 2009 Update on Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Therapy Part 1: Recent Studies on Routine Dosing for Penile Rehabilitation, Lower Urinary Tract Symptoms, and Other Indications. *J Sex Med* 2009; 6:1794–1808
- 23- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L, *Drug information Handbook* 17 Edition 2009;p 958-9
- 24- ONUSIDA. Situación de la epidemia de sida 2009. Hallado en: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009_epidemic_update_es.pdf Acceso 15 enero 2010.
- 25- Hammer S, Eron Jr J, Reiss P, Schooley R, Thompson M, Walmsley S, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2008 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *JAMA*. 2008; 300:556-70