

# Seguimiento e impacto de la divulgación de cinco alertas sanitarias de medicamentos en Colombia

## Monitoring and impact of the disclosure of five health alerts for drugs in Colombia

Jorge E. Machado-Alba, Vladimir Solano, Daniel Torres, Alfredo Portilla, Luis A. Laverde y Manuel E. Machado-Duque

Recibido 7 abril 2016 / Enviado para Modificación 18 mayo 2017 / Aceptado 11 septiembre 2017

### RESUMEN

**Objetivo** Realizar la notificación y verificar el seguimiento de cinco alertas sanitarias de medicamentos a un grupo de prestadores de salud en Colombia.

**Métodos** Estudio cuasi-experimental, prospectivo, antes y después, sin grupo control, mediante una intervención en médicos prescriptores de ketoconazol, metoclopramida, nimesulida, diacereina, ranelato de estroncio. Se tomó como población universo a los afiliados al régimen contributivo del Sistema de Salud Colombiano en 13 entidades promotoras de salud (EPS) de Colombia. Se identificaron los pacientes que recibían mensualmente estos medicamentos previamente a la alerta. Se realizó una intervención educativa y posteriormente se midió la proporción de cambio en la dispensación.

**Resultados** Se realizaron en total unas 26 actividades diferentes a 500 médicos prescriptores. De un total de 4 121 954 de personas se identificaron 13 979 pacientes mensuales en 2013 que recibían alguno de los cinco medicamentos y se observó una reducción en 1 470 sujetos al mes (-10,5%) para 2014. El medicamento con el que se consiguió la mayor reducción fue ketoconazol (-31,1% de casos), seguido de ranelato de estroncio (-30,3%) y metoclopramida (-8,6%). Para nimesulida (+0,7%) y diacereina (+16,4%) no se obtuvieron resultados favorables.

**Conclusiones** Se mantienen prescripciones potencialmente riesgosas en pacientes de Colombia. Con intervenciones basadas en farmacovigilancia posterior al reporte de alertas por agencias reguladoras sanitarias, se puede disminuir la proporción de pacientes que utilizan estos medicamentos.

**Palabras Clave:** Farmacovigilancia; deprescripciones; ketoconazol; metoclopramida (fuente: DeCS, BIREME).

### ABSTRACT

**Objective** Make the notification and monitoring compliance with five health drug alerts to a group of health care providers in Colombia.

**Methods** Quasi-experimental, prospective, before-after study, without control group, by intervening in physician prescribers of ketoconazole, metoclopramide, nimesulide, diacerein, strontium ranelate. The affiliated population of the contributory system of the Colombian Health System was taken as the universe population sample from 13 health promoting entities (EPS) of Colombia. Patients receiving monthly these drugs prior to the alert were identified. An educational intervention was performed and then the rate of change in the dispensation was measured.

**Results** About 26 different activities were conducted on 500 prescribers. Out of a total of 4 121 954 people, 13 979 patients were identified monthly in 2013, who received some of the five medications. Likewise, a reduction in 1,470 subjects per month (-10.5%) for 2014 was observed. The drug which achieved the greatest reduction was ketoconazole

JM: MD. M. Sc. Farmacoepidemiología, Ph. D. Farmacología. Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira- Audifarma S.A. Pereira, Colombia. *machado@utp.edu.co*

VS: MD. Esp. Epidemiología, M. Sc. Administración en Salud: Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira- Audifarma S.A. Pereira, Colombia. Gerencia de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A. Bogotá, Colombia. *vladimirs@audifarma.com.co*

DT: MD. M. Sc. Ciencias Farmacéuticas: Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira- Audifarma S.A. Pereira, Colombia. Gerencia de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A. Bogotá, Colombia.

*danielt@audifarma.com.co*

AP: Enf. M. Sc. Farmacología; MSc en Epidemiología: Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira- Audifarma S.A. Pereira, Colombia. Gerencia de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A. Bogotá, Colombia.

*alfredop@audifarma.com.co*

LL: MD. M. Sc. Farmacología: Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira- Audifarma S.A. Pereira, Colombia. Gerencia de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A. Bogotá, Colombia. *luisalfonso110@hotmail.com*

MM: MD. Esp. Epidemiología, M. Sc. Economía de la Salud y del Medicamento Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira- Audifarma S.A. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas. Pereira, Colombia. *memachado@utp.edu.co*

(-31.1% of cases), followed by strontium ranelate (-30.3%) and metoclopramide (-8.6%). For nimesulide (+ 0.7%) and diacerein (+ 16.4%) no favorable results were obtained.

**Conclusions** Patients with potentially risky prescriptions remain in Colombia; educational pharmacovigilance interventions made after the report alerts given by drug regulatory agencies may decrease the proportion of patients using these drugs.

**Key Words:** Pharmacovigilance; deprescriptions; ketoconazole; metoclopramide (*source: MeSH, NLM*).

La identificación y reporte de eventos adversos a los medicamentos a través de programas de farmacovigilancia aportan información valiosa acerca del uso de estos en “la vida real” (1,2). Esta información debe ser especialmente buscada con los nuevos principios activos después de ser autorizados para su comercialización, debido a que un gran número de personas empiezan a utilizarlos en la vida diaria, por lo que aquellas reacciones adversas raras o desconocidas hasta el momento pueden ser detectadas y procesadas (2); posteriormente con la suficiente evidencia, las agencias sanitarias reguladoras, principalmente la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) (3-9), emiten alertas que pueden restringir su uso o retirarlas del mercado (10).

En la actualidad conocer oportunamente las alertas reportadas por estas agencias y poder realizar recomendaciones a los diferentes prestadores de salud, basados en relaciones riesgo/beneficio siempre en búsqueda de un uso racional y seguro de los medicamentos, es uno de los objetivos de trabajo del Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (11-13), siendo este proceso liderado por AUDIFARMA S.A, empresa líder en distribución de medicamentos en Colombia. Se planteó como objetivo realizar la notificación y verificar el seguimiento de cinco alertas sanitarias de medicamentos a un grupo de prestadores de salud en Colombia entre el 2013 y 2014.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio cuasiexperimental, prospectivo, antes y después, sin grupo control, donde se llevó a cabo una intervención en médicos que atendieran pacientes que fueran usuarios de los siguientes cinco medicamentos, para los cuales fue realizada una notificación de farmacovigilancia, que informaba para cada caso:

- Ketoconazol oral (fecha de emisión alerta: septiembre/2013): Mayor riesgo de daño hepático severo y adrenal. (suspensión con uso mayor a 15 días) (3).
- Metoclopramida (julio/2013): Eventos adversos neurológicos en niños a corto plazo y discinesia tardía o síndrome neuroléptico maligno en adultos a dosis altas

por periodos largos de tiempo (suspensión en niños y en adultos con uso mayor a cinco días) (7).

- Nimesulida (febrero/2013): Riesgo de falla hepática fulminante, uso máximo por 15 días (suspensión con uso mayor a 15 días) (6).
- Diacereina (abril/2014): Reacciones adversas gastrointestinales y alteraciones hepáticas, restricción de uso en mayores de 65 años. (suspensión con uso mayor a 30 días) (8).
- Ranelato de estroncio (marzo/2012): Riesgo aumentado de eventos cardiovasculares agudos. (suspensión con uso mayor a 30 días) (9).

Se tomó como población universo a los afiliados al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en 13 entidades promotoras de salud (EPS) de Colombia, la alerta uno y dos se realizó en 13 EPS, la tres en siete EPS y la cuatro y cinco en seis EPS.

Se detectaron inicialmente pacientes con dispensaciones de los medicamentos objetivo en el periodo comprendido entre 1 de febrero del 2013 y el 31 de mayo del 2014, dependiendo de la fecha de publicación de la alerta. Siendo todos estos pacientes objetivos de la intervención.

### Periodo de estudio

En la fase pre-intervención se identificaron los pacientes con prescripciones de medicamentos incluidos en las alertas, definiendo el número de casos para llevar a cabo la acción educativa mes a mes. Los resultados fueron evaluados durante diciembre del 2014, buscando disminución en la proporción de pacientes con estas prescripciones.

### Intervenciones

La intervención consistió en tres estrategias principales:

- Reuniones con directores de EPS, médicos líderes de los programas de atención primaria para hipertensión arterial y profesionales auditores: informando al encargado de la supervisión de la prescripción mediante reuniones presenciales y envío de correos electrónicos un informe individualizado de cada paciente que recibía algún medicamento con alerta de riesgo, recomendando la suspensión del mismo.
- Adicionalmente, envío de literatura en referencia a la alerta realizada por las agencias reguladoras y el uso

de estos medicamentos: mediante correos electrónicos con artículos científicos e información basada en la evidencia acerca del uso racional y seguro.

**VARIABLES ESTUDIADAS**

- Variables sociodemográficas: edad, sexo.
- Variables farmacológicas: número mensual de pacientes en tratamiento con los medicamentos notificados al inicio y final del seguimiento.

**FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información de la prescripción de cada medicamento de interés, se obtuvo de la base de datos de dispensación de medicamentos de la empresa Audifarma S.A, que dispensa fármacos a una población de 6,5 millones de colombianos que corresponde aproximadamente al 14,1% de la población del país. La detección de los pacientes en terapia con estos fármacos la realizó un médico epidemiólogo del área de farmacoepidemiología de esta empresa y la información fue auditada por otro médico farmacólogo.

**ANÁLISIS DE DATOS**

La información obtenida se recogió en una base de datos en Excel 2010. Se establecieron frecuencias y proporciones.

**RESULTADOS**

Se realizaron en total unas 26 actividades diferentes a partir de febrero de 2013, que incluyeron 16 reuniones con los directores médicos y los auditores de las EPS y 10 sesiones de capacitación a un total de 500 médicos prescriptores responsables de la formulación de estos medicamentos. Además se enviaron informes electrónicos a los directores médicos justificando la importancia de la suspensión de estos medicamentos.

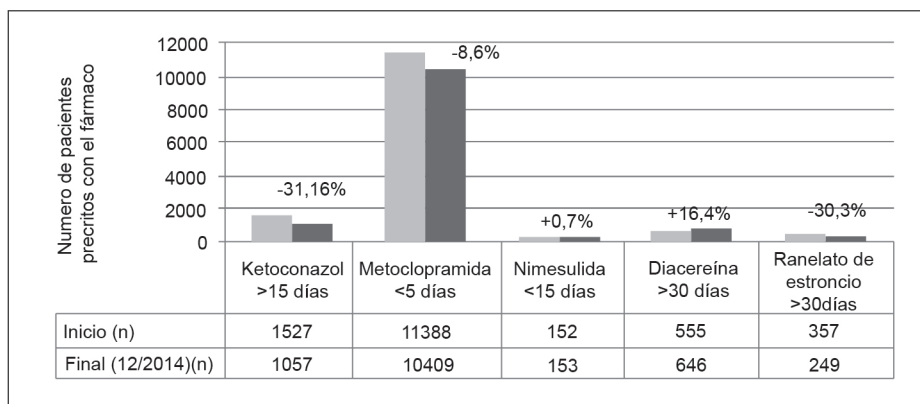
Se halló una población total en las EPS para el inicio de la intervención 3 772 791 afiliados que incrementó a 4 121 954 para diciembre de 2014 (crecimiento 9,2%). La intervención se hizo para conseguir modificar la utilización de estos medicamentos en 13 979 pacientes/mes en 2013, logrando reducir el número de sujetos a 12 509 mensuales a finales del 2014, lo que equivale a una reducción de la prescripción tras la notificación de las alertas del 10,5% (n=1470). El medicamento con el que se consiguió la mayor reducción fue con ketoconazol, seguido de ranelato de estroncio y metoclopramida. Para nimesulida y diacereina no se obtuvieron resultados favorables (Figura 1). El 55% de los pacientes eran de sexo masculino y las edades medias de los que tomaban ketoconazol fue 37,7±16,1 años, para los de metoclopramida 42,4±16,4 años, para los de nimesulida 45,1 ± 12,0 años, mientras que para diacereina de 61,2±12,5 años y finalmente para aquellos con ranelato de estroncio de 64,2±13,9 años.

**DISCUSIÓN**

Con esta intervención educativa y basada en la farmacovigilancia, dirigida a médicos prescriptores en temas de interés de seguridad de los medicamentos se logró reducir en promedio un 10,5% las prescripciones de riesgo por su pobre perfil de riesgo/beneficio, que debe favorecer a un importante número de pacientes en los que se evitarían las complicaciones que llevaron a que las agencias reguladoras tomaran medidas para disminuir su utilización (1,2,5,14-16).

Es de interés observar cómo se presentó una gran variabilidad en la respuesta a las intervenciones realizadas para cada medicamento, alcanzando reducciones considerables en las prescripciones con ranelato de estroncio, metoclopramida y ketoconazol oral, lo cual está dentro del rango obtenido por otras intervenciones similares para otros fármacos que han estado cercanas al 30% (17). Sin

**Figura 1.** Proporción de cambio de la prescripción y utilización de medicamentos sobre los que emitieron alertas por riesgos las agencias reguladoras, en Colombia, años 2013 y 2014



embargo, las recomendaciones en general no fueron aceptadas por lo clínicos ni en un tercio de casos y de hecho, para dos fármacos se continuó con aumento en la prescripción, situación que hace evidente la falta de educación médica continua y la falta de interés que debe despertar la socialización de las alertas de farmacovigilancia realizadas por las agencias sanitarias y en este caso replicadas por el responsable de la dispensación de medicamentos.

A pesar de la gran variabilidad en la respuesta es importante resaltar como una intervención de estas características puede influir en la suspensión de medicamentos con alto riesgo de eventos adversos o con una pobre evidencia de efectividad, resaltando el potencial que tiene llevar a cabo actualizaciones, seguimiento e intervenciones a las prescripciones potencialmente inapropiadas, abriendo las puertas para una participación activa de las autoridades sanitarias, los programas de farmacovigilancia, los tomadores de decisiones como las EPS y los médicos prescriptores, promoviendo de esta manera el uso correcto, racional y seguro de los medicamentos (2,18,19).

Es además trascendente involucrar al paciente activamente en el tratamiento de sus patologías, entregando la suficiente y actualizada información por parte del clínico respecto a los riesgos y beneficios a los que se expone con cada terapia, lo que puede conseguir que se tomen decisiones más acertadas, garantizando una mejor relación médico-paciente y una mayor efectividad y seguridad de los tratamientos (1).

Las limitaciones consideradas en este estudio corresponden a los sesgos propios de una base de datos como fuente de información. Tampoco es posible asegurar que en todos los casos en que se dio la suspensión de los fármacos fue debido a la intervención realizada y por el mismo diseño del estudio no es posible estimar qué otros factores pudiesen haber influido.

Se puede concluir que en la actualidad se mantienen prescripciones potencialmente riesgosas en pacientes de Colombia, aunque con intervenciones basadas en la farmacovigilancia posterior al reporte de alertas por las agencias reguladoras sanitarias se puede disminuir la proporción de pacientes que utilizan estos medicamentos, llegando en un corto a mediano plazo reducir potencialmente los eventos adversos asociados a estos fármacos (1) ☞

*Conflicto de intereses:* Ninguno.

## REFERENCIAS

1. Barry AR, Koshman SL, Pearson GJ. Adverse drug reactions: The importance of maintaining pharmacovigilance. *Can Pharm J (Ott)*. 2014;147(4): 233-8.
2. Wise L. Risks and benefits of (pharmaco) epidemiology. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(3): 95-102.
3. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems Rockville, United States of America. 2013. [Internet] cited 26/10/2015 Accessed: 01/12/2013. Available from: <https://goo.gl/Gv9mTm>.
4. Rackham DM, M CH, Stevens IG, Cardoza NM, Singh H. Evidence behind FDA alerts for drugs with adverse cardiovascular effects: implications for clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4): 358-72.
5. Alves C, Marques FB, Macedo AF. Drug-safety alerts issued by regulatory authorities: usefulness of meta-analysis in predicting risks earlier. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):745-56.
6. EMA. Questions and answers on the review of systemic medicines containing nimesulide, Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended London, United Kingdom. 2012. [Internet] cited 26/10/2015 Accessed 01/12/2013. Available from: <https://goo.gl/GEJ1Gv>.
7. EMA. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide, Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects London, United Kingdom. 2013. [Internet] .cited 26/10/2015 Accessed 26/10/2013. Available from: <https://goo.gl/i4TCqv>.
8. EMA. CMDh endorses recommendations to restrict the use of diace-rein-containing medicines, Restrictions intended to limit risks of severe diarrhoea and effects on the liver. London, United Kingdom.2014. [Internet]. cited 22/10/2015 Accessed 01/04/2014. Available from: <https://goo.gl/41zi8Y>.
9. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, RANELATO DE ESTRONCIO (OSSEOR®, PROTELOS®); RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Madrid, España. 2013 [Internet]. cited 22/10/2015. Available from: <https://goo.gl/JcRTso>.
10. Lexchin J. Drug withdrawals from the Canadian market for safety reasons, 1963-2004. *Cmaj*. 2005;172(6): 765-7.
11. Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Alzate-Carvajal V. Drugs prescribed by medical students: a suitable practice? *Public Health*. 2015;129(5): 579-81.
12. Machado-Alba JE, Alzate-Carvajal V, Echeverri-Catano L. Pharmacoepidemiological study of the use of non-steroid antiinflammatory drugs in high-risk cardiovascular patients. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4): 626-9.
13. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Moncada-Escobar JC. Active pharmacosurveillance of patients affiliated to the Colombian general social security/health system. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010;12(4): 580-8.
14. Soares S, Roque F, Teixeira Rodrigues A, Figueiras A, Herdeiro MT. Safety Alerts: An Observational Study in Portugal. *Clin Ther*. 2015;37(9): 2122-8.
15. Abramson EL, Malhotra S, Osorio SN, Edwards A, Cheriff A, Cole C, et al. A long-term follow-up evaluation of electronic health record prescribing safety. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(e1): e52-8.
16. Borg JJ, Tanti A, Kouvelas D, Lungu C, Pirozynski M, Serracino-Inglott A, et al. European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(4): 120-40.
17. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Machado-Duque ME. [Quality of conventional release verapamil prescription in patients with arterial hypertension]. *Rev Calid Asist*. 2015;30(2): 72-8.
18. Sahu RK, Yadav R, Prasad P, Roy A, Chandrakar S. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus*. 2014;3: 695.
19. Portilla A, Torres D, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. [Intervention in the prescribing of the combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin-ii receptor blocker]. *Aten Primaria*. 2015.