

Farmacovigilancia activa en pacientes afiliados al sistema general de seguridad social en salud

Active pharmacosurveillance of patients affiliated to the Colombian general social security/health system

Jorge E. Machado-Alba¹, Claudia Giraldo-Giraldo¹ y Juan C. Moncada-Escobar²

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia. Departamento de Farmacoepidemiología. Audifarma S.A., Pereira, Colombia. machado@utp.edu.co

² Departamento de Farmacoepidemiología. Audifarma S.A., Pereira, Colombia.

Recibido 24 Noviembre 2009/Enviado para Modificación 29 Agosto 2009/Aceptado 12 Octubre 2010

RESUMEN

Objetivos Determinar los posibles resultados negativos asociados a la medicación mediante la metodología de búsqueda activa de posibles interacciones medicamentosas en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Métodos A partir de las bases de datos de dispensación de medicamentos de Audifarma S.A a unos 4 millones de usuarios del país, se hizo una revisión sistemática de estadísticas de una serie de medicamentos identificados por presentar interacciones de riesgo, dosis diferentes a las recomendadas o dispensación irregular. Los casos son socializados con las EPS responsables.

Resultados Se encontró un caso de nefrotoxicidad por ácido zoledrónico; el 37,0 % de los usuarios de clopidogrel recibían concomitantemente omeprazol, que reduce la efectividad del primero; el 29,9 % de los pacientes que toman losartan están recibiendo dosis superiores a las recomendadas para su indicación; el 2,0 % de los pacientes que toman metoprolol o verapamilo, los recibe simultáneamente, con riesgo de generar bradicardia sinusal, bloqueos auriculoventriculares o disfunción sistólica. Todos los casos fueron notificados a los responsables en la EPS que atienden estos pacientes.

Discusión La farmacovigilancia activa permite optimizar recursos, prevenir eventos adversos que puedan potencialmente causar morbilidad importante o incluso letalidad o determinar problemas que podrían ser responsables del fracaso terapéutico. Este tipo de estrategia se anticipa a la aparición de posibles riesgos para el paciente por lo que se recomienda considerarla para reforzar los programas de vigilancia de uso de medicamentos en el país.

Palabras Clave: Toxicidad de medicamentos, farmacoepidemiología, servicios de salud (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objectives Determining negative results associated with medication through an active search of possible drug interactions in databases for patients affiliated to the Colombian general social security/health system.

Methods Statistics related to Audifarma S.A. dispensation drug databases for about 4 million Colombian users were systematically reviewed for identifying drugs having known interactions involving risk, doses different from recommended ones or irregular dispensation. The pertinent health-care providing services were made aware of the above.

Results There was one case of nephrotoxicity being caused by zoledronic acid. 37 % of clopidogrel users concomitantly received omeprazole which reduces the former's effectiveness. 29.9 % of patients who were taking losartan were receiving doses higher than the recommended ones. 2.0 % of patients who were taking metoprolol or verapamil were simultaneously receiving them, at the risk of generating first-degree heart block, bradycardia, or systolic dysfunction. All these cases were notified to the pertinent health-care services.

Conclusions Active pharmacosurveillance leads to resources being optimised, adverse events which can potentially cause morbidity or lethality being prevented or even determining problems which could be responsible for therapeutic failure. This type of strategy anticipates the appearance of possible risks for patients, meaning that drug use monitoring programmes in Colombia should be reinforced.

Key Words: Drug toxicity, pharmacoepidemiology, health service (*source: MeSH, NLM*).

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son eventos que pueden afectar gravemente la salud de las personas que consumen fármacos con fines terapéuticos, diagnósticos o profilácticos. Diversos estudios han puesto de manifiesto que hasta un 41 % de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de reacción adversa. Las tasas de mortalidad por RAM pueden ir desde 0,1 hasta el 3,0 % (1-8). Se calcula que entre el 59,0 y 81,0 % de las reacciones adversas a medicamentos son prevenibles o completamente evitables (3-5,9-16). Entre el 0,3 % y el 23,0 % de las RAM pueden terminar en hospitalización (9,13).

La farmacovigilancia ha contribuido a que se desarrollen medidas reguladoras relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos nuevos y además se vigile la aparición de posibles efectos indeseables después de que han salido al mercado. De tal forma que se han podido identificar reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos que no fueron visibles durante las fases de investigación clínica previas. La literatura muestra ejemplos como el de la talidomida en 1961 y los cerca de 4 000 casos de focomelia asociados a su uso, el aumento de riesgo de muerte de origen cardiovascular y el consumo de antiinflamatorios COX-2 selectivos o de terapia hormonal sustitutiva (17) y recientemente el retiro del mercado de efalizumab por su asociación con eventos neurológicos adversos (18).

Tradicionalmente se ha hecho farmacovigilancia mediante notificaciones espontáneas de casos individuales de sospechas de RAM, estudios post autorización de fármacos, publicaciones en la literatura médica, pero mediante estrategias como la búsqueda en bases de datos sistematizadas de eventos sugestivos es una herramienta nueva, que conforma lo que podría llamarse farmacovigilancia activa, que tiene los mismos objetivos fundamentales de identificar los efectos indeseados no descritos o desconocidos, generar alertas y proponer medidas de salud pública para reducir su incidencia e informar a prescriptores, otros profesionales de la salud y las autoridades sanitarias para que se tomen medidas correctivas (19).

Cualquier intervención que se haga para reducir el riesgo de la aparición de problemas relacionados con los medicamentos puede ayudar a garantizar que el empleo de los fármacos se haga de manera más segura, con mayor confianza por parte del prescriptor, que se reduzcan costos de atención a consecuencia de las RAM presentadas y se reduzca la morbilidad y mortalidad asociada con el empleo de los fármacos. Se pretende determinar los posibles resultados negativos asociados a la medicación mediante la metodología de búsqueda activa de posibles interacciones medicamentosas en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

METODOLOGÍA

Audifarma S.A es un operador logístico que se encarga de la dispensación institucional de medicamentos e insumos a diferentes clientes que prestan servicios de salud en Colombia. Actualmente dispensa aproximadamente un millón de fórmulas al mes a aproximadamente 4 millones de usuarios en diferentes regiones del país. Toda la información sobre la dispensación de medicamentos es almacenada sobre una plataforma LINUX en una base de datos POSTGRESQL y utilizando el aplicativo DELPHI para Windows se obtiene una serie de estadísticas por cliente institucional (por ejemplo Empresas Promotoras de Salud-EPS o Instituciones Prestadoras de Servicios-IPS) por ciudad, por usuario y por medicamento.

Una serie de profesionales que hacen parte del departamento de farmacoepidemiología de dicha empresa, que incluye médicos, enfermeros, epidemiólogos, químico farmacéutico, farmacólogos y farmacoepidemiólogos se encargan de revisar a diario las estadísticas generadas en búsqueda de medicamentos que podrían relacionarse en casos específicos con resultados

negativos asociados al empleo de la medicación (RNM) que 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 todos los fármacos de ese paciente empleando la herramienta Business Object sobre una plataforma en Oracle a lo largo del último año y visualizando las fórmulas que previamente han sido puestas en un formato digital. Adicionalmente se revisan de manera periódica las alertas emitidas por las agencias reguladoras como Food and Drugs Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) además de revisiones sistemáticas y meta-análisis que den información nueva sobre los medicamentos en uso (18,21).

Las búsquedas están enfocadas en encontrar interacciones de riesgo clínico para el paciente porque se potencien o antagonicen los efectos, medicamentos que se estén empleando a dosis superiores a las recomendadas internacionalmente, fármacos que estén incluidos en nuevas alertas por las agencias reguladoras. Se estableció la búsqueda de usuarios de algunos medicamentos identificados por la frecuencia de uso y se incluyeron: ácido zoledrónico, clopidogrel, omeprazol, losartan, metoprolol y verapamilo. El caso identificado es documentado y socializado con los responsables de la prestación del servicio para que la información llegue directamente al médico prescriptor y todos ellos puedan tomar decisiones frente al posible problema identificado.

Habitualmente, los prestadores de los servicios de salud hacen la revisión de cada caso con su equipo de trabajo, consideran la pertinencia del reporte y toman decisiones que pueden implicar la modificación de la prescripción, incrementar las medidas de control como paraclínicos que apoyen en la valoración del riesgo a que está sujeto el paciente, incorporación en un programa de seguimiento farmacoterapéutico, intervención para que la familia se involucre en el tratamiento del paciente. Finalmente realimentan al equipo de farmacovigilancia con las medidas tomadas.

Se hará una documentación de los hallazgos realizados en el periodo de búsqueda comprendido entre el 1 de mayo al 31 de agosto de 2009 mostrando un reporte de algunos de los casos más representativos encontrados. El trabajo cuenta con el aval de las instituciones prestadoras de servicios y del departamento de farmacoepidemiología de la empresa dispensadora de los medicamentos. El trabajo 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

Se presentan los resultados para cada uno de los fármacos identificados y buscados sistemáticamente.

Ácido zoledrónico

La FDA lanzó una alerta en 2009 sobre el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes que estuviesen recibiendo ácido zoledrónico. Se hizo una búsqueda de los usuarios que hubiesen recibido este principio activo, encontrándose un total de 200 pacientes a lo largo de este año, de ellos se identificaron como casos de mayor riesgo aquellos que estuviesen en tratamiento por más de 10 meses ($n=21$ pacientes, 10,5 %). Se reportaron los casos individualmente por cliente (5 EPS diferentes) y se recibió respuesta de uno de ellos, donde encontraron que un usuario por su patología de base, estaba en programa de hemodiálisis y por lo tanto ubicarían al paciente y al prescriptor para la toma de decisiones (18).

Asociación clopidogrel-omeprazol

Información reciente sugiere que el efecto antiagregante del clopidogrel puede verse reducido por el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones, asociado a la inhibición que estos últimos pueden hacer sobre el metabolismo de clopidogrel, un profármaco que se activa a través de la isoenzima CYP2C19. En estudios retrospectivos se ha descrito incluso un aumento de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados con ambos fármacos, lo que sugiere prudencia frente a su empleo de manera simultánea. Por tal motivo se hizo una búsqueda para los clientes de la ciudad de Bogotá, encontrándose en 5 EPS un total de 6 812 pacientes que han recibido clopidogrel durante el presente año, y un total de 2 538 de esos mismos usuarios han recibido concomitantemente omeprazol para una prevalencia promedio de esta interacción del 37,3 % (rango: 34,0 a 41,0 %). Los casos fueron reportados individualmente por cliente quienes informaron que revisarán el tema con sus médicos para tomar las decisiones correspondientes y hallar alternativas al manejo de sus pacientes (21).

Dosis usuales de losartan

El Acuerdo 336 del año 2006 incluyó al losartan en el manual de medicamentos de uso ambulatorio del Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de

Seguridad Social en Salud (22). A partir del año 2007 ha ido creciendo su consumo hasta el punto que se empezó a observar un uso a dosis mayores a las recomendadas para el tratamiento de la hipertensión arterial (DDD: 50 mg/día y dosis máxima 100 mg/día) (23). Salvo en algunas condiciones especiales como nefritis por IgA, difícilmente se encuentran documentadas dosis superiores (24,25). En una población objeto de 1 210 764 afiliados a cuatro EPS en 17 ciudades del país se encontró un total de 3 952 pacientes (0,3 % de los afiliados) que vienen tomando regularmente losartan en los últimos 8 meses, con una dosis promedio de 172 mg/día (mediana: 200 mg/día, moda: 200 mg/día) y un rango entre 50 y 300 mg/día. Además se hallaron 1 184 casos (29,9 % de los pacientes con losartan) donde la dosis excede los 100 mg diarios (Figura 2). Todos los pacientes fueron reportados a las EPS e IPS encargadas de su atención y algunos de estos respondieron que se trata de pacientes de insuficiencia renal y trasplante renal que requerían dosis más altas a las usuales.

Asociación metoprolol-verapamilo

El metoprolol es un bloqueante adrenérgico β_1 selectivo que tiene entre sus propiedades reducir la frecuencia cardíaca, la conducción de los impulsos eléctricos en el nódulo aurículo-ventricular y la fuerza de contracción ventricular. El verapamilo siendo un antagonista de los canales de calcio no vasoselectivo, tiene similares propiedades sobre el corazón. Se ha documentado que el empleo de ambos medicamentos incrementa el riesgo de bradicardia sinusal, bloqueos AV e incluso puede precipitar disfunción sistólica (23). En una búsqueda activa de pacientes que recibieran tal asociación en la misma base de datos con 1 216 764 afiliados a cuatro EPS en 18 ciudades, incluyendo un grupo de 6000 pacientes en programa de diálisis, se encontraron 26 468 usuarios (2,1 % de los afiliados) que tomaban metoprolol de 50 y 100 mg y 12 944 (1,0 % de los afiliados) que tomaban verapamilo de 80 y 120 mg; de estos, un total de 787 pacientes (2,0 % de los usuarios de estos dos fármacos) se encontró que recibían los dos medicamentos de manera simultánea. Considerando el riesgo potencial que puede traer tal asociación, se notificaron todos los casos a los prestadores de los servicios de salud. Los responsables de la atención sanitaria informaron que revisarán los casos individualmente; el prestador de servicios renales informó que luego del análisis cuidadoso con su equipo de trabajo científico, consideró que para sus 17 pacientes, la asociación se deberá seguir empleando porque ha sido útil pese a su relación riesgo/beneficio.

DISCUSIÓN

Reportes y casos como los descritos son hallazgos frecuentes de las búsquedas activas que reflejan parte de la realidad de la prescripción de medicamentos que

viene presentándose en el país. Lo anterior puede estar asociado a dificultades en la formación universitaria, falta de programas de educación médica continuada, falta de interés y tiempo para acceder a las alertas y reportes de nuevas condiciones de uso de los medicamentos.

El hallazgo de los ejemplos anteriores, la notificación y la obtención de respuestas satisfactorias incluyendo modificaciones en la terapia que pueden conseguir la disminución de la probabilidad de que se presenten resultados negativos asociados a la medicación justifican la búsqueda activa de los diferentes casos.

Más allá de la prestación de servicios de dispensación, los operadores logísticos deben velar por el buen uso del recurso farmacéutico, incluyendo tanto el almacenamiento, provisión, entrega completa y oportuna teniendo en cuenta a quién se le entrega, cómo se hace la dispensación, qué instrucciones recibe el paciente para su consumo, almacenamiento y posibles RAM que puedan presentarse, como a quien lo prescribe para que estén actualizados sobre las condiciones de uso, modificaciones o nuevas alertas sobre el empleo de los medicamentos emitidas por los entes reguladores.

Consciente de esa necesidad el departamento de farmacoepidemiología de Audifarma S.A incorporó en su plan de trabajo la implementación de estrategias para buscar de manera activa problemas asociados con el uso de medicamentos y notificar los hallazgos a sus clientes para alertarles sobre los riesgos que se puedan estar presentando con el fin de brindar herramientas para la toma de decisiones que reduzcan la probabilidad de eventos adversos a los medicamentos.

Las respuestas obtenidas, si bien aún insuficientes, muestran algunos de los resultados que son obtenibles tras la búsqueda activa de probables resultados negativos de la medicación a través de bases de datos del uso de medicamentos. Estrategias de este tipo permiten optimizar recursos, facilitando el hallazgo de pacientes que tienen riesgo de presentar eventos adversos a los medicamentos, que no fueron percibidos o detectados por el prescriptor y que pueden potencialmente causar morbilidad importante o incluso letalidad, como podría ser el caso del uso concomitante de metoprolol y verapamilo o generar sobrecostos al sistema (16,23).

En este sentido el prestador de servicios farmacéuticos debe estar en continua actualización sobre todos los fármacos para de manera oportuna

notificar a sus clientes sobre nuevas condiciones de uso, debe conjuntamente con los prestadores de servicios de atención médica garantizar el seguimiento de casos hasta que se determine la mejor conducta a seguir en cada paciente, debe brindar recomendaciones al usuario sobre el uso adecuado del medicamento, debe hacer búsqueda activa de interacciones medicamentosas que pongan en riesgo la efectividad de la terapia o aumenten la probabilidad de generar toxicidad en el paciente y debe realizar búsqueda 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).

Por otro lado las entidades prestadoras del servicio de salud tienen la obligación de revisar los casos que consideren pertinentes y en lo posible adoptar las recomendaciones realizadas, con el fin de garantizar la seguridad en el uso del medicamento.

Este tipo de estrategias, si bien no resuelven todos los problemas de seguridad del medicamento, sí aportan en el orden de anticiparse a la aparición de posibles riesgos para el paciente o grupos de pacientes, por lo que se recomienda considerar esta herramienta para reforzar los programas de farmacovigilancia en las instituciones que cuenten con bases de datos sistematizadas sobre la dispensación de fármacos ♦

REFERENCIAS

1. Guemes M, Sanz E, Garcia M. Adverse reactions and other drug-related problems in an emergency service department. *Rev Esp Salud Pública*. 1999; 73:511-8.
2. Laporte JR, 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, Göttinger 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, Garjo 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 [Internet]. Drug Safety Newsletter. 2009;2:19. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM168579.pdf> Consultado: Julio 2009.
19. Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. Atención Farmacéutica conceptos, proceso y casos prácticos. Madrid: Ergon. 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. Ministerio de Salud de Colombia. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud [Internet]. Acuerdo 336 de 2006. Diario Oficial. Disponible en: <http://74.125.113.132/search?q=cache:zEa3nKrcr5wJ:www.med-informatica.com/OBSERVAMED/Acuerdo336CNSSSago2006.doc+acuerdo+336+CNSSS&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=co3> Consultado: 31 mayo de 2009.
23. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. *Drug information Handbook.* 17 Edition; 2009. p 958-9.
24. Woo KT, Chan CM, Tan HK, Choong HL, Foo M, Vathsala A, et al. Beneficial effects of high-dose losartan in IgA nephritis. *Clin Nephrol.* 2009; 71:617-24.
25. Abe M, Okada K, Maruyama T, Matsumoto K. Renoprotect and blood pressure lowering effect of low-dose hydrochlorothiazide added to intensive renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47:525-32.