

EL ENFOQUE DE RIESGO EN FARMACOVIGILANCIA

Editorial

El enfoque de riesgo permite identificar y caracterizar grupos de la población con diferentes riesgos, así como establecer el peso de un mismo riesgo sobre distintas poblaciones, de manera que se optimicen los esfuerzos de vigilancia.

El enfoque de riesgo se basa en tres pilares: la vigilancia de los eventos de salud de interés, la vigilancia de los factores de riesgo asociados a los mismos y la intervención de estos factores para el beneficio de la salud de la población.

Ahora bien, dado que un sistema de farmacovigilancia es una herramienta para conocer el perfil de seguridad y uso de los medicamentos, su impacto en la sociedad y a partir de ello, la promoción de su uso adecuado; la función del sistema es generar información que se retroalimente a los usuarios, a los prescriptores y personal de salud en general.

Dicha información, a su vez será útil para la generación de políticas y medidas sanitarias que permitan mejorar el perfil de seguridad de los medicamentos y de sus patrones de uso, así como contribuir a cerrar la brecha en su disponibilidad y acceso.

La amplitud y alcance de la vigilancia de los problemas con los medicamentos y siendo los recursos limitados, hace necesarios métodos como el enfoque de riesgo y permite desarrollar de forma integral el sistema de farmacovigilancia, reconociendo la dualidad del medicamento como factor protector de la salud y como factor de riesgo para la misma.

Aplicar el enfoque de riesgo en el sistema de farmacovigilancia implica:

- Identificar los grupos poblacionales y de medicamentos de mayor riesgo sobre los cuales se intensificarán los esfuerzos.
- Vigilar, cuantificar y caracterizar tanto desenlaces o eventos finales (RAM y fallo terapéutico), como otros eventos intermedios (problemas de acceso y disponibilidad).
- Vigilar factores que se asocian a los eventos adversos como elemento fundamental del sistema (tanto protectores, como de riesgo).

- Articular el sistema con intervenciones sobre los factores causales (entre otros el uso inadecuado y la autoprescripción) para modificar la aparición de los eventos finales.

El sistema también debe generar información que permita la construcción de indicadores en los que se incorpore la cantidad y la pertinencia de la prescripción, dispensación y consumo de medicamentos, así como de los factores determinantes del uso y los efectos del uso de los medicamentos, que resalta la estrecha relación de la farmacovigilancia con los EUM.

Considerando estos elementos, es evidente la necesidad de asociar estudios de utilización de medicamentos (EUM) al sistema de farmacovigilancia.

Adicionalmente, existen diferentes estrategias que pueden desarrollarse de forma simultánea para implementar un sistema de Farmacovigilancia, entre ellas, el reporte voluntario, la vigilancia activa de problemas específicos, la realización de estudios analíticos o descriptivos, dentro de los cuales se incluyen los EUM.

Así, la Farmacovigilancia hace parte de un proyecto de Farmacoepidemiología integral. Como se trata de información para la acción, el sistema debe articular un componente de intervención (gestión del riesgo), intervención que debe realizarse tanto en el ámbito individual como en el colectivo. Las intervenciones pueden considerar aspectos regulatorios, gerenciales y educativos, haciendo especial énfasis en estos últimos, dirigidos a la población, prescriptores, dispensadores y personal de salud en general.

Haciendo referencia al enfoque de riesgo, este número del boletín presenta un análisis de 2 casos de reacción adversa a la administración de Vancomicina que condujo a una gestión para mejorar su uso en la entidad, un programa de farmacovigilancia que integrado con una extensa base de datos permite desarrollar EUM e identificar problemas de uso de medicamentos en una población específica (hipertensos, afiliados a una EPS a quienes se les dispensa medicamentos) y una referencia a la evaluación de hábitos de consumo en 5 ciudades de Colombia adelantada por el Ministerio de la Protección Social, el cual se encuentra en proceso de publicación.

CONTACTENOS

Grupo de Farmacovigilancia INVIMA / UN
Teléfono: 294 8700 Ext.: 3917
invimafv@invima.gov.co
www.invima.gov.co

Indicé

REPORTE AL DÍA

Pág. 2

APORTES DE LA RED

Pág. 4

ALERTAS

Pág. 9

REPORTE AL DÍA

Análisis consolidado de reportes a julio 2005

A la fecha se han ingresado 2.345 reportes de Eventos Adversos a la base de datos del INVIMA. (Gráfico 1.)

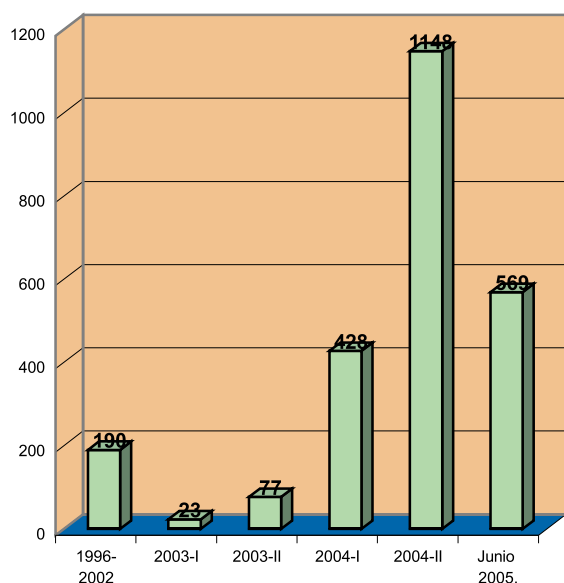


Gráfico 1. Evolución del reporte 1996- Julio

Aunque existe un ligero incremento de la fuente de reporte de los miembros de la red respecto a periodos anteriores; la industria farmacéutica continúa siendo la fuente de reporte más importante. (Gráfico 2).

La revisión de la fuente primaria del reporte establece una presencia creciente de los médicos y farmacéuticos. (Gráfico 3)

Se destaca que los tres mayores reportantes hacen parte de la red institucional: Clínica Country (232 reportes), Susalud (172) y Farmasanitas (161). Llama la atención la baja participación de la red pública de prestadores y de las entidades territoriales. (Gráfico 4.)

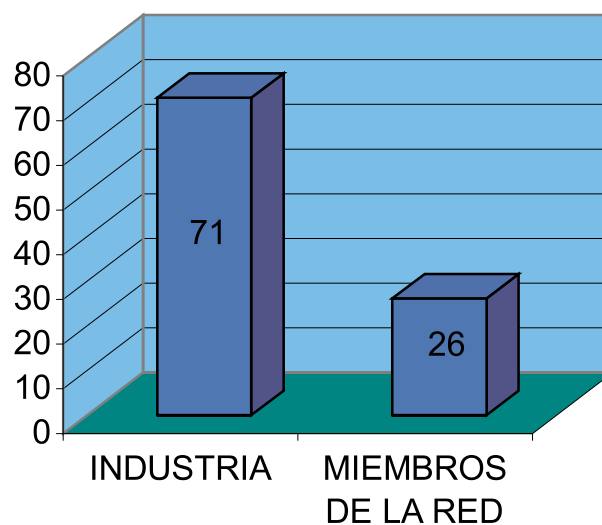


Gráfico 2. Fuente del reporte

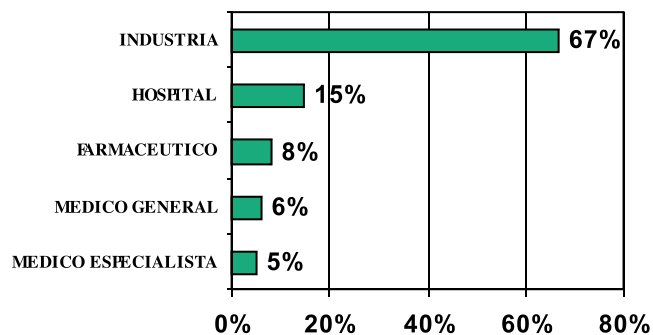


Gráfico 3. Fuente de reporte primaria

Instituciones Reportantes.

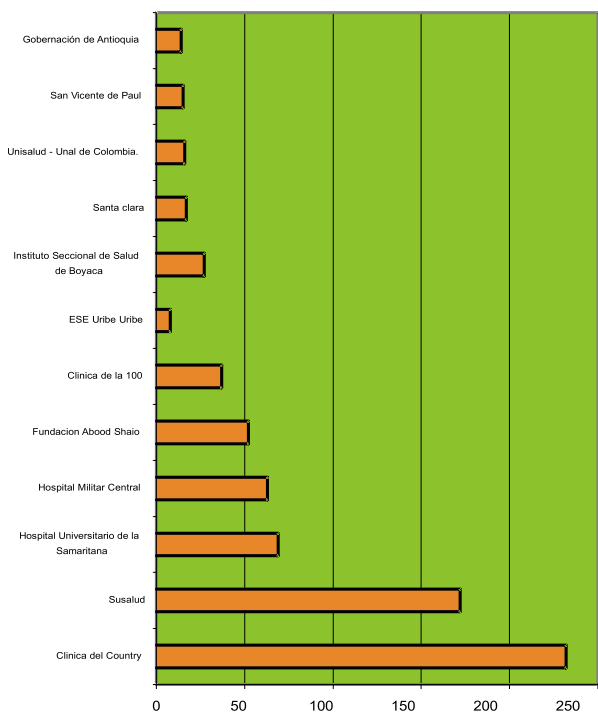
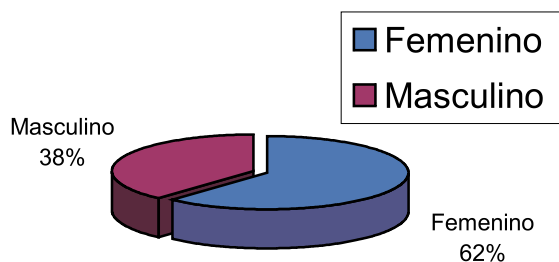


Gráfico 4. Instituciones reportante

La distribución por género, sigue un comportamiento histórico estable, con una participación mayor del género femenino. (Gráfica 5).



Gráfica 5. Distribución por género

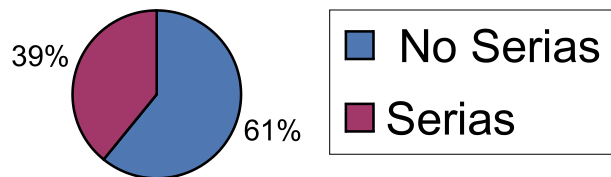


Gráfico 6. Distribución por severidad

Las Reacciones Adversas Serias alcanzan el 39%. (Gráfico 6)

La distribución por grupo terapéutico de los medicamentos reportados mantiene un comportamiento similar al del primer semestre de este año. (Gráfica 7)

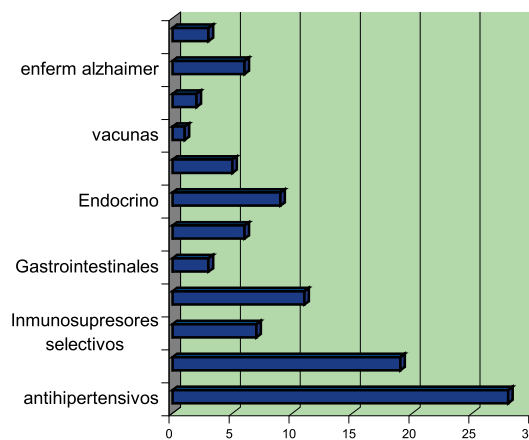


Gráfico 7. Distribución por grupo terapéutico

Notifique toda sospecha a reacciones adversas a medicamentos.

El nuevo formato de sospecha de RAM, facilitará su labor de notificación, consúltelo en www.invima.gov.co.

APORTE DE LA RED

Estudios de Utilización de Medicamentos

Con un enfoque de gestión de riesgo, el grupo de Investigación de Audifarma S.A. ha realizado dos estudios de utilización de medicamentos publicados en la revista Biomédica¹², ambos relacionados orientados a población hipertensa y a la utilización de medicamentos antihipertensivos.

El primer estudio realizado y publicado: Patrones de uso de antihipertensivos en 11947 pacientes colombianos.

Con el propósito de mejorar la información sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, nuestro grupo realizó un estudio en 11.947 hipertensos colombianos de ambos sexos edad: $55,8 \pm 13,8$ años; 67,7% mujeres) (15). En dicho estudio encontramos que: 1) el 46,8% de los pacientes estaba siendo tratado con combinaciones de antihipertensivos, y el 64,7% recibía otro tipo de medicación no antihipertensiva; 2) los grupos de antihipertensivos prescritos con mayor frecuencia fueron, en su orden: inhibidores de la ECA, diuréticos, calcioantagonistas y betabloqueadores; 3) las combinaciones de mayor uso fueron hidroclorotiazida/verapamilo, hidroclorotiazida/captopril, hidroclorotiazida/enalapril y enalapril/verapamilo; 4) la comedición de mayor empleo era el ácido acetilsalicílico (ASA) como antiplaquetario, AINE, antilipémicos, antidiabéticos y antiulcerosos.

Probablemente haya subempleo de algunos agentes (iECA, ASA) y sobreutilización de otros (antiulcerosos).

Se hallaron 410 casos (3,43%) de asociaciones farmacológicas potencialmente peligrosas. Existen significativas diferencias en las formulaciones de los médicos en las seis ciudades estudiadas, pero predominan los patrones de prescripción racionales.

Se plantea la necesidad de diseñar estrategias educativas para corregir algunos hábitos de formulación y explorar los resultados clínicos de las prescripciones estudiadas. Al explorar

combinaciones de medicaciones con potenciales interacciones peligrosas, se destacan como de mayor prevalencia clínica por su frecuencia de presentación o alto riesgo. – Betabloqueador + verapamilo (204 casos). – Betabloqueador o verapamilo + digoxina (79 casos).

El segundo estudio, Efectividad del tratamiento antihipertensivo en una muestra de pacientes colombianos.

Pese a ser una enfermedad fácil de diagnosticar y que cuenta con un buen arsenal de fármacos seguros y eficaces para su tratamiento, las tasas de control de las cifras de presión arterial son relativamente bajas en el mundo entero (1,2,6,9-12). Los factores asociados con el fracaso en lograr el objetivo terapéutico están relacionados con las características del servicio médico, con los profesionales de la salud, con el medicamento y con el paciente. El grado de adherencia de los pacientes a las recomendaciones médicas es relativamente bajo, aunque también el médico puede ser responsable si no ajusta la medicación a pesar de unas cifras de presión arterial que repetidamente muestran control insatisfactorio (13).

Materiales y métodos. Este estudio de corte transversal se realizó en una población de 9.652 pacientes hipertensos, mayores de 15 años, de ambos sexos, afiliados al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), atendidos en el programa de hipertensión arterial durante un período no menor de 12 meses, en seis ciudades colombianas: Bogotá, Medellín, Barranquilla, Manizales, Ibagué y Pereira. En este estudio se evaluó la efectividad, la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento en una muestra aleatoria de 458.

Resultados. De acuerdo con los registros de la base de datos de Audifarma, las características demográficas de edad ($57,6 \pm 13$ años), distribución por sexos (mujeres: 67,5%; hombres: 32,5%), estado civil (solos: 28%; acompañados: 72%), escolaridad (analfabetas/ primaria: 61%; secundaria/superior: 39%) y filiación (beneficiarios: 68%; cotizantes: 32%) de los pacientes estudiados, corresponden con las halladas en la población de hipertensos de la cual proviene la muestra, lo que no sólo brinda confianza sobre su representatividad, sino que describe una población con predominio de personas de sexo femenino, por encima de los 50 años de edad (70%), de baja escolaridad, beneficiarios y con 78,4% de ellos con uno o más

de los siguientes factores de riesgo cardiovascular, además de la hipertensión: tabaquismo, dislipidemia, diabetes, obesidad, sedentarismo, hombre mayor de 55 o mujer mayor de 65 años, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura.

De acuerdo con la clasificación actual de la hipertensión arterial (1), el 45,2% (n=207) de los pacientes del estudio están controlados y el 54,8% (n=251) continúa hipertenso. En el análisis bivariado permitió comparar el subgrupo de pacientes cuya presión arterial está controlada, con el subgrupo de pacientes con hipertensión no controlada. Encontramos que existe asociación significativa entre la tasa de control de la presión arterial y variables como edad, calidad de beneficiario o cotizante, tratamiento con monoterapia o combinación de antihipertensivos, dosis diaria definida (la dosis promedio por día de un fármaco usado en su principal indicación) total de antihipertensivos empleados y la ciudad donde era atendido el paciente. No existe relación estadística entre el control o no de la hipertensión arterial y variables como el sexo, el estado civil, la escolaridad y la morbilidad asociada.

Según el modelo estadístico empleado, las personas entre 45 y 59 años (adulto maduro) tienen menor probabilidad de estar hipertenso (OR: 0,63; IC 95%: 0,4- 0,96) que las personas con 60 años o más; quienes reciben combinaciones de antihipertensivos tienen una probabilidad 1,6 veces mayor (IC 95%: 1,05-2,3) de estar hipertenso que quienes son tratados con un solo agente antihipertensivo. Así mismo, la probabilidad de encontrar hipertensión arterial no controlada en una persona tratada en Ibagué es 5,3 veces mayor; en Barranquilla, 4,2 veces mayor y en Manizales, 2,2 veces mayor, en comparación con Pereira; las tasas de control de la presión arterial en Bogotá y Medellín no difieren significativamente de Pereira.

Discusión. El bajo control de la hipertensión arterial es un problema universal. En diferentes series los porcentajes de pacientes tratados con cifras controladas de presión arterial oscilan entre 4,5% y 58% (1,2,6,9- 12). Los pacientes no logran un adecuado control de su hipertensión debido a la no adherencia y el empleo de dosis inadecuadas. La baja adherencia ha sido identificada como la principal causa de control insatisfactorio de la presión arterial, con el agravante de que el cumplimiento decae con el tiempo (22,23). Entre

los antihipertensivos empleados no hubo diferencias en cuanto al grado de control de la presión arterial.

No encontramos relación alguna entre pacientes controlados y no controlados con las tasas de adherencia a la medicación antihipertensiva, la incidencia de eventos adversos y la presencia de comorbilidad o comedicación. De acuerdo con los resultados de este estudio podemos definir los rasgos prevalentes de los pacientes con hipertensión no controlada como individuos adultos mayores (el 50% de los individuos no controlados) con hipertensión sistólica aislada (el 50,2% de los hipertenso no controlados). Este perfil se ajusta al descrito en el JNC 7 report (1) para el paciente de difícil control, lo cual se corrobora por nuestro hallazgo de que los pacientes no controlados reciben mayor número de antihipertensivos y mayores dosis de los mismos (DDD totales en controlados:

2,2±1,6 vs. DDD totales en no controlados: 2,6±1,9; p=0,008). Al encontrar algunas ciudades con bajo control de la hipertensión (Ibagué, Barranquilla, Manizales), se puede recomendar que se aumenten las dosis de antihipertensivos con base en objetivos terapéuticos claramente definidos, en particular en algunos subgrupos con muy bajo control, tales como los ancianos con hipertensión sistólica aislada, los diabéticos y los nefrópatas.

En ancianos con hipertensión sistólica aislada parece que el médico está siendo condescendiente, al emplear dosis subterapéuticas (25,26). Esta recomendación adquirirá mayor importancia en la medida en que se incrementa la expectativa de vida de la población, pues se estima que hasta el 90% de las personas tendrá hipertensión sistólica a los 80 años de edad (27).

Paralelo con el desarrollo de estrategias que promuevan estilos de vida saludables y programas de concientización de los pacientes hipertenso, deben ir las campañas encaminadas a que el equipo de salud, en especial, el médico prescriptor, trabaje con objetivos terapéuticos bien definidos. Por otra parte, es recomendable que las EPS apliquen programas de vigilancia de la efectividad del tratamiento. Téngase presente que el adecuado manejo farmacológico de la hipertensión arterial está entre las intervenciones terapéuticas más costoefectivas.

Referencias

1. National Institutes of Health. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
2. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17: 151-83.
3. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA et al. Primary prevention of hypertension. Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882-8.
4. Schroeder K, Montgomery A, Ebrahim S. Antihypertensive treatment and compliance. Pharmacological properties of antihypertensive drugs research need to be acknowledged. *BMJ* 2001;323: 1129-30.
5. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:286-92.
6. Neutel JM. Why lowering blood pressure is not enough: the hypertension syndrome and the clinical context of cardiovascular risk reduction. *Heart Dis* 2000;2: 370-4.
7. Ruzicka M, Leenen FH. Combination therapy as firstline treatment of arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2002;18:1317-27.
8. Williams B. Drug treatment of hypertension. Most patients will need a treatment cocktail -including a thiazide diuretic. *BMJ* 2003;326:61-2.
9. Stephenson J. Noncompliance may cause half of antihypertensive drug "failure". *JAMA* 1999;282:313-4.
10. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battagay E. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective casecontrol study. *BMJ* 2001; 323:142-6.
11. Aubert L, Bovet P, Gervasoni JP, Rwebogora A, Waeber B, Paccaud F. Knowledge, attitudes, and practices on hypertension in a country in epidemiological transition. *Hypertension* 1998;31:1136-45.
12. Ordóñez P, Silva LC, Rodríguez MP, Robles S. Prevalence estimates for hypertension in Latin America and the Caribbean: are they useful for surveillance? *Pan Am J Health* 2001;10:226-31.
13. Galán AM. Control de la presión arterial en la población hipertensa y en el subgrupo de hipertensos y diabéticos. *Aten Primaria* 2001;28:379-80.
14. Gascón Cánovas JJ, Saturno Hernández PJ, Llor Esteban B. Evaluación y mejora de la adhesión terapéutica en los pacientes hipertensos. *Aten Primaria* 2001;28:615-9.
15. Isaza C, Osorio F, Mesa G, Moncada J. Patrones de uso de antihipertensivos en 11.947 pacientes colombianos. *Biomédica* 2002;22:476-85.
16. Scheaffer RL, Mendenhall W, Ott L. Elementos de muestreo. Tercera edición. México, D.F.: Grupo Editorial Iberoamérica; 1987. p.99.
17. Ripollés OM, Martín RE, Díaz MA, Aranguren BB, Murcia SM, Toledano MA et al. Concordancia en la medición de presión arterial entre diferentes profesionales sanitarios. ¿Son fiables los esfigmomanómetros de mercurio? *Aten Primaria* 2001;27:234-43.
18. Lewis JE, Boyle E, Magharious L, Myers MG. Evaluation of a community-based automated blood pressure measuring device. *CMAD* 2002; 166: 1145-8.
19. Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J. acceptability and preferences for different methods of measuring blood pressure in primary care. *BMJ* 2002; 325:258-9.
20. Mengden T, Un S. Drug compliance decreases between clinic visits: the effect of "white coat" compliance on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertension* 2000;18(Suppl.4):S169.
21. Ministerio de Salud de Colombia. Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico. Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la investigación en Salud. Resolución No. 008430 de 1993.
22. Bovet P, Burnier M, Madeleine G, Waeber B, Paccaud F. Monitoring one-year compliance to antihypertensive medication in the Seychelles. *Bull WHO* 2002;80:33-9.
23. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Aten Primaria* 1997;20:180-4.
24. Bertholet N, Faurat B. Why objective monitoring of compliance is important in the management of hypertension. *J Clin Hypertension* 2000;2:258-62.
25. Sander GE. High blood pressure in the geriatric population: treatment considerations. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:223-32.
26. Weber MA. Outcomes of treating hypertension in the elderly: a short commentary on current issues. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:14-8.
27. Kotlikoff M, Hall I. Hypertension: beta testing. *J Clin Invest* 2003;112:654-6

La Farmacovigilancia en la Organización Sanitas Internacional.

Proceso de análisis de una reacción adversa a Vancomicina.

Low E. (1) GEEM*. Mina M. (10). Beltrán F (3). Díaz G. (2). Orozco M. (4). Guerrero F. (9) GEEM*. Niño M. (QF*). Guerrero S. (5). Umaña G. (6). Borda L. (7). Niño M. (QF+). Arboleda D. (8) GEEM*. Duarte MC. (9) GEEM*

Resumen

Objetivos: demostrar la utilidad de un Programa de Farmacovigilancia para el análisis individual de los reportes de reacciones adversas a medicamentos, ejemplificado con un caso de hipersensibilidad a la Vancomicina.

Métodos: se realizó un análisis del reporte de dos casos de reacción de hipersensibilidad asociados a la administración I.V. de vancomicina en salas de cirugía, utilizando el algoritmo español e iniciando el proceso de evaluación del evento según la literatura disponible con respecto a las características farmacocinéticas del medicamento y las reacciones de hipersensibilidad descritas.

Resultados: se encontró en primer lugar una relación probable de causalidad con la administración de vancomicina que generó una reacción denominada en la literatura como síndrome del hombre rojo, que fundamentalmente se relaciona con la liberación de histamina luego de la administración IV en infusión rápida, y en segundo lugar que el comportamiento farmacocinético de la vancomicina administrada bajo las condiciones señaladas en los reportes se asociaban a una mayor probabilidad de reacciones de hipersensibilidad y de nefro-ototoxicidad

PALABRAS CLAVE: FARMACOVIGILANCIA, VANCOMICINA, REACCION ADVERSA.

La Organización Sanitas Internacional pensando en ofrecer seguridad a sus afiliados con respecto a los medicamentos suministrados desarrollo un programa de Farmacovigilancia que inicio en Farmasanitas a partir de abril de 2002. Su acogida se ha reflejado en la tendencia creciente de reportes recibidos. En la actualidad nuestra Organización cuenta con un programa de carácter nacional, que ha analizado alrededor de 138 reportes de reacciones adversas y fallas terapéuticas relacionadas con medicamentos, dispositivos medicoquirúrgicos y medios de contraste de radiología.

El funcionamiento del programa esta centralizado en un Comité de Farmacovigilancia y Farmacoeconomía conformado por Químicos Farmacéuticos, Farmacólogo y Epidemiólogos estructurados en áreas de Farmacoepidemiología y Farmacoeconomía. Los reportes son analizados para evaluar su calidad y establecer una posible relación de causalidad, complementandola con revisiones bibliográficas, de historia clínica y, de ser necesario, con la consiguiente evaluación de la ficha técnica de los productos y de los soportes documentales aportados por los fabricantes. El proceso concluye ingresando esta información en una base de datos y generando una respuesta al profesional que emitió el reporte a quien se comentan las conclusiones del análisis y se agradece su colaboración. El objetivo principal de este proceso de retroalimentación es motivar a los profesionales de la Salud para aumentar el número y la calidad de los reportes, así como educar sobre las reacciones adversas encontradas y mejorar la calidad global del programa.

Para exponer el proceso y los alcances del programa ilustraremos su funcionamiento con el análisis de un caso aparentemente muy sencillo. Farmacovigilancia Método El 26 y el 28 de enero de 2004 el Comité de Farmacovigilancia recibió dos reportes relacionados con rash, prurito y eritema en los miembros superiores, tórax y cuero cabelludo asociados a la administración I.V. de vancomicina.

El análisis inicial del caso no aportaba nada nuevo, esta reacción ha sido descrita en la literatura y es de tipo pasajero, solo llamaba la atención la proximidad temporal de los dos eventos y los tiempos de infusión.

Los reportantes informaban que las reacciones se presentaron en salas de cirugía, con velocidades de infusión de 1 g en 1000 cc de SSN por 45 minutos y en el otro 1 g en 500 cc de SSN por 30 minutos.

El Comité considero una relación de causalidad de Probable según el algoritmo español e inicio el proceso de evaluación del evento revisando la literatura disponible. El clorhidrato de vancomicina aprobado por la FDA desde 1964 es un antibiótico glucopeptido tricíclico que inhibe la síntesis de RNA alterando la permeabilidad de la pared celular. Esta indicado para infecciones severas causados por estafilococos metilino resistente, pacientes alérgicos a la penicilina o resistencia a otras drogas antimicrobianas. Se presenta en ampollas de 10ml (500 mg y 1g) para uso IV. 9

Las características farmacocinéticas del medicamento señalan que se distribuye por la mayor parte de los tejidos corporales. Su volumen de distribución es aproximadamente de 0.62-0.8 L/kg. El 55% se une a proteínas plasmáticas y la vida media en pacientes con función renal normal es de 6-8 horas. En casos de anuria la vida media se prolonga a 7,5 días. 9 En pacientes con función renal normal con la infusión intravenosa de 1000 mg de vancomicina (15 mg/kg) en una hora, se obtienen unas concentraciones máximas de unos 60 µg/ml, que descienden a 20 µg/ml dos horas después de finalizada la infusión.

Concentraciones plasmáticas desde 60 a 100 µg/ml son asociadas con ototoxicidad. 8 Después de la administración intravenosa 70 a 90% de la dosis es excretada por filtración glomerular en un periodo de 24 hs. Los pacientes que reciben Vancomicina junto con fármacos oto- y nefrotóxicos y/o con disfunción renal, se les debe realizar monitorización de niveles plasmáticos e individualización posológica (dosis menores y más espaciadas) para ajustar la terapia. 9 La vancomicina se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad y reacciones anafilactoides 7 y cuenta con características altamente irritantes a tejidos por lo que debe ser administrada en infusión intermitente o infusión continua.

Se considera que la vancomicina puede generar una reacción de hipersensibilidad denominada como el síndrome del hombre rojo. La descripción clínica contenida en los reportes hace pensar en este síndrome. La sintomatología puede aparecer a los pocos minutos de iniciada la infusión o

presentarse al poco tiempo de terminada. Los síntomas descritos son cefalea y agitación, fiebre, escalofríos, taquicardia, prurito, parestesia alrededor de la boca, rash, enrojecimiento de la cara, cuello, parte superior del tronco o espalda¹.

En los casos más graves aparece una súbita y profunda hipotensión, dificultad respiratoria, dolor y espasmo de los músculos de la espalda y el tronco². En pacientes tratados con beta bloqueadores los efectos cardiovasculares no se desarrollan.

La reacción se considera que puede aparecer entre el 3,7% y el 47% de los pacientes expuestos a la vancomicina³, pero esta frecuencia puede reflejar además de la incidencia, los patrones de uso de la vancomicina en los diferentes centros. Fundamentalmente se relaciona con la liberación de histamina luego de la administración IV de 1 g en infusión rápida (menos de 1 hora), en especial si es la primera dosis administrada al paciente. La administración intermitente es recomendable infundirla previamente reconstituida entre 90 y 120 minutos, no excediendo los 10 mg/min en adultos⁷.

En ocasiones a pesar de las precauciones en la administración se puede presentar la liberación masiva de histamina. Se considera que la prevención del problema se logra disminuyendo las velocidades de infusión o la magnitud de la dosis. La administración previa de antihistamínicos⁶ (difenhidramina 1mg/kg) ha demostrado que puede prevenir los efectos asociados a la liberación de histamina.

Una vez presentado el problema la administración de 50 mg difenhidramina IV PO, aborta la mayoría de las reacciones.³ Resultados Luego de la revisión de las diluciones y técnicas de administración se pudo establecer que las velocidades de infusión se relacionaban directamente con la duración del acto quirúrgico, se iniciaba la infusión momentos antes del procedimiento y se ajustaba la velocidad al tiempo estimado por el cirujano.

Cuando se estudia el comportamiento farmacocinético de la vancomicina administrada bajo las condiciones señaladas en los reportes, se estableció que estas velocidades (33.3 mg/min y 22.2 mg/min) se asocian con una mayor liberación de histamina comparadas con la administración en 1 h o 2 horas (10 mg/min) ⁴ y ⁷, creando así las condiciones para el desarrollo del Síndrome del hombre rojo.

No debe olvidarse que la velocidad de infusión determina las concentraciones plasmáticas del medicamento, en el caso de la vancomicina, infusiones en tiempos de 1 hora o menos producen concentraciones superiores a los 50 mg/L, que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Además cuando se observa a un paciente desarrollar síntomas de este síndrome se debe pensar que sus parámetros cardiovasculares descienden al igual que la tensión de oxígeno. ⁵ La identificación del problema responsable de la aparición de las reacciones adversas le permitió al Comité de Farmacovigilancia ponerse en contacto con el Servicio Farmacéutico y los Departamentos de Cirugía, Enfermería y anestesiología para alertarlos sobre la situación. El Servicio Farmacéutico de la Clínica Reina Sofía elaboró un documento con las recomendaciones específicas sobre la forma correcta de reconstituir el producto y la velocidad de administración, documento validado por el Comité de infecciones de la Clínica y difundido al Departamento de Enfermería, quienes adoptaron las recomendaciones ajustando las velocidades de infusión independiente de la duración de la cirugía.

Conclusiones. Queda demostrada la utilidad del análisis individual de los reportes de reacciones adversas a medicamentos. Independientemente de lo frecuentes que puedan ser las reacciones reportadas, el proceso de evaluación de calidad de los reportes nos permite ponernos en contacto con la práctica clínica diaria, en donde los afanes del día no permiten que el equipo de salud tenga acceso a los detalles más refinados del manejo clínico de un medicamento. El análisis reposado del reporte, con las adecuadas fuentes de información y la participación de los expertos adecuados, nos permitió en esta ocasión corregir una situación potencialmente peligrosa, logrando al final, un ejercicio clínico más seguro, estandarizando el método para la administración de vancomicina durante el acto quirúrgico y su respectiva inclusión en los protocolos de manejo para este antibiótico en la Clínica Reina Sofía de Bogotá.

El hecho de contar con un Programa de Farmacovigilancia nos ha permitido detectar problemas relacionados con la utilización de los medicamentos como es este caso específico en el que una administración inadecuada desencadena un problema de seguridad del medicamento.

Finalmente, es necesario recomendar que para reducir el desarrollo de resistencia bacteriana y

mantener la efectividad de la vancomicina y de otros medicamentos antibacterianos, estos deben ser usados exclusivamente en tratamientos con fuerte sospecha de bacterias susceptibles por lo

que se hace necesario utilizar información local epidemiológica y cultivos que indiquen los patrones de infección hospitalaria. 9

Aporte de los autores:

Mina M. (10), Beltrán F. (3), Low E. (1), Guerrero F. (9), Orozco M. (4), Díaz G. (2), estructuraron la idea, redactaron y organizaron el manuscrito. Arboleda D (8). Revisó el documento. Guerrero S. (5). Umaña G. (6). Borda L. (7). Duarte MC. (9) participan en actividades de apoyo del Comité de Farmacovigilancia. (1. Farmacólogo Vicepresidencia de Salud Organización Sanitas Internacional); (2. QF Dirección Técnica Farmasanitas); (3. Químico Farmacéutico Clínica Reina Sofía); (4. QF Coordinador de Farmacovigilancia Farmasanitas); (5. QF Directora de Droguerías y Contratos Farmasanitas) (6. QF Director Operativo Farmasanitas Cali) (7. QF Coordinadora de Aseguramiento de Calidad) (8. MD Cirujano Epidemiólogo Gerencia Epidemiología OSI); (9. Médico Epidemiólogo OSI). GEEM Grupo de Estudio en Epidemiología y medicamentos (10. Jefe Servicios Farmacéuticos Clínica Reina Sofía.) Agradecimientos: A los Drs. Fernando Fonseca (Presidente de Clínicas Colsanitas), Álvaro Del Castillo (Presidente Farmasanitas) y Diego Arboleda (Gerente de Epidemiología) por el apoyo permanente al programa y el comité de Farmacovigilancia. A Evangelina Casallas y Denis Corzo secretarías de Farmasanitas y Vicepresidencia de Salud por la organización y programación de los comités de Farmacovigilancia. Conflicto de interés: Los autores son empleados actuales de la Organización Sanitas Internacional y Farmasanitas. Exceptuando Niño M. (+)

Referencias:

1. Clinical-Pharmacology. Vancomycin. 2003.BD 2. Micromedex. Vancomycin. 2004.BD 3. Soupramanien Sivagnanam, Dirk Deleu. Red man syndrome. Critical Care 2003;7:119-20. 4. Daniel P Healey JVS, Steven Fuller, Ronald E Polk. Vancomycin induced Histamine release and "Red Man Syndrome". AAntimicrob. Agents Chemother. 1990;34:550-4. 5. Massimo Bertolissi, Flavio Bassi, Roberta Cecotti, Carlo Capelli, Francesco Giordano. Pruritus: a useful sign for predicting the haemodynamic changes that occur following administration of vancomycin. Critical Care 2002;6: 239. 6. Renz Cheryl L, Thurn John D, Finn Henry A, Lynch James P, Moss Jonathan. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion.[Article]Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. Crit Care Med 1999;27:1732-7. 7. PR Vademécum, 4ª edición, 2005;1094-1095 8. Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of Therapeutics, ninth edition 1996;1144-1146 9. Vancomycin Hydrochloride . Mosby's Drug Consult. (002420)2005 CCrit Care Med 1999;27:1732-7. 7. PR Vademécum, 4ª edición, 2005;1094-1095 8. Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of Therapeutics, ninth edition 1996;1144-1146 9. Vancomycin Hydrochloride . Mosby's Drug Consult. (002420)2005.

ALERTAS

Sildenafil

En el último bimestre, se recibieron dos quejas de pacientes, de manera aislada, quienes manifestaban alteraciones visuales tipo ceguera y/o visión borrosa, y quienes relacionan su aparición con el uso concomitante del principio activo Sildenafil (Viagra®) Las quejas hacen referencia con la noticia emitida recientemente por el gobierno norteamericano, que ordenó al fabricante del producto Viagra®, advertir al público, que existen reportes postcomercialización de pérdida súbita de la visión en algunos pacientes.

La FDA emitió una alerta el día 08 de Julio de 2005, en donde hace la claridad de que hasta el momento no se ha determinado la causalidad directa del producto con las alteraciones visuales reportadas correspondientes a isquemia del nervio óptico, NAION (non arteritic ischemic optic neuropathy).

La FDA documentó 43 casos de pérdida súbita de la visión entre los consumidores de productos

contra la disfunción eréctil: 38 con Viagra®, 04 con Cialis® y 01 con Levitra®. Esos casos incluyen distintos niveles de pérdida de la visión, incluyendo la ceguera permanente.

La FDA recomendó a los usuarios dejar de consumir el producto, acudir al médico si experimentan pérdida repentina de visión en uno o ambos ojos, o si padecen algún problema grave de visión.

En nuestra base de datos Nacional de sospecha de RAMs, se encuentran 37 reportes con reacciones adversas al producto Sildenafil, entre ellas 5 relacionadas con algún tipo de alteración visual, no incluida ceguera.

Se informa adicionalmente que las contraindicaciones del producto son:

Esta contraindicado en pacientes con predisposición a retinopatía pigmentos y la administración concomitante con nitratos. Así mismo, se recomienda administrar con cautela a pacientes con trastornos de coagulación, úlceras pépticas activas o enfermedad ocular hereditaria.

Aunque existen reportes de neuropatía isquemia ocular con el uso del Sildenafil producidos en pacientes mayores y con algún factor de riesgo para arteriosclerosis, la información para

establecer la causalidad es aún insuficiente. De otro lado, a pesar de la advertencia del fabricante sobre la contraindicación y la aparición de alteraciones visuales, aún no es posible establecer una incidencia de la reacción adversa.

Sin embargo, la preocupación mayor de las autoridades sanitarias es el aumento del consumo mundial de los productos para la disfunción eréctil y su uso por personas que no lo requieren con la expectativa de mejorar su desempeño sexual.

Finalmente, se ha establecido que el INVIMA, a través de la Comisión Revisora, sala especializada de medicamentos, debe realizar adiciones al etiquetado y divulgar información que incluya:

- a. Contraindicaciones y eventos visuales del producto como la pérdida súbita de la visión.
- b. Recomendar la evaluación oftalmológica previa al inicio de la terapia con Sildenafil.
- c. Restringir la prescripción al especialista, previa valoración del riesgo arteriosclerótico y de las contraindicaciones establecidas.
- d. Suspender el uso del medicamento cuando se presente alguna alteración de uno o ambos ojos y acudir al médico especialista inmediatamente.
- e. Solicitar la realización de estudios de seguridad, a los fabricantes de los productos que contengan el principio activo Sildenafil.
- f. Reportar cualquier sospecha de reacción adversa en especial las que comprometan la visión de uno o varios ojos.

Lactato Ringer

Entre abril 29 y Mayo 3 de 2005 se han recibido 13 reportes de reacciones alérgicas, provenientes de cinco diferentes ciudades del país, asociados a la administración de dicho medicamento.

De la misma manera, entre 2001 y 2004 llegaron al INVIMA un total de 17 reportes de reacciones alérgicas asociadas con la administración de solución parenteral de Lactato de Ringer, las cuales fueron consideradas como probables.

El INVIMA en agosto 29 de 2002 emitió una comunicación pública a los profesionales de la salud mediante la que solicitaba el reporte de casos similares relacionados con la administración de dicho medicamento, sin importar el laboratorio fabricante.

La evaluación de las reacciones similares a nivel internacional y el análisis de las posibles causas de su ocurrencia no arroja información suficiente para establecer las recomendaciones y/o intervenciones que permitan su prevención; por esta razón es de mucha importancia contar con un mayor número de reportes y una vigilancia activa tanto del uso del producto mencionado, como de otro tipo soluciones parenterales para infusión.

Aunque el desenlace de las reacciones reportadas no ha sido fatal y en todos los casos se ha resuelto con la interrupción de la administración del medicamento, se recomienda al personal de la salud que en los procedimientos de administración de este tipo de medicamentos cuenten con el equipo suficiente para el manejo de reacciones anafilácticas severas.

Descripción de hábitos de consumo de medicamentos en cinco ciudades de Colombia 2004

Introducción: Reconociendo las dificultades en el desarrollo de estudios de utilización de medicamentos, el Ministerio de la Protección Social con la Universidad Nacional, realizó un estudio con el objetivo primario de comparar algunas de las metodologías frecuentemente usadas que fueran viables en el medio colombiano, para evaluar hábitos de prescripción y consumo de medicamentos y simultáneamente tener información sobre estos hábitos. Este artículo presenta un avance de los resultados obtenidos mediante encuesta realizada en hogares.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal tipo encuesta poblacional realizado en cinco ciudades de Colombia. El tamaño muestral cumple con las recomendaciones de la OMS para el desarrollo de este tipo de estudios, la selección se realizó por medio de un muestreo aleatorio bietápico. La recolección de la información la realizaron estudiantes de últimos semestres de medicina, farmacia o regencia.

Resultados: Se analizaron 481 encuestas de hogares, el 68.6% de los encuestados fueron mujeres, promedio de edad 41 años (15-88). En el 47 % de los hogares alguna persona se había enfermado durante la semana anterior a la encuesta, las patologías más frecuentemente padecidas fueron del tracto respiratorio (gripa y

asthma) hipertensión arterial, diabetes y fiebre.

Entre estas personas 206 (91.2%) recibieron algún tipo de tratamiento y 85% recibieron medicamentos. Los grupos de medicamentos más frecuentemente consumidos fueron aquellos destinados para sistemas cardiovascular (18,4%), metabolismo y tracto alimentario (16,9%), nervioso (16,6%), músculo-esquelético (13,9%), respiratorio (13,6%) y anti-infecciosos (9,3%). El 68 % de los medicamentos referidos estaban comercializados bajo nombre genérico. El 9,9% de las personas que recibieron medicamentos recibió al menos un inyectable. Los médicos orientaron el consumo de los medicamentos el 69,1% de las veces.

Los medicamentos fueron comprados en un 50.2% y entregados por EPS en el 47.2% y compra y en combinación el 2.6%. El 35,2% no revisaron la fecha de vencimiento de los medicamentos, el 34,4% no leyeron la etiqueta. El 59.6% de los encuestados refirió que disponía de botiquín en su casa. Al interrogar si utilizarían medicamentos

para algunas condiciones se encontró que el 69% lo haría para la gripa, el 78.17% para el dolor de cabeza, el 44.7% para el dolor de estómago, el 66.3% para la fiebre, el 14.8% para problemas urinarios, el 10.4% para enfermedades de transmisión sexual, el 31.5% para problemas osteomusculares, el 20.6% para problemas nerviosos, el 14.6% para la tensión alta y el 41.8% para la diarrea.

Conclusiones: se resalta la necesidad de trabajar en la construcción de una cultura integral del medicamento para aprovechar su utilidad y reconocer sus limitaciones dada la evidencia de prácticas de autoprescripción automedicación, la confusión sobre medicamentos genéricos y el consumo de medicamentos de valor terapéutico limitado. En el mismo sentido, destacar que se documentaron las prácticas de uso de antibióticos e inyectables, las limitaciones en la cobertura del sistema de aseguramiento, las deficiencias en la entrega de medicamentos y la poca atención que las personas prestan a la lectura de la fecha de vencimiento y el etiquetado de los medicamentos.

COMITÉ EDITORIAL

Claudia Vacca; Rodrigo Valcárcel;
José Gilberto Orozco Díaz; José Julián López.



Ministerio de Protección Social
INVIMA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
BIBLIOTECA