

FALLO TERAPÉUTICO

Editorial

EL REPORTE DEL FALLO TERAPÉUTICO DESDE LA ÓPTICA DEL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA

Aunque no existe una definición adoptada de fallo terapéutico, es un término ampliamente usado e incorporado tanto en la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART en inglés), como en el diccionario médico de terminología para actividades regulatorias (MeDRA en inglés). Las dos referencias relacionan el fallo terapéutico con una serie de sinónimos entre los que se destacan: interacción farmacológica, ineficacia, ineffectividad, respuesta terapéutica disminuida, resistencia, taquifilaxia, tolerancia, insuficiencia a la respuesta en anestesia, embarazo con uso concomitante de anticonceptivos orales, así como defectos farmacéuticos.

Algunos autores han establecido que la ineffectividad terapéutica es un problema relacionado con medicamentos, que se presenta frecuentemente y que puede ocurrir en una variedad de situaciones relacionadas con el uso inapropiado, las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y los polimorfismos genéticos.

El fallo terapéutico se reconoce en la literatura como un problema que representa más de la mitad de las admisiones hospitalarias relacionadas con eventos adversos.

Ocasionalmente, el reporte de ineffectividad terapéutica puede contribuir a identificar defectos farmacéuticos. Sin embargo, deberá evitarse que los problemas de calidad de los medicamentos se conviertan en el objetivo principal de un programa de farmacovigilancia, dado que no es el método más adecuado y eficiente para hacerlo. Otros métodos como los sistemas de muestreo de medicamentos en el mercado y la verificación permanente del cumplimiento de las buenas prácticas pueden ser más pertinentes para establecer problemas de medicamentos subestándar.

Las distorsiones derivadas del reporte de fallo terapéutico asociado exclusivamente a problemas de calidad puede favorecer el uso inadecuado del propio sistema. Adicionalmente, ésta orientación puede convertirse en un mecanismo de competencia desleal mediante la inducción al reporte.

Cuando existe un fallo terapéutico, el análisis debe considerar que este puede ocurrir secundario a:

- Diferentes tipos de interacciones.
- Uso inapropiado (inconsistencias con instrucciones de uso; indicación errónea; periodos inadecuados; dosis inadecuadas, ausencia de individualización por cambios en la evolución del paciente, baja o nula adherencia y hábitos de consumo, entre otros).
- Resistencia parcial, total, natural o adquirida.
- Tolerancia y taquifilaxia.
- Defectos farmacéuticos secundarios a problemas relacionados con la calidad del medicamento.

Así mismo, recordar que ningún medicamento es 100% eficaz y que siempre existirá una proporción de la población que no obtendrá beneficio con la medicación.

La aparición inesperada de ineffectividad terapéutica es importante para un programa de farmacovigilancia, en especial para conocer la magnitud y los condicionantes de los problemas de efectividad. Particularmente, para identificar aquellos factores asociados con el uso que pueden afectar la efectividad como los conocimientos, creencias, actitudes y prácticas de los prescriptores, los dispensadores y la población, elementos que pueden abordarse en estudios de utilización de medicamentos diseñados a partir de los hallazgos de los programas de farmacovigilancia.

En cualquier caso, es determinante priorizar el reporte considerando aspectos clínicos o sospechas relevantes para evitar que se colapse el programa de farmacovigilancia por exceso de reportes de fallos terapéuticos.

Interesan los reportes de fallo terapéutico cuando se sospeche problema de calidad del medicamento habiendo descartado a conciencia las otras posibilidades.

Tanto más completa y objetiva sea la información del reporte, más concluyente podrá ser su análisis y cumplir con los objetivos de la farmacovigilancia: establecer el perfil de

CONTACTENOS

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

Indicé

REPORTE AL DÍA

- Análisis de reportes de Sospechas de Reacción Adversa a medicamentosPág 2
- Análisis de casos
 - *Reporte de fallo terapéutico con el principio activo FenitoinaPág 4
 - *Reporte de fallo terapéutico con el principio activo fluconazolPág 6

APORTES DE LA RED

- Reporte de fallas terapéuticas en el Programa de Farmacovigilancia de la Organización Sanitaria InternacionalPág 8

ALERTAS

Pág.10

seguridad de los medicamentos y promover el uso adecuado de los mismos.

En el presente boletín se incluirán en la sección **Reportes al Día** las estadísticas hasta la fecha, con un énfasis en los reportes de fallo terapéutico allegados al INVIMA; la sección **Análisis de Casos** presentará dos casos de fallo terapéutico con fluconazol y fenitoina; en la sección **Ideas para recordar** se informa sobre algunas señales internacionales recientes (Efalizumab, Pemolina, Amoxicilina y Tamiflu). En **Aportes de la RED**, se incluye un

artículo sobre problemas en el uso de Warfarina detectados a partir de reportes de fallo terapéutico.

LOS INTERESADOS EN PROFUNDIZAR EL TEMA DE FALLO TERAPÉUTICO PUEDEN CONSULTAR LAS SIGUIENTES REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Drug Safety 2002;25(7)485-87.
2. Drug Safety 2000; Aug. 23 (2) 95-99.
email de autor: jrl@icf.uab.es

REPORTE AL DÍA

ANÁLISIS DE DATOS DE REPORTE DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

Dentro de las metas del programa de farmacovigilancia, establecidas en el plan estratégico 2003-2006, se destacan la identificación y contacto de los profesionales y/o grupos con experiencias consolidadas de farmacovigilancia y a partir de ellas conformar la red de farmacovigilancia, promover el reporte voluntario, publicar y difundir un boletín de farmacovigilancia y garantizar el funcionamiento del programa con el soporte de un grupo de expertos en el tema.

Estas metas permitirían alcanzar un total de 2500 reportes al finalizar el cuatrienio.

Todas las metas planteadas han sido alcanzadas y el total de reportes ha sido superado desde septiembre de 2005.

El número de reportes a la fecha es de 4087 con un aumento del 20% con respecto al período anterior (3390). Gráfico 1.

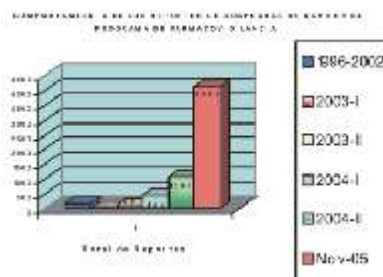


Gráfico 1.

Llama la atención que pese a que la industria continua siendo la fuente de reporte principal, los esfuerzos del INVIMA en llevar información acerca del programa de Farmacovigilancia a los diferentes entes territoriales ha dado como resultado un incremento importante en la notificación por parte de los Miembros de la Red, en casi 500 reportes, con un aumento del 12% respecto al período anterior. Por el peso de los reportes provenientes de la industria farmacéutica, puede ser interesante a futuro un análisis desagregado de los mismos. Gráfico 2.

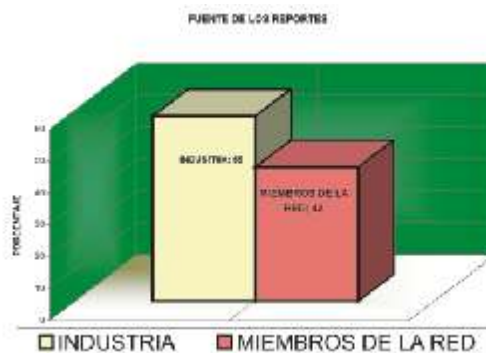
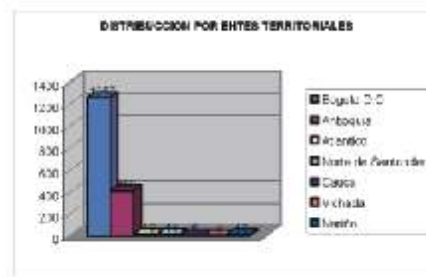


Gráfico 2.

La distribución de reportes por regiones muestra un importante incremento de reportes de Pasto y Ocaña. Gráfico 3.



Preocupa que, en la distribución de la gravedad de las reacciones reportadas, las reacciones sin clasificar aumentaron en 14%, dado que la información contenida no permitió un mayor y mejor análisis. Gráfico 4.

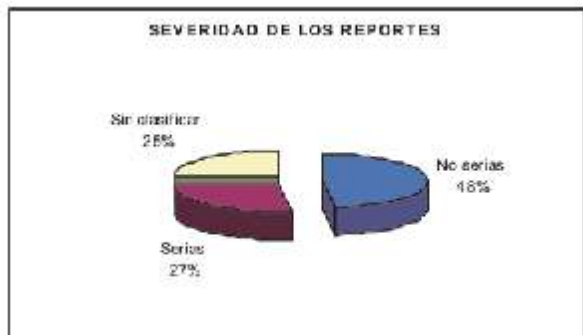


Gráfico 4.

Así mismo, la causalidad inclasificable presentó un incremento del 8% frente al reporte anterior por la escasa información contenida en los reportes. Gráfico 5.

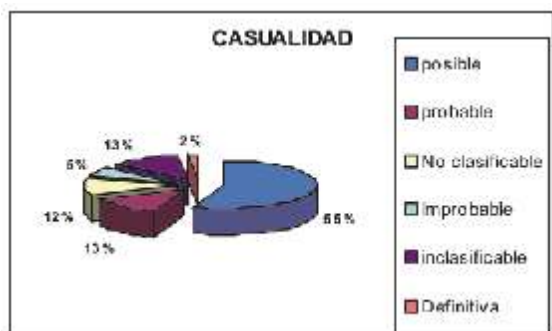


Gráfico 5.

La notificación de reportes de fallo terapéutico en el Programa de Farmacovigilancia representa casi el 10% (393 de 4087).

Los 20 medicamentos de mayor reporte de fallo terapéutico son utilizados en patologías complejas de difícil manejo y/o corresponden a medicamentos con características farmacocinéticas especiales. Gráfico 6.



Gráfico 6.

El 42% de los reportes de fallo terapéutico fue realizado por la industria farmacéutica en el marco de sus programas de farmacovigilancia. Gráfico 7.



Gráfico 7.

El 69% los reportes fueron inclasificables por información incompleta. La información clínica completa y objetiva, es un elemento crítico para el análisis de los reportes de fallo terapéutico pues este se realiza mediante una metodología gradual que descarta de forma escalonada problemas de interacciones, uso inadecuado, resistencia, tolerancia, taquifilaxia y en última instancia la existencia de defectos farmacéuticos.

De los 20 medicamentos con mayor reporte, dos fueron remitidos para análisis de control de calidad después de haber descartado otras posibles causas de ineffectividad. La respuesta a los análisis se encuentra en trámite.

El 19% de los reportes fueron clasificados como uso inadecuado, debido a que se utilizaron en pacientes contraindicados, se cambiaron formulaciones sin los cambios recomendados de dosificación o cambios sugeridos de hábitos de vida. Del total de reportes de fallo terapéutico, el 5% correspondió a resistencia, sustentada en amplia documentación de existencia de la misma. Finalmente, el 3% de reportes de fallo terapéutico correspondían a reacciones adversas orientadas de manera equivocada. Gráfico 8.

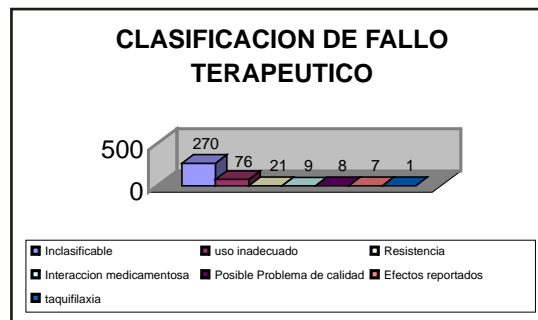


Gráfico 8.

El análisis realizado de los reportes de fallo terapéutico pone en evidencia un importante grado de confusión en los conceptos asociados al reporte y la necesidad de establecer estrategias de formación e información al respecto.

Aclarar que la base de datos refleja las limitaciones propias del sistema de reporte voluntario y del desarrollo y estructura de la base de datos, en proceso de mejoramiento.

ANÁLISIS DE CASOS

Reporte de fallo Terapéutico
con el principio activo Fenitoína

INTRODUCCIÓN

El caso que se analiza a continuación hace referencia a un reporte voluntario de fallo terapéutico a fenitoína enviado por un integrante de la red al grupo de farmacovigilancia del INVIMA.

El reporte corresponde a una paciente de 86 años de edad, diagnosticada con epilepsia focal sintomática, a quien se realizó cambio de la Fenitoína de liberación convencional que venía recibiendo y con la cual estaba bien controlada a Fenitoína Prompt o de liberación rápida (misma dosis). Tras el cambio de presentación del medicamento la paciente presentó convulsiones frecuentes y fuertes, de miembro superior derecho y exantema en piel, las cuales cedieron al retornar a la presentación comercial inicial.

Como medicamentos concomitantes se describen Metoprolol, Ácido Acetil Salicílico y Gabapentin.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Para el análisis de este caso se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE con las palabras claves: *Phenytoin [MESH] AND Switched from brand to generic [MESH] AND Generic Substitutions [MESH] AND Absorption characteristics [MESH] AND Phenytoin Prompt [MESH] AND Pharmacokinetics[MESH]*.

La Fenitoína es un fármaco con propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas especiales; de metabolismo saturable, estrecho margen terapéutico y limitada solubilidad a pH fisiológico, lo que puede originar cambios en su biodisponibilidad que llegan a tener trascendencia clínica (1,2,4).

Entre los factores que afectan la biodisponibilidad de la fenitoína y que ameritan cambios o ajustes en la dosificación, se incluyen interacciones con otros medicamentos, alteraciones físicas del principio activo o intercambios entre diferentes presentaciones comerciales. La Fenitoína puede comercializarse como sal sódica o ácido libre, en tabletas, cápsulas, o suspensiones y en forma macrocristalina o amorfa. La forma macrocristalina utilizada en suspensiones puede ser completamente absorbida después de su

administración oral, mientras la forma amorfa es generalmente absorbida de manera errática y pobre. Estas variables que afectan la absorción y los niveles plasmáticos de la fenitoína deben ser consideradas en el proceso de prescripción.

Se han documentado las características en la absorción de varias preparaciones de fenitoína (1,2,3). La fenitoína de liberación rápida cuando se administra en dosis divididas, alcanza concentraciones máximas (Cmax) de 22.00 mg/L, significativamente más alta que otras preparaciones de fenitoína administradas bajo iguales regímenes de dosificación oral.

Las concentraciones plasmáticas de Fenitoína de liberación convencional alcanzan valores de 10 mg/L a las seis horas de administración. Mientras que, la Fenitoína de liberación rápida produce concentraciones plasmáticas mayores de 15mg/L a las ocho horas, en los sujetos tratados (1).

Las características farmacocinéticas expuestas determinan las indicaciones pertinentes de las diferentes presentaciones de fenitoína. Así, la fenitoína de liberación rápida es una alternativa para alcanzar concentraciones terapéuticas de forma rápida, en situaciones en las cuales la administración intravenosa no este indicada o no sea práctica.

Los hallazgos relacionados con la bioequivalencia evaluada para diferentes preparaciones de fenitoína con dosis múltiples (2), demuestran diferencias en las medias halladas de concentración plasmática o áreas bajo la curva (AUC) para incluso una misma presentación comercial de fenitoína.

Se han reportado niveles séricos bajos de fenitoína en personas a las cuales se les ha cambiado de una presentación comercial a otra (5). Sin embargo, la validez de los hallazgos han sido refutada por no considerar dentro de la metodología empleada grupos de control y niveles séricos antes, durante y después de haber realizado dichos cambios (6).

Los cambios de una marca comercial a otra, en fármacos de estrecho margen terapéutico y farmacocinética errática merecen por parte del tratante y el servicio farmacéutico un análisis cuidadoso de las características del paciente, las características del fármaco y los efectos de las mismas sobre su biodisponibilidad, de manera que se garantice la respuesta terapéutica.

El fallo terapéutico reportado y su análisis sugieren un uso inapropiado del fármaco, dado que no se realizaron los ajustes de dosis requeridos por el cambio de la forma farmacéutica y que resulta crítico en el fármaco analizado. Adicional al ajuste de dosis, las características farmacocinéticas del fármaco obligan al monitoreo de las concentraciones sanguíneas del mismo, tanto en el proceso de ajuste, como a lo largo del tratamiento (6).

No se justifica el análisis fisicoquímico de muestras para establecer posibles defectos farmacéuticos dada la alta probabilidad de manejo inadecuado establecida anteriormente.

CONCLUSIONES

La Fenitoína es un fármaco que presenta problemas de biodisponibilidad documentados e inherentes a sus características farmacocinéticas por lo que la sustitución entre diferentes presentaciones comerciales debe ser planeada y requiere un análisis y seguimiento detallado.

En el caso analizado no se consideran otras variables causantes del fallo terapéutico, como defectos de calidad, dado que el cambio se realizó no solo entre dos presentaciones comerciales diferentes sino entre dos formas farmacéuticas distintas sin los ajustes y seguimientos requeridos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goff DA, Spunt AL, Jung D, Bellur SN, Fischer JH Absorption characteristics of three phenytoin sodium products after administration of oral loading doses. *Clin Pharm.* 1984 Nov-Dec;3(6):634-8.
2. Tsai J J, Lai M L, Kao-Yang Y H, Huang J D. Comparison on bioequivalence of four phenytoin preparations in patients with multiple-dose treatment. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 272-6.
3. Browne T R, Szabo G K, Schmacher G E, Greenblatt D J Evans J E, Evans B A Bioavailability studies of drugs with nonlinear pharmacokinetics: I. Tracer dose AUC varies directly with serum concentration. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 1141-5
4. Boix Montañes, A, Barrera Puigdollers, M T Sustitución y Selección de equivalentes terapéuticos. *Farm Hosp.* 1996; 20 (6): 351-358
5. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic Phenytoin. *Neurology* 2004;63:1494-1496.
6. Jeffers J R, Sherry H.J, Rackley J R, Stetz A S, Leppik I E, Correspondence. *Neurology* 2005;65: 657-658

ANÁLISIS DE CASOS

Reporte de fallo Terapéutico con el principio activo Fluconazol

INTRODUCCIÓN

Los problemas de efectividad y fallo terapéutico se asocian a muy diversos factores. Sin embargo, en nuestro medio es común que los reportes de fallo terapéutico hagan referencia exclusiva a problemas de calidad. Un análisis integral de los reportes permitirá establecer las causas y los determinantes de la efectividad de la terapia farmacológica.

A continuación se describe el análisis realizado a un reporte voluntario de fallo terapéutico con el principio activo Fluconazol, allegado al grupo de INVIMA y proveniente de un miembro de la Red.

El reporte corresponde a una paciente de 66 años hospitalizada en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), con diagnóstico de Neumonía Multilobar derecha probablemente aspirativa nosocomial, secuelas de Enfermedad Cerebro Vascular Izquierdo, hipoglucemia, estenosis traqueal irreversible y enfermedad cardíaca controlada.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

En una primera instancia del análisis del caso no se encontraron interacciones que expliquen la disminución de la acción del Fluconazol como consecuencia de algún medicamento concomitante (lovastatina, amiodarona, ASA, furosemida, espironolactona, ranitidina, metoclopramida y midazolam). La revisión permitió establecer la posible toxicidad de varios medicamentos con el uso de Fluconazol, entre ellos la Amiodarona. La indicación, dosis y duración de la terapia estaban dentro de parámetros normales.

Los datos no muestran posible desarrollo de tolerancia o taquifilaxia con el uso de Fluconazol. En el tratamiento con antifúngicos la resistencia al medicamento es un elemento importante para determinar la inefectividad terapéutica. Sin embargo, el análisis de sensibilidad fue positivo para Fluconazol.

En infecciones por hongos hay poca documentación y acuerdo sobre la correlación entre las pruebas de sensibilidad in Vitro y la efectividad in vivo. Dicha correlación se encuentra más documentada para el cultivo en bacterias.

La paciente presentó además de su cuadro de compromiso general (taquicardia, fiebre, acidosis), una elevación y un difícil control de glicemia a pesar de un goteo con Insulina, por lo que el médico tratante sospecha de sobreinfección y solicita paraclínicos. El rastreo para hongos fue positivo (levaduras y micelios en orina).

Se inició manejo con Fluconazol el día 05 de Septiembre de 2005, a dosis de 200-400 mg/día en solución inyectable. A los 12 días de tratamiento y sin evidencia de mejoría se decide iniciar tratamiento con Anfotericina B.

Se desconocen datos de evolución posterior.

Por el fallo terapéutico del Fluconazol, y por la necesidad de cambio de terapia antifúngica, el reportante sospecha un problema de calidad del medicamento dado que el fungigrama realizado posteriormente (12 de Octubre de 2005) fue positivo para *Cándida Albicans* y sensible a Fluconazol, Flucitosina, Itraconazol y Anfotericina B. Estos datos se adjuntaron al reporte de la RAM.

Se debe considerar que las pruebas de sensibilidad se realizan en condiciones estandarizadas, utilizando una fase relativamente constante de crecimiento del microorganismo y en condiciones fijas de pH, temperatura, humedad y concentración de oxígeno. Situación contraria a la encontrada en este caso clínico.

Existen múltiples factores que determinan la correlación entre la clínica y la efectividad terapéutica de los antifúngicos. El uso de medicamentos antifúngicos, en la mayoría de los casos (Itraconazol) o en algunos de ellos (Fluconazol) se soporta en estudios de candidiasis en mucosas y no en candidiasis invasiva(2).

Adicionalmente, la respuesta del huésped depende del equilibrio entre las respuestas inmunoprotectiva e inmuno-regulatoria. Los factores que determinan este equilibrio son:

- Quimiotaxis, fagocitosis y eliminación del patógeno.
- Capacidad natural de las células para eliminar el patógeno.
- Respuesta inespecífica no antigénica (citoquinas).

- Inflamación.
- Comorbilidades.
- Activación del Complemento.
- Inmunidad celular.
- Inmunidad humoral.
- Zona donde la respuesta inmune es efectiva.
- Formación de abscesos o secuestros.
- Presencia de cuerpos extraños.
- pH de la zona de infección y
- Anaerobiosis.

Cualquier defecto en este proceso, puede alterar la evolución de la infección, con independencia de la presencia de una concentración adecuada de un antimicótico activo in Vitro contra el patógeno causante(3).

Adicionalmente, en relación con el huésped, son determinantes las posibles variaciones farmacocinéticas derivadas de alteraciones en la función renal, hepática y otras condiciones clínicas del paciente que puedan afectar el desempeño de la terapia farmacológica.

Debido a esta multiplicidad de factores, y a su compleja interacción in vivo, se presentan muchas discrepancias entre los resultados de las pruebas

de sensibilidad in Vitro y la eficacia terapéutica de dichos compuestos.

Con estas consideraciones, la existencia de factores adicionales relacionados con el estado clínico de la paciente podría explicar el fallo terapéutico reportado. Entre ellos la edad, las comorbilidades, el estado de inmunosupresión y el período de estancia en la UCI, aunque las pruebas de laboratorio indicaron sensibilidad al antifúngico utilizado.

Los defectos en la formulación del medicamento u otros problemas de calidad son un elemento a considerar de última instancia, dada la complejidad de los factores que determinan la efectividad del fármaco. El caso analizado constituye el clásico ejemplo en el que la complejidad de las características de la patología y la existencia de comorbilidades dificultan el pronóstico del desempeño de la terapia y el establecimiento de los defectos farmacéuticos como primera opción de análisis. Sin embargo, no es posible descartar éstos últimos de manera absoluta dado que no se realizaron las pruebas correspondientes.

CONCLUSIONES

El análisis de los reportes de fallo terapéutico debe abordarse a través de una metodología ordenada e integral que permita descartar de forma escalonada las diferentes variables que afectan el desempeño terapéutico, entre ellas las interacciones, el uso inadecuado, la resistencia, tolerancia o taquifilaxia, para finalizar con descarte o detección de problemas de calidad del medicamento.

Un buen análisis dependerá de la calidad de la información clínica contenida en el reporte, la cual

debe ser completa y objetiva. Así mismo, los aspectos fisiopatológicos y las comorbilidades constituyen información crítica de referencia para el análisis integral del reporte.

Además de la detección de defectos farmacéuticos interesa sobretodo que el reporte y el análisis de fallos terapéuticos permitan establecer problemas relacionados con el uso de medicamentos y otras variables determinantes de la efectividad de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomson Micromedex. Drug Reference. 2005.
2. Emilia Mellado. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2002;20(10):523-30.
3. Kamai, Yasuki Characterization of mechanisms of fluconazole resistance in a *Candida albicans* isolate from a Japanese patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *Microbiol. Immunol.* 2004;48(12):937-43.

APORTE DE LA RED

REPORTES DE FALLAS TERAPÉUTICAS EN EL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ORGANIZACIÓN SANITAS INTERNACIONAL

Comité de Farmacovigilancia Organización Sanitas Internacional. Low E.(1), Díaz G.(2), Mina M.(3), Beltrán F.(4), Guerrero F.(5) (1). Farmacólogo Vicepresidencia de Salud Organización Sanitas Internacional. (2). QF Dirección Técnica Farmasanitas. (3). Jefe Servicios Farmacéuticos Clínica Reina Sofía.(4) Químico Farmacéutico Clínica Reina Sofía.(5) Médico Epidemiólogo OSI. GEEM Grupo de Estudio en Epidemiología y medicamentos.

Cuando llegan reportes de Fallas terapéuticas al programa de Farmacovigilancia de la OSI, el Comité de Farmacovigilancia con frecuencia enfrenta serios problemas para interpretar la información relacionada con el reporte.

A pesar de estas dificultades, el Comité de Farmacovigilancia se dio a la tarea de investigar una serie de cinco reportes recibidos durante el 2004 sobre fallas terapéuticas de warfarina, dada la gravedad que para el paciente representa un tratamiento anticoagulante ineficaz. En ese momento se inició un análisis que abarcó el estudio farmacológico de la molécula enfatizando en el perfil de eficacia y seguridad, la evaluación de los soportes de calidad de los productos disponibles en el mercado Colombiano, los detalles clínicos de los eventos reportados y una estimación de la posible magnitud del problema dentro de la población de la compañía.

Análisis de los Reportes de Fallas Terapéuticas

Reevaluando para esta publicación los reportes que se han recibido en el Programa de Farmacovigilancia de la OSI¹ y la información que el Comité analizó en su momento, es posible establecer algunos patrones comunes a los reportes de falla terapéutica relacionados con la warfarina.

1. Descripción del Problema Clínico

El problema se presenta de manera muy imprecisa cuando se describen las características clínicas de la falla terapéutica, frases como: Cifras muy variables con la misma dosificación, anticoagulación irregular, sobreanticoagulación y no anticoagulado, difícil anticoagulación, son el común denominador.

2. Solicitud del Cambio de Marca

En ocasiones se acompaña la descripción del problema con afirmaciones como: pero se logra anticoagulación ..., o con una clara solicitud sobre una marca específica.

3. Comportamiento del mercado

En Colombia se produjo durante aproximadamente tres meses al final del año 2004 un desabastecimiento de la marca innovadora de la warfarina, bajo esas circunstancias era de esperarse un número importante de reportes de fallas terapéuticas o eventos adversos asociados a el uso de warfarina de otros productores, pero esto nunca sucedió

4. Otros detalles de los reportes

Se encuentran reportes de fallas terapéuticas para la warfarina producida por el innovador y también para la de otros productores². Llama poderosamente la atención un grupo de tres reportes que provenían de la misma ciudad, llegaron dentro de un período muy corto de tiempo y reportaban en el 2004 eventos ocurridos en el 2003.

Perfil Farmacológico

La interpretación de las posibles fallas terapéuticas de la warfarina requiere un conocimiento detallado del perfil farmacológico, de la historia natural de las enfermedades que se están analizando y de las pruebas diagnósticas utilizadas. En nuestro caso se hizo especial énfasis en los aspectos farmacológicos³ de los cuales podemos resaltar

1. Farmacodinamia:

La warfarina ejerce su efecto farmacológico como antagonista competitivo de la vitamina K en la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X. El medicamento logra a los 3 a 5 días de su administración el efecto anticoagulante al reducir hasta en un 50% la producción hepática de estas proteínas activas⁴, el efecto anticoagulante producido de esta forma disminuye el riesgo de tromboembolismo, pero aumenta proporcionalmente el de sangrado, la diferencia entre las dosis que logran un efecto u otro suele ser muy pequeña, lo que hace de la warfarina el ejemplo clásico de medicamento de ventana terapéutica estrecha

2. Farmacocinética:

La warfarina se caracteriza por poseer una biodisponibilidad de casi el 100%, alcanzando su máxima concentración a las 40 horas y circula unida a las proteínas plasmáticas en un 97%. Existe como una mezcla racémica de isómeros S y R, la forma R, menos potente es metabolizada a nivel hepático por la vía de los citocromos CYP1A2 y CYP3A4, mientras la forma S se metaboliza por

la vía del citocromo CYP2C9, esta forma S al ser de 2 a 5 veces más potente, es la principal determinante de la actividad anticoagulante de la warfarina.

3. Farmacogenética:

La existencia de polimorfismo genético para la enzima CYP2C9 puede explicar algunas de las diferencias interindividuales en la respuesta a la terapia con warfarina. 4. Mutaciones en esta enzima pueden disminuir la depuración hepática del medicamento, haciendo que el paciente requiera dosis reducidas de warfarina para obtener los mismos efectos en el tiempo de protrombina. Diferencias genéticas en el receptor de la warfarina también explicarían el comportamiento de ciertos pacientes resistentes a la warfarina.

4. Interacciones con otros Medicamentos, alimentos y productos naturales

El análisis de las posibles interacciones que modifican los valores del INR en un paciente tratado con warfarina, debe considerar en primer lugar que valores por encima o por debajo de la ventana terapéutica pueden ser fatales para el paciente y en segundo lugar que el efecto se puede producir por acción sobre los niveles de la warfarina o de la vitamina K, ya sea modificando la ingesta, la biodisponibilidad, la unión a proteínas plasmáticas o el metabolismo hepático⁵.

a. Medicamentos: los salicilatos, otros anticoagulantes, agentes trombolíticos, amiodarona, AINES, antriretrovirales, barbitúricos, carbamazepina, inhibidores de la bomba de protones, orlistat, amoxicilina, etc.

b. Alimentos: aguacates, coliflor, espinacas, ajo, jugo de arándanos, té verde, alcohol, tabaco, vitamina E, etc

c. Productos naturales: Hypericum perforatum, kavaína, aesculus, glucosamina, psyllium, etc.

Este pequeño listado se puede fácilmente hacer llegar hasta unos 100 productos de las características más disímiles, más de uno de los cuales puede estar siendo administrado

simultáneamente a un paciente polimedcado en anticoagulación⁶.

Análisis de los datos clínicos

El análisis detallado de los casos clínicos no fue siempre posible, pero los datos obtenidos mostraron una población con un promedio de edad superior a los 60 años. Los pacientes que pudieron ser entrevistados poseían una información muy pobre sobre el posible impacto en los niveles de anticoagulación de factores como los medicamentos de venta libre, la adherencia al tratamiento, los productos naturales o la nutrición.

Interpretación de la Información

El análisis de la información encontrada nos muestra un panorama en el cual los reportes de fallas terapéuticas recibidos tienen un comportamiento por lo menos incoherente, el análisis farmacológico identifica una amplísima gama de factores diferentes al medicamento que pueden explicar un fallo terapéutico, y el manejo del paciente no permite asegurar que se cumple con las recomendaciones mínimas⁷.

Los meses de trabajo que el Comité de Farmacovigilancia invirtió en el estudio de la warfarina permitieron establecer que el análisis de los reportes de fallas terapéuticas puede ser un proceso manipulable, pero también ha demostrado que puede proporcionar información invaluable para lograr un mejor uso de los medicamentos. El caso de la warfarina es un ejemplo claro de cómo múltiples factores determinan el efecto terapéutico esperado de un medicamento y antes de establecer juicios de calidad, debemos identificar todos esos posibles factores de influencia mediante un seguimiento adecuado de los pacientes. Para la warfarina el desarrollo de Clínicas de Anticoagulación, la consulta Farmacoterapéutica y la educación al paciente son las herramientas más adecuadas de control sobre la multiplicidad de factores que influyen en el desenlace de la terapia anticoagulante.

Referencias:

1. Organización Sanitas Interenacional. Comité de Farmacovigilancia. Reportes de Reacciones Adversas. Bogotá D.C.: 2005.
2. Hillel Halkin M, Jonathan Shapiro, MDa, Daniel Kurnik, MDa, Ronen Loebstein, MDa, Varda Shalev, MDa, Ehud Kokia, MDa. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2003;74:215-21.
3. Hirsh JM, FCCP, Chair, Dalen JEM, Master FCCP, Anderson DRM, Poller LM, Bussey HP, Ansell JM et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* ;119:8s-21s.
4. Clinical Pharmacology Editorial Staff. Warfarin. 2005.
5. Jill Luer, Larry E Patterson. Warfarin. MICROMEDEX. 2004.
6. Mann KGP. The challenge of regulating anticoagulant drugs: Focus on warfarin. *Am Heart J* 2005;149:S36-42.
7. Jack Ansell, Jack Hirsh, Leon Poller, Henry Bussey, Alan Jacobson, Elaine Hylek. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004;126.

ALERTAS

Efalizumab

La compañía farmacéutica, Genentech detectó casos de anemia en pacientes tratados con Efalizumab, fármaco usado contra la Psoriasis, por ello ha emitido un comunicado a los profesionales sanitarios de Estados Unidos informando de la aparición de casos de anemia hemolítica inmune, algunos de ellos serios, entre los pacientes que llevan de cuatro a seis meses tomando este fármaco.

Efalizumab esta indicado para el tratamiento de pacientes adultos que padecen psoriasis de moderada a severa.

Dos de los casos de anemia hemolítica se detectaron en los ensayos clínicos, mientras que han aparecido otros dos en la fase de postcomercialización del medicamento. En los otros dos, más severos, los niveles de hemoglobina se redujeron hasta los 6-7 g/dL.

En consecuencia, la compañía destaca que si bien no se ha establecido una relación causal entre Efalizumab y estos episodios, tampoco puede descartarse. Por ello, recomienda interrumpir el tratamiento con Efalizumab en aquellos pacientes en los que se diagnostique anemia hemolítica, así como introducir la información sobre estos episodios adversos en la ficha técnica del medicamento.

Se ha remitido la información a la sala especializada de medicamentos de la Comisión Revisora para que se tomen las medidas correspondientes en Colombia.

http://actualidad.terra.es/sociedad/articulo/genentech_raptiva_detecta_casos_anemia_411941.htm

Ossetamivir

La Agencia Europea de Medicamento (EMA) ha solicitado al laboratorio Roche que haga una revisión de sus datos sobre la seguridad de su antiviral oseltamivir (Tamiflu®), considerado la principal arma para hacer frente a una hipotética pandemia de gripe aviar en humanos, tras haberse registrado problemas psiquiátricos en pacientes que tomaban el fármaco e incluso dos casos de presuntos suicidios.

Sin embargo, el organismo asegura que por el momento no se ha identificado una relación causal entre el medicamento y síntomas psiquiátricos y anuncia que se pronunciará una vez finalice la citada evaluación sobre la seguridad del medicamento.

[Http://db.doyma.es/cgi/Bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=41702&mail=Si](http://db.doyma.es/cgi/Bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=41702&mail=Si)

COMITÉ EDITORIAL

DIRECCIÓN: JUDITH MESTRE A. Subdirectora de Medicamentos, INVIMA. Edición: CLAUDIA VACCA, Farmacéutica, Farmacoepidemióloga, Docente Universidad Nacional de Colombia. NANCY ANGULO, Médica Toxicóloga Clínica, INVIMA; JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ, Médico, Farmacólogo, Epidemiólogo, Docente Universidad Nacional de Colombia; ESPERANZA HOLGUÍN HERNÁNDEZ, Médica, Farmacóloga, Epidemióloga, Docente U. Javeriana; RODRIGO VALCÁRCEL, Médico, INVIMA, FREDY JIMÉNEZ, Farmacéutico, INVIMA, JOSÉ JULIÁN LÓPEZ, Farmacéutico, Epidemiólogo Clínico, Docente Universidad Nacional de Colombia.



Ministerio de Protección Social
INVIMA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
BOGOTÁ