

Butlletí de Prevenició d'Errors de Medicació

de Catalunya

Vol. 17, núm. 1 · gener – març 2019



Butlletí de
**Prevenició d'Errors
de Medicació**
de Catalunya

- Interaccions farmacològiques i errors de medicació. A propòsit d'un cas... Exemple d'error de medicació amb quimioteràpia.
- La toxicitat per interacció entre brivudina i fluoropirimidines, un altre exemple.

Interaccions farmacològiques i errors de medicació ■

Marta Massanés. Farmacèutica.

■ A propòsit d'un cas... Exemple d'error de medicació amb quimioteràpia

*Es tracta d'una dona de 67 anys que ingressa a l'hospital per rebre un cicle de quimioteràpia intravenós amb **etopòsid**, administrat cada 24 hores durant tres dies, i **cisplatí** (una dosi única). La prescripció s'envia al Servei de farmàcia del centre on es preparen les primeres dosis; i se'n programa l'administració per a un divendres. En el moment de transcriure la prescripció, el farmacèutic intercanvia la durada de tractament dels dos fàrmacs. És a dir, introdueix una sola dosi d'etopòsid i tres dies de teràpia amb cisplatí.*

Durant el cap de setmana, un segon farmacèutic, sense accés a l'ordre mèdica original, prepara la segona dosi de cisplatí segons l'etiqueta que genera l'ordinador, tot comprovant que la dosi era apropiada per a la superfície corporal de la pacient, però sense adonar-se que ja havia rebut la dosi de cisplatí el dia anterior.

A més, quan la dosi arriba a la pacient, la infermera passa per alt la doble comprovació que permet verificar l'ordre mèdica original. Així, la pacient va rebre una segona dosi de cisplatí en lloc de la que s'havia previst d'etopòsid.

Immediatament després d'haver administrat el fàrmac, la infermera llegeix l'ordre original, s'adona de l'error i contacta amb el Servei de farmàcia i amb el metge prescriptor. Durant els dies posteriors a l'administració dels medicaments, la funció renal de la pacient va començar a deteriorar-se, i la pacient va requerir hemodiàlisi diverses vegades durant l'hospitalització. Afortunadament, la pacient es va recuperar perfectament, sense necessitat de diàlisi un cop donada d'alta.

■ Mesures de prevenció d'errors de medicació per fàrmacs d'alt risc

La taula 1 mostra les mesures preventives per tal d'evitar els errors de medicació (EM) produïts durant el procés terapèutic amb medicaments d'alt risc.

Taula 1. Mesures de prevenció per evitar errors de medicació durant el procés terapèutic amb medicaments d'alt risc

PROCÉS TERAPÈUTIC	MESURES DE PREVENCIÓ
PRESCRIPCIÓ	Informatització del procés amb un programa específic, per tal d'evitar la transcripció. Utilitzar protocols validats per un equip multidisciplinari.
VALIDACIÓ	Formació específica de l'equip clínic i implicació en un equip multidisciplinari.
PREPARACIÓ	Realitzar controls de fabricació (gravimètrics i/o visuals). Idealment, els programes haurien d'estar perfectament integrats en tot el procés/circuit.
DISPENSACIÓ	Realitzar la comprovació del fàrmac en el moment de l'entrega de la medicació a les unitats de tractament de pacients (bé sigui al personal mèdic o directament al pacient). És un punt que actua de filtre.
ADMINISTRACIÓ	Realitzar una doble comprovació del tractament abans de l'administració, examinant, si escau, la programació de les bombes d'administració, la idoneïtat del pacient, etc. La tecnologia actual permet lligar els dispositius d'administració als programes de prescripció i, als paràmetres d'administració requerits per cada pacient. Per tant, caldria vincular aquesta tecnologia a les identifications físiques dels pacients (p. ex, codi de barres a les polseres d'identificació del pacient).

**Tots els punts del circuit de medicaments d'alt risc milloren amb una doble revisió.*

**S'ha de garantir la traçabilitat absoluta del procés.*

**Cal identificar els pacients per nom i cognoms i alguna altra dada més (p. ex, data de naixement).*

**Si el pacient/cuidador està correctament informat i disposa del pla de tractament, pot actuar d'últim filtre.*

■ Anàlisi de l'incident i comentaris

S'analitza el cas i es detecten tres punts clau que cal reforçar amb les mesures que es proposen a continuació.

a) Pla de tractament:

- Ha d'estar fàcilment disponible abans de la primera administració d'un nou règim de quimioteràpia, ja sigui en format electrònic o bé en paper.
- Com a mínim, ha d'incloure el diagnòstic del pacient, els noms i les dosis de medicació, la durada del tractament i els objectius de la teràpia.
- Ha de ser revisat i aprovat per un equip multidisciplinari que inclogui professionals de medicina, d'infermeria i de farmàcia.

b) Doble control:

- Abans de l'administració de la quimioteràpia, una segona persona autoritzada per preparar o administrar la medicació ha de realitzar una verificació independent de la informació del pla de tractament i la preparació del producte.

c) Registres electrònics:

- L'ús de plans de tractament electrònics estandarditzats millora la seguretat en l'administració.
- Les ordres mèdiques s'haurien de poder veure simultàniament en qualsevol moment per qualsevol professional que estigui involucrat en la cura del pacient.
- Alguns errors associats a la prescripció electrònica es poden produir pel fet que els dos fàrmacs a seleccionar apareguin consecutivament a la pantalla de l'ordinador i es seleccioni accidentalment la línia equivocada.
- També cal tenir en compte que l'augment de la dependència dels sistemes electrònics pot reduir la comunicació entre el personal sanitari i conferir un excés de confiança.

■ Referències bibliogràfiques

Chemotherapy Administration Safety Standards. Patient Safety Network. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Disponible en línia a: <https://psnet.ahrq.gov/webmm/case/456> Consultat desembre de 2018.

La toxicitat per interacció entre brivudina i fluoropirimidines, un altre exemple ■

Glòria Cereza. Farmacòloga. Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Les interaccions farmacològiques (IF) són modificacions o alteracions de l'efecte d'un fàrmac provocades per l'administració simultània o

successiva d'un altre fàrmac. Aquestes modificacions se solen traduir en una variació de la intensitat (augment o disminució) de l'efecte farmacològic o terapèutic del medicament, i poden causar fracàs terapèutic o l'aparició d'un efecte tòxic.¹ Quan aquesta interacció comporta un augment de les concentracions plasmàtiques (interacció farmacocinètica) o augmenta l'activitat d'un medicament (interacció farmacodinàmica), poden aparèixer efectes no desitjats, i són aquestes les interaccions que tenen un major impacte en la seguretat dels pacients en l'ús de medicaments.

Tot i que es difícil donar xifres concretes d'incidència, alguns estudis al nostre entorn han mostrat que, en un 51% de les reaccions adverses a medicaments (RAM) que motiven ingrés hospitalari i en un 44% dels casos mortals en relació amb una RAM, s'havia produït una IF.^{2,3}

No tots els medicaments tenen el mateix perfil de risc per induir interaccions potencialment greus. Alguns dels medicaments que tenen un major potencial són els d'estret marge terapèutic, amb concentracions terapèutiques i tòxiques molt pròximes i dependents de la dosi. També hi ha situacions que depenen del pacient i que suposen un major risc d'IF, com són les patologies que alteren el comportament farmacocinètic del medicament (com la insuficiència renal o hepàtica) i la polimediació.

Són moltes les IF perjudicials que es coneixen i és gairebé impossible recordar-les totes; i aquest és un dels motius pels quals són una causa freqüent d'EM.⁴ Però és clau per a la seguretat evitar l'associació de medicaments que interaccionen ocasionant reaccions adverses especialment greus i inclús mortals.

Una d'aquestes interaccions, ben coneguda i amb conseqüències clíniques potencialment molt greus, és la que es produeix amb l'administració de brivudina a pacients oncològics que reben quimioteràpia antineoplàstica, especialment en pacients tractats amb fluoropirimidines.

La **brivudina (Nervinex®)** és un nucleòsid anàleg de la timidina amb activitat sobre el virus de l'herpes zòster.⁵ De tots els antivírics disponibles per al tractament de l'herpes zòster (aciclovir, brivudina, famciclovir, i valaciclovir), la brivudina és el que té més restriccions d'ús i contraindicacions per motius de seguretat, i només està indicat en pacients adults immunocompetents. En aquest sentit, la selecció de l'antivíric oral s'ha de fer tenint en compte sempre les contraindicacions, les comorbiditats (p. ex., la insuficiència renal) i les possibles interaccions farmacològiques que pot presentar el pacient.⁶

Està **contraindicada** en pacients immunodeprimits i en els que reben quimioteràpia antineoplàstica amb antimetabòlits amb estructura de fluoropirimidines, com el **5-fluorouracil** (Fluorouracilo EFG), incloses les preparacions tòpiques (Actikerall®) o els seus profàrmacs (p. ex., **capecitabina** –Xelcip®, Xeloda®, Zapetine®, Capecitabina EFG), **floxuridina** -no comercialitzada a Espanya-, **tegafur** (Utefos®) o la combinació de fàrmacs que continguin aquests principis actius i unes altres 5-fluoropirimidines (p. ex., **flucitosina** -antifúngic sistèmic no autoritzat a Espanya). També, atès que la inhibició de l'enzim dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) per mitjà del bromovinil uracil (BVU) és irreversible, i no en recupera l'activitat normal fins passades quatre setmanes, és necessari respectar un interval mínim de quatre setmanes abans d'iniciar un tractament

amb fluoropirimidines en un pacient que ha rebut brivudina.⁵

La contraindicació ve motivada per la interacció que es produeix amb el seu principal metabòlit, el BVU. Aquest inhibeix l'enzim DPD, que regula el metabolisme dels nucleòsids endògens (p. ex., timidina) i dels fàrmacs pirimidínics, com el 5-fluorouracil (5-FU). La presència d'aquest metabòlit augmenta la semivida d'eliminació i les concentracions plasmàtiques del fàrmac antineoplàstic, fet que n'augmenta la toxicitat, fonamentalment gastrointestinal i hematològica.⁷ L'impacte clínic d'aquesta interacció es pot veure incrementat si el pacient té un dèficit parcial de l'enzim DPD, aspecte de difícil diagnòstic fins que es produeix l'exposició al fàrmac pirimidínic.⁸ Com a precaució addicional, es recomana mesurar l'activitat de DPD abans de començar un tractament amb 5-FU i medicaments relacionats en pacients que hagin estat tractats recentment amb brivudina.⁵

Malgrat ser una interacció coneguda potencialment mortal, inclosa a les fitxes tècniques, prospectes, envasos, i que ha estat motiu de notes informatives de seguretat emeses per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) l'any 2012 i 2017 arran de la notificació de casos mortals al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV),^{9,10} se segueixen donant casos greus per l'administració concomitant de brivudina i algun fàrmac pirimidínic, especialment amb capecitabina.

El *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* es va fer ressò d'aquest risc i d'un cas mortal notificat al Centre de Farmacovigilància de Catalunya. Es tractava d'un pacient en tractament amb Xeloda® (capecitabina), que cinc dies després d'iniciar tractament amb

brivudina (Nervinex®) per tractar un herpes zòster, va presentar toxicitat cutània i gastrointestinal. Malgrat suspendre la medicació en detectar-se la contraindicació absoluta entre aquests dos fàrmacs, els símptomes cutanis i digestius van empitjorar; s'hi va afegir una greu toxicitat hematològica i el desenllaç va ser mortal.¹¹

Aquest cas és un clar exemple de reacció adversa greu per IF motivada per un EM. S'ha produït inicialment un error de prescripció, ateses les contraindicacions de brivudina (medicament prescrit) i el tractament farmacològic que ja duia el pacient (capecitabina), que no ha estat detectat fins que el pacient ha manifestat l'efecte advers per interacció.

És essencial conèixer bé els fàrmacs que es prescriuen i el potencial d'interacció que comporten. Però, fins i tot coneixent aquesta interacció i contraindicació entre brivudina i fluoropirimidines, el fet que la prescripció i la dispensació d'aquests medicaments es facin en àmbits assistencials diferents afavoreix que l'associació passi desapercibuda i resulti més complicat detectar el risc d'aquesta interacció. A més, algun d'aquests medicaments, com la capecitabina, s'administra tant per via oral com tòpica.

Tot professional sanitari que prescriu o dispensi brivudina (Nervinex®) ha de descartar que el pacient estigui utilitzant, o hagi d'emprar en les pròximes setmanes, qualsevol d'aquests medicaments pirimidínic. Aquesta situació és més probable si es tracta de pacients amb diagnòstic de càncer de mama, de còlon o recte, o càncer gàstric.

Entre les mesures pràctiques que permetin evitar aquesta interacció potencialment tan perillosa i protegir els pacients, les eines informàtiques de

suport a la prescripció coordinades entre nivells assistencials, haurien d'alertar en temps real de la contraindicació absoluta de la prescripció d'aquests fàrmacs.

El farmacèutic comunitari, com a darrer contacte amb el sistema sanitari, també ha de contribuir a la prevenció d'aquest EM, comprovant que el pacient no pren antineoplàstics en el moment de la dispensació de brivudina, i reforçant la informació al pacient i/o familiars i cuidadors sobre aspectes de seguretat del seu ús.

■ Conclusions

Les IF poden ocasionar reaccions adverses i són una causa important d'EM que causen dany en els pacients.

Conèixer bé els medicaments que es prescriuen, tenir presents les seves interaccions, i el perfil dels pacients amb més risc per a presentar-les, ajuda a prevenir reaccions adverses greus. Per a les associacions perilloses de medicaments també són d'utilitat les alertes en els sistemes de prescripció per a les quals estan absolutament contraindicades pels greus efectes adversos que poden provocar. La implicació del farmacèutic comunitari durant la dispensació pot contribuir a evitar el risc d'EM en moments en què hi pot haver una manca de comunicació sobre els tractaments farmacològics entre els professionals sanitaris dels diferents nivells assistencials. El farmacèutic també ha de poder col·laborar en l'educació sanitària dels pacients, advertint-los dels possibles efectes perjudicials dels fàrmacs que estan prenent.

Per afavorir la seguretat dels pacients és necessari integrar la informació sobre els riscos derivats de l'ús del medicament, tant els del propi medicament (RAM) com els derivats dels processos implicats en la seva utilització (EM). Així doncs, i atesa la importància de fer un ús segur dels medicaments, cal notificar les RAM que es deriven d'un EM al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

■ Referències bibliogràfiques

- ¹ Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. nuevos aspectos. *Med Clin (Barc)* 2006 (127): 269-75.
- ² Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Mar;70(3):361-7.
- ³ Montané E, Arellano AL, Sanz Y, Roca J, Farré M. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(3): 542-52.
- ⁴ Consell assessor per a la prevenció dels errors de medicació de Catalunya. Recomanacions pera la prevenció dels errors de medicació. Recomanacions pera la prevenció dels errors de medicació. 2a edició. Març 2008. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/2_seguretat_i_medicaments/document_s/recomanacions08.pdf> Consultat 28 de març de 2019.
- ⁵ Fitxa tècnica de Nervinex. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64917/FichaTecnica_64917.html.pdf> Consultat 28 de març de 2019.
- ⁶ Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *JADV* 2017; 31:20-29. Disponible a <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13957>> Consultat 28 de març de 2019.
- ⁷ García Fernández V, Garrido Arévalo M, Labrada González E, Hidalgo Correas FJ. Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farm Hosp.* 2013;37:72-73.
- ⁸ López Sobella M, Criado Illana MT, Esteban Herrera B, López Arranz MC. Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. *Farm Hosp.* 2008;32(1):53-61.
- ⁹ Brivudina (Brinix®, Nervinex®, Nervol®): risc d'interacció mortal en combinació amb 5-fluoropirimidines, recordatori de les contraindicacions d'ús. Butlll Farmacovigilància Catalunya. 2012;10:10-11. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v10_n3.pdf> Consultat 28 de març de 2019.
- ¹⁰ Nota informativa. Brivudina (Nervinex): se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos, especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal. Disponible a <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.pdf> Consultat 28 de març de 2019.
- ¹¹ Brivudina (Nervinex®) i fluoropirimidines: toxicitat mortal per interacció farmacològica. Butlll Farmacovigilància Catalunya. 2017;4:13-14. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v15_n4.pdf> Consultat 28 de març de 2019.

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Maria Sardà

Comitè editorial: Guillermo Bagaria, Ferran Bossacoma, Glòria Cereza, Laura Diego, Maria José Gaspar, Anna Jambrina, Glòria Oliva, Manel Rabanal i Laia Robert.

Conflicte d'interessos. Els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.

Subscripcions. Podeu formalitzar la vostra subscripció al butlletí per mitjà de l'adreça de correu electrònic errorsmedicacio@gencat.cat, indicant-hi el vostre nom, cognoms i l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre.

ISSN: 2013-3065

<http://medicaments.gencat.cat>