

Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya

Vol. 17, núm. 1 · enero – marzo 2019



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

- Interacciones farmacológicas y errores de medicación. A propósito de un caso... Ejemplo de error de medicación con quimioterapia.
- La toxicidad por interacción entre brivudina y fluoropirimidinas, otro ejemplo.

Interacciones farmacológicas y errores de medicación ■

Marta Massanés. Farmacéutica.

■ A propósito de un caso... Ejemplo de error de medicación con quimioterapia

Se trata de una mujer de 67 años que ingresa en el hospital para recibir un ciclo de quimioterapia intravenoso con etopósido, administrado cada 24 horas durante tres días, y cisplatino (una dosis única). La prescripción se envía al servicio de farmacia del centro donde se preparan las primeras dosis; y se programa la administración para un viernes. En el momento de transcribir la prescripción, el farmacéutico intercambia la duración de tratamiento de los dos fármacos. Es decir, introduce una sola dosis de etopósido y tres días de terapia con cisplatino.

Durante el fin de semana, un segundo farmacéutico, sin acceso a la orden médica original, prepara la segunda dosis de cisplatino según la etiqueta que genera el ordenador, comprobando que la dosis era apropiada para la superficie corporal de la paciente, pero sin darse cuenta de que ya había recibido la dosis de cisplatino el día anterior.

Además, cuando la dosis llega a la paciente, la enfermera pasa por alto la doble comprobación que permite verificar la orden médica original. Así, la paciente recibió una segunda dosis de cisplatino en vez de la que se había previsto de etopósido.

Inmediatamente después de haber administrado el fármaco, la enfermera lee la orden original, se da cuenta del error y contacta con el Servicio de farmacia y con el médico prescriptor. Durante los días posteriores a la administración de los medicamentos, la función renal de la paciente empezó a deteriorarse, y la paciente requirió hemodiálisis varias veces durante la hospitalización. Afortunadamente, la paciente se recuperó perfectamente, sin necesidad de diálisis una vez dada de alta.

■ Medidas de prevención de errores de medicación por fármacos de alto riesgo

La tabla 1 muestra las medidas preventivas con el fin de evitar los errores de medicación (EM) producidos durante el proceso terapéutico con medicamentos de alto riesgo.

Tabla 1. Medidas de prevención para evitar errores de medicación durante el proceso terapéutico con medicamentos de alto riesgo.

PROCESO TERAPÉUTICO	MEDIDAS DE PREVENCIÓN
PRESCRIPCIÓN	Informatización del proceso con un programa específico, con el fin de evitar la transcripción. Utilizar protocolos validados por un equipo multidisciplinar.
VALIDACIÓN	Formación específica del equipo clínico e implicación en un equipo multidisciplinar.
PREPARACIÓN	Realizar controles de fabricación (gravimétricos y/o visuales). Idealmente, los programas tendrían que estar perfectamente integrados en todo el proceso/circuito.
DISPENSACIÓN	Realizar la comprobación del fármaco en el momento de la entrega de la medicación a las unidades de tratamiento de pacientes (bien sea al personal médico o directamente al paciente). Es un punto que actúa de filtro.
ADMINISTRACIÓN	Realizar una doble comprobación del tratamiento antes de la administración, examinando, si procede, la programación de las bombas de administración, la idoneidad del paciente, etc. La tecnología actual permite enlazar los dispositivos de administración con los programas de prescripción y, a los parámetros de administración requeridos por cada paciente. Por lo tanto, habría que vincular esta tecnología a las identificaciones físicas de los pacientes (p. ej., código de barras en las pulseras de identificación del paciente).

**Todos los puntos del circuito de medicamentos de alto riesgo mejoran con una doble revisión.*

**Se tiene que garantizar la trazabilidad absoluta del proceso.*

**Hay que identificar a los pacientes por nombre y apellidos y algún otro dato más (p. ej., fecha de nacimiento).*

**Si el paciente/cuidador está correctamente informado y dispone del plan de tratamiento, puede actuar de último filtro.*

■ Análisis del incidente y comentarios

Se analiza el caso y se detectan tres puntos clave que hay que reforzar con las medidas que se proponen a continuación.

a) Plan de tratamiento:

- Tiene que estar fácilmente disponible antes de la primera administración de un nuevo régimen de quimioterapia, ya sea en formato electrónico o bien en papel.
- Como mínimo, tiene que incluir el diagnóstico del paciente, los nombres y las dosis de medicación, la duración del tratamiento y los objetivos de la terapia.
- Tiene que ser revisado y aprobado por un equipo multidisciplinar que incluya profesionales de medicina, de enfermería y de farmacia.

b) Doble control:

- Antes de la administración de la quimioterapia, una segunda persona autorizada para preparar o administrar la medicación tiene que realizar una verificación independiente de la información del plan de tratamiento y la preparación del producto.

c) Registros electrónicos:

- El uso de planes de tratamiento electrónicos estandarizados mejora la seguridad en la administración.
- Las órdenes médicas se tendrían que poder ver simultáneamente en cualquier momento por cualquier profesional que esté involucrado en el cuidado del paciente.
- Algunos errores asociados a la prescripción electrónica se pueden producir por el hecho que los dos fármacos a seleccionar aparezcan consecutivamente en la pantalla del ordenador y se seleccione accidentalmente la línea equivocada.
- También hay que tener en cuenta que el aumento de la dependencia de los sistemas electrónicos puede reducir la comunicación entre el personal sanitario y conferir un exceso de confianza.

■ Referencias bibliográficas

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

La toxicidad por interacción entre brivudina y fluoropirimidinas, otro ejemplo ■

Glòria Cereza. Farmacóloga. Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Las interacciones farmacológicas (IF) son modificaciones o alteraciones del efecto de un fármaco provocadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco. Estas modificaciones se suelen traducir en una variación de la intensidad (aumento o disminución) del efecto farmacológico o terapéutico del medicamento, y pueden causar fracaso terapéutico o la aparición de un efecto tóxico.¹ Cuando esta interacción comporta un aumento de las concentraciones plasmáticas (interacción farmacocinética) o aumenta la actividad de un medicamento (interacción farmacodinámica), pueden aparecer efectos no deseados, y son estas las interacciones que tienen un mayor impacto en la seguridad de los pacientes en el uso de medicamentos.

Todo y que es difícil dar cifras concretas de incidencia, algunos estudios en nuestro entorno han mostrado que, en un 51% de las reacciones adversas a un medicamento (RAM) que motivan ingreso hospitalario y en un 44% de los casos mortales en relación con una RAM, se había producido una IF.^{2,3}

No todos los medicamentos tienen el mismo perfil de riesgo para inducir interacciones potencialmente graves. Algunos de los medicamentos que tienen un

mayor potencial son los de estrecho margen terapéutico, con concentraciones terapéuticas y tóxicas muy próximas y dependientes de la dosis. También hay situaciones que dependen del paciente y que suponen un mayor riesgo de IF, como son las patologías que alteran el comportamiento farmacocinético del medicamento (como la insuficiencia renal o hepática) y la polimedicación.

Son muchas las IF perjudiciales que se conocen y es casi imposible recordarlas todas; y este es uno de los motivos por los cuales son una causa frecuente de EM.⁴ Pero es clave para la seguridad evitar la asociación de medicamentos que interactúan ocasionando reacciones adversas especialmente graves e incluso mortales.

Una de estas interacciones, bien conocida y con consecuencias clínicas potencialmente muy graves, es la que se produce con la administración de brivudina en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia antineoplásica, especialmente en pacientes tratados con fluoropirimidinas.

La **brivudina (Nervinex®)** es un nucleósido análogo a la timidina con actividad sobre el virus del herpes zóster.⁵ De todos los antivirales disponibles para el tratamiento del herpes zóster (aciclovir, brivudina, famciclovir y valaciclovir), la brivudina es el que tiene más restricciones de uso y contraindicaciones por motivos de seguridad, y sólo está indicado en pacientes adultos inmunocompetentes. En este sentido, la selección del antiviral oral se tiene que hacer teniendo en cuenta siempre las contraindicaciones, las comorbidades (p. ej., la insuficiencia renal) y las posibles interacciones farmacológicas que puede presentar el paciente.⁶

Está **contraindicada** en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos que reciben quimioterapia antineoplásica con antimetabolitos con estructura de fluoropirimidinas, como el **5-fluorouracil** (Fluorouracilo EFG), incluidas las preparaciones tópicas (Actikerall®) o sus profármacos (p. ej., **capecitabina** -Xelcip®, Xeloda®, Zapecine®, Capecitabina EFG), **floxuridina** -no comercializada en España-, **tegafur** (Utefos®) o la combinación de fármacos que contengan estos principios activos y otras 5-fluoropirimidinas (p. ej., **flucitosina** -antifúngico sistémico no autorizado en España). También, puesto que la inhibición de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) por medio del bromovinil uracilo (BVU) es irreversible, y no recupera la actividad normal hasta pasadas cuatro semanas, es necesario respetar un intervalo mínimo de cuatro semanas antes de iniciar un tratamiento con fluoropirimidinas en un paciente que ha recibido brivudina.⁵

La contraindicación viene motivada por la interacción que se produce con su principal metabolito, el BVU. Este inhibe la enzima DPD, que regula el metabolismo de los nucleósidos endógenos (p. ej., timidina) y de los fármacos pirimidínicos, como el 5-fluorouracil (5-FU). La presencia de este metabolito aumenta la semivida de eliminación y las concentraciones plasmáticas del fármaco antineoplásico, hecho que aumenta la toxicidad, fundamentalmente gastrointestinales y hematológicas.⁷ El impacto clínico de esta interacción se puede ver incrementado si el paciente tiene un déficit parcial de la enzima DPD, aspecto de difícil diagnóstico hasta que se produce la exposición al fármaco pirimidínico.⁸ Como precaución adicional, se recomienda medir la actividad de DPD antes de empezar un tratamiento

con 5-FU y medicamentos relacionados en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.⁵

A pesar de ser una interacción conocida potencialmente mortal, incluida en las fichas técnicas, prospectos, envases, y que ha sido motivo de notas informativas de seguridad emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el año 2012 y 2017 a raíz de la notificación de casos mortales al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV),^{9,10} se siguen produciendo casos graves por la administración concomitante de brivudina y algún fármaco pirimidínico, especialmente con capecitabina.

El *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* se hizo eco de este riesgo y de un caso mortal notificado en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña. Se trataba de un paciente en tratamiento con Xeloda® (capecitabina), que cinco días después de iniciar tratamiento con brivudina (Nervinex®) para tratar un herpes zóster, presentó toxicidad cutánea y gastrointestinal. A pesar de suspender la medicación al detectarse la contraindicación absoluta entre estos dos fármacos, los síntomas cutáneos y digestivos empeoraron; coincidió con una grave toxicidad hematológica y el desenlace fue mortal.¹¹

Este caso es un claro ejemplo de reacción adversa grave por IF motivada por un EM. Se ha producido inicialmente un error de prescripción, vistas las contraindicaciones de brivudina (medicamento prescrito) y el tratamiento farmacológico que el paciente ya seguía (capecitabina), que no ha sido detectado hasta que el paciente ha manifestado el efecto adverso por interacción.

Es esencial conocer bien los fármacos que se prescriben y el potencial de interacción que comportan. Sin embargo, incluso conociendo esta interacción y contraindicación entre brivudina y fluoropirimidinas, el hecho de que la prescripción y la dispensación de estos medicamentos se hagan en ámbitos asistenciales diferentes favorece que la asociación pase desapercibida y resulte más complicado detectar el riesgo de esta interacción. Además, alguno de estos medicamentos, como la capecitabina, se administra tanto por vía oral como tópica.

Todo profesional sanitario que prescriba o dispense brivudina (Nervinex®) tiene que descartar que el paciente esté utilizando, o tenga que utilizar en las próximas semanas, cualquiera de estos medicamentos pirimidínicos. Esta situación es más probable si se trata de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de colon o recto, o cáncer gástrico.

Entre las medidas prácticas que permitan evitar esta interacción potencialmente tan peligrosa y proteger a los pacientes, las herramientas informáticas de apoyo a la prescripción coordinadas entre niveles asistenciales, tendrían que alertar en tiempo real de la contraindicación absoluta de la prescripción de estos fármacos.

El farmacéutico comunitario, como último contacto con el sistema sanitario, también tiene que contribuir a la prevención de este EM, comprobando que el paciente no toma antineoplásicos en el momento de la dispensación de brivudina, y reforzando la información al paciente y/o familiares y cuidadores sobre aspectos de seguridad de su uso.

■ Conclusiones

Las IF pueden ocasionar reacciones adversas y son una causa importante de EM que causan daño en los pacientes.

Conocer bien los medicamentos que se prescriben, tener presentes sus interacciones, y el perfil de los pacientes con más riesgo para presentarlas, ayuda a prevenir reacciones adversas graves. Para las asociaciones peligrosas de medicamentos también son de utilidad las alertas en los sistemas de prescripción para las cuales están absolutamente contraindicadas por los graves efectos adversos que pueden provocar. La implicación del farmacéutico comunitario durante la dispensación puede contribuir a evitar el riesgo de EM en momentos en que puede haber una falta de comunicación sobre los tratamientos farmacológicos entre los profesionales sanitarios de los diferentes niveles asistenciales. El farmacéutico también tiene que poder colaborar en la educación sanitaria de los pacientes, advirtiéndolos de los posibles efectos perjudiciales de los fármacos que están tomando.

Para favorecer la seguridad de los pacientes es necesario integrar la información sobre los riesgos derivados del uso del medicamento, tanto los del propio medicamento (RAM) como los derivados de los procesos implicados en su utilización (EM). Así pues, y vista la importancia de hacer un uso seguro de los medicamentos, hay que notificar las RAM que se derivan de un EM al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

■ Referencias bibliográficas

- ¹ Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. Med Clin (Barc). 2006; (127): 269-75.
- ² Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Lleva<A[Lleva|Trae]> N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(3):361-7.
- ³ Montané E, Arellano AL, Sanz Y, Roca J, Farré M. Drug-related deaths in hospital inpatients: a<A[En|A]> retrospective cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(3):542-52.
- ⁴ Consejo asesor para la prevención de los errores de medicación de Cataluña. Recomendaciones para la prevención de los errores de medicación. Recomendaciones para la prevención de los errores de medicación. 2ª edición. Marzo 2008. Disponible en línea en: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/2_seguretat_i_medicaments/document_s/recomanacions08.pdf> Consultado: 28 de marzo de 2019.
- ⁵ Ficha técnica de Nervinex. Disponible en línea en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64917/FichaTecnica_64917.html.pdf> Consultado: 28 de marzo 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. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31(1):20-9. Disponible en línea en: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13957>> Consultado: 28 de marzo 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(1):72-3.
- ⁸ López Sobella M, Criado Illana MT, Esteban Herrera B, López Arranza MC. Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada en deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. Farm Hosp. 2008;32(1):54-6.
- ⁹ Brivudina (Brinix®, Nervinex®, Nervol®): riesgo de interacción mortal en combinación con 5-fluoropirimidines, recordatorio de las contraindicaciones de uso. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2012;10:10-11. Disponible en línea en: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v10_n3.pdf> Consultado: 28 de marzo 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 en línea en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.pdf> Consultado: 28 de marzo de 2019.

¹¹ Brivudina (Nervinex®) y fluoropirimidinas: toxicidad mortal por interacción farmacológica. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2017;4:13-14. Disponible en línea en: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v15_n4.pdf> Consultado: 28 de marzo de 2019.

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Maria Sardà

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

Conflicto de intereses. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con los contenidos de esta publicación.

Suscripciones. Podéis formalizar vuestra suscripción al boletín a través de la dirección de correo electrónico errorsmedicacio@gencat.cat, indicando vuestro nombre, apellidos y dirección de correo electrónico donde queréis recibir lo.

ISSN: 2013-3065

<http://medicaments.gencat.cat>