

Evaluación del fallo terapéutico

Por **médica Ximena Trillos Sánchez**

Toxicóloga Clínica

Profesora de Cátedra Universidad de Antioquia

Asesora Programa Nacional de Farmacovigilancia de Coomeva EPS S.A.

Los programas de farmacovigilancia, además de procesar y documentar las reacciones adversas a los medicamentos conocidas y no conocidas, potencialmente prevenibles o no, también se ocupan de monitorizar problemas con los medicamentos que puedan asociarse a la calidad o a otros eslabones de la cadena del medicamento (almacenamiento, distribución etc.) que la puedan afectar, y que frecuentemente son reportados como Fallo Terapéutico. Para lograr el análisis adecuado del Fallo Terapéutico es indispensable el diligenciamiento correcto del Formato de Reporte de Reacción Adversa a Medicamento, FORAM, que contenga la información pertinente a este tipo particular de evento adverso. (1, 2)

Antes de avanzar es necesario recordar una serie de definiciones enmarcadas en el campo de la farmacología, que son indispensables para el abordaje adecuado del tema:

EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO (EAM): Suceso clínico desfavorable que se presenta con relación al tratamiento con un medicamento, pero que no necesariamente tiene una relación de causalidad con este. (3, 4, 5).

REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM): Respuesta nociva e involuntaria a un medicamento usado en las dosis recomendadas para tratamiento, profilaxis o diagnóstico. Esto implica que se ha establecido una relación de causalidad.(3, 4, 5).

EFICACIA: Es la capacidad de producir un efecto terapéutico determinado en el contexto de los ensayos clínicos, donde se hace una estricta selección de los pacientes y se tiene control sobre todas las variables que puedan influir en el efecto. Es decir que la eficacia es determinada en condiciones ideales (3, 4, 5).

EFFECTIVIDAD: Es la presentación del efecto terapéutico de un fármaco cuando es utilizado en el contexto habitual, equivalente a condiciones reales tanto de prescripción como de uso en los pacientes cotidianos (3, 4, 5).

FALLO TERAPÉUTICO: Es la no consecución del efecto u objetivo terapéutico esperado de un tratamiento. En el sistema de clasificación de RAM elaborado por

Aronson y Edwards, corresponden a las reacciones tipo F (del ingles Failure) (3, 4, 5).

En Colombia se ha venido incrementando el reporte espontaneo de las reacciones tipo fallo terapéutico, asociándolas generalmente, ya desde el reporte mismo, a un problema de calidad del medicamento empleado, pero omitiendo datos pertinentes que ocasiona con frecuencia que este tipo de reportes sean *no evaluables*, es decir el reporte no puede ser adecuadamente analizado por falta de datos.

Adicionalmente, se suele pasar por alto que el fallo terapéutico puede tener un origen multicausal y que deben explorarse todos los factores determinantes. El fallo terapéutico o ineffectividad terapéutica tiene un gran impacto en los sistemas de salud ya que es fuente potencial de sobrecostos y puede alterar la percepción general que médicos, pacientes y sociedad en general tienen del medicamento.

Por todo lo anterior, se hace necesario un enfoque del reporte desde la multicausalidad que puede originarlo.

En la evaluación de las Reacciones Adversas a Medicamentos, incluyendo el fallo terapéutico, es necesario evaluar tres niveles que agrupan los diferentes factores que pueden generarlas; estos son factores relacionados con los medicamentos, con el paciente y con el uso del medicamento (1, 2). Este mismo esquema es aplicable al estudio del fallo terapéutico y lo describiremos con este enfoque a continuación.

1. Factores relacionados con el medicamento.

En primer lugar se parte de una premisa equivocada al esperar que todos los fármacos que utilizamos sean efectivos; olvidamos con frecuencia que casi ningún ensayo clínico reporta eficacia del 100% para determinado efecto terapéutico, a pesar de que se realizan en condiciones absolutamente controladas. Sin embargo, con frecuencia, nos resulta difícil entender por qué, si se hace una prescripción racional, el medicamento resulta ineffectivo.

Obviamente, en este nivel se deben considerar también los defectos farmacéuticos de producción o abastecimiento que pudieran afectar la biodisponibilidad del medicamento causando fallo terapéutico. Es fundamental consignar en el formato los datos pertinentes que faciliten un adecuado análisis en este sentido: el nombre genérico y comercial del producto implicado, forma farmacéutica, numero de lote, fecha de producción y/o vencimiento y otros datos como descripción de la apariencia física del empaque y del producto, así como el lugar de dispensación.

2. Factores relacionados con el paciente.

En las últimas décadas, la farmacogenética se ha encargado de explicarnos la variabilidad interindividual que puede existir en la respuesta a los medicamentos, bien sea en la manifestación de toxicidad o en el caso que nos ocupa, la inefectividad terapéutica de los mismos (6).

De los factores más estudiados, son los referentes a las diferencias metabólicas dadas por la actividad del complejo enzimático Citocromo P450 responsable, en mayor o menor grado, del metabolismo de la mayoría de los fármacos (7). Las isoenzimas integrantes de este complejo pueden presentar polimorfismos con alteraciones en su nivel de actividad que pueden tener potenciales efectos clínicos. Esto puede ocasionar dos situaciones implicadas en fallo terapéutico: o bien que el o los principios activos sean rápidamente metabolizados a compuestos inactivos, sin apenas tiempo de producir efecto a las dosis promedio, como parece ser el caso del Omeprazol para un subtipo de metabolizadores extensos por polimorfismo de la CYP2C19(8); o bien que un medicamento administrado como pro fármaco, que depende de un proceso enzimático para liberar el principio activo, no obtenga el nivel adecuado de transformación, lo que llevaría a una concentración insuficiente del principio activo con la consiguiente inefectividad.

Tal es el caso del clopidogrel que utiliza para su activación la isoenzima CYP2C19 para la cual se ha determinado que existen metabolizadores pobres, lo cual se pudiera asociar a una disminución del efecto o a fracaso terapéutico cuando el fármaco se utiliza a dosis convencionales, pero todavía no se tienen recomendaciones sobre cuál es la posología óptima de este pro fármaco en estos subtipos de población(9).

Otro tipo de inefectividad es la originada en alguna clase de alteración de los receptores que puede involucrar su grado de expresión, afinidad y mecanismos de señalización. Estas alteraciones se pueden presentar por causas genéticas o por respuestas provocadas por los mismos fármacos que pueden explicar, en función del tiempo, fenómenos como la taquifilaxia, desensibilización o tolerancia, cuyos ejemplos más recurrentes implican los receptores β_2 y el uso de fármacos agonistas(10).

Existen reportes de un subtipo de pacientes sin problemas de biotransformación para la warfarina y en los que, sin embargo, su respuesta de anti coagulación a dosis convencionales es nula o escasa, requiriendo dosis que superan hasta veinte o más veces las recomendadas, por lo que se ha atribuido a un defecto genético que altera la afinidad de fijación de la warfarina por su receptor (11).

En los últimos tiempos se han intensificado las investigaciones farmacogenéticas que involucran otros procesos farmacocinéticos como la absorción, transporte y

eliminación de fármacos como determinantes de la respuesta de los mismos, especialmente en temas como VIH, cáncer y trastornos mentales.(12, 13, 14).

Cabe aquí resaltar que en la determinación inicial de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos no están representados todos los grupos étnicos; estas variaciones farmacogenéticas a menudo se establecen en estudios posteriores a la comercialización y estos estudios aún son incipientes en nuestro medio (15).

3. Factores relacionados con el uso del medicamento.

En este nivel se ubican tal vez los factores más variados y complejos que pueden ser responsables de problemas de ineffectividad o fallo terapéutico. Se deben considerar diversos aspectos del uso del medicamento, empezando por su prescripción correcta tanto en indicación aprobada, forma farmacéutica, vía de administración, dosis y tiempo adecuado. También hay que establecer el manejo relativo al transporte y almacenamiento que el paciente le dé a los medicamentos, porque se pueden producir problemas de degradación del principio activo, problemas de disolución o desintegración que, potencialmente, afectan la biodisponibilidad del mismo causando ineffectividad.

Otro aspecto a evaluar es el uso correcto de los dispositivos de entrega que requieren algunos medicamentos; por ejemplo, diversos estudios señalan que una técnica inadecuada de uso de los diversos tipos de inhaladores que contienen los β_2 agonistas y esteroides, pilares fundamentales del tratamiento de los síndromes bronco obstructivos, es a menudo responsable del control inadecuado o de ineffectividad del paciente con estos síndromes, en un rango que fluctúa desde un 20% a un 80% de estos pacientes, identificándose las variables determinantes de estas diferencias tales como edad, tipo y fuente de instrucción, tipo de dispositivo (16, 17).

Así mismo, hay que explorar las probables interacciones que puedan existir debidas al uso de otros medicamentos de prescripción o de venta libre, alopáticos o de medicinas alternativas, al igual que interacciones fármaco-alimento o fármaco-enfermedad.

Por último, pero no menos importante, siempre hay que evaluar el grado de adherencia del paciente a la terapia pues existen múltiples razones, de muy diversa índole, que afectan la adherencia. El porcentaje de no adherencia o cumplimiento para las condiciones crónicas se ha estimado según diversos estudios en aproximadamente un 50% (18, 19).

CONCLUSIONES:

El fallo o ineffectividad terapéutica es un fenómeno multicausal que requiere un enfoque integral para ser analizado de una manera apropiada.

El fallo terapéutico impacta directamente los costos de los sistemas de salud.

Realizar reportes de fallo terapéutico sin un enfoque multicausal es por lo menos una conducta irresponsable.

BIBLIOGRAFÍA:

1. <http://www.invima.gov.co/>
2. <http://www.who.int>
3. Baños, JE., Albaladejo, MG. Principios de farmacología clínica. Bases científicas para la utilización de medicamentos. 1ª Edición. Editorial Masson. 2002.
4. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed Mc Graw Hill. Interamericana. 10ª ed. 2002.
5. Flórez, J., Armijo, JA. Mediavilla, A. Farmacología Humana. Editorial Masson. 4ª ed. 2003
6. Gura, T. After the gold rush: Gene firms reinvent themselves. Science 297: 1982-1984. 2002.
7. Lee, CR. Et al: Cytochrome P450 polymorphisms: A comprehensive review of the in vitro and human data. Pharmacogenetics. 2002; 12(3): (251-263).
8. Kita, t. et al: Optimal dose omeprazole for CYP2C19 extensive metabolizers in anti Helicobacter pylori therapy: Pharmacokinetic considerations. Biol. Pharm. Bull. 25: (923-927). 2002.
9. Steinhubl, SR. Genotyping, clopidogrel metabolism and the search for therapeutic window of thienopyridines. Circulation 2010; Feb 2; 121 (4): 481-3.
10. Dewar, J.C., Hall, I.P. (2003) Personalized prescribing for asthma: is pharmacogenetics the answer? J. Pharm. 55: 279, 289.

11. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N., Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J*
12. Roca B. Pharmacogenomics of antiretrovirals. *Med Clin (Barc)*. 2009;132: 268-71
13. Krynetski, E., Evans, W.E. (1998) Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am. J. Hum. Genet.* 63: 11-16.
14. Ueno, S. (2003) Genetic polymorphisms of serotonin and dopamine transporter in mental disorders. *J. Med. Invest.* 50: 25-31.
15. Ozdemir V, Graham JE, Godard B. Race as a variable in pharmacogenomics science: from empirical ethics to publication standards. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18: 837-41.
16. Prabhakaran L, Lim G, Abisheganaden J, Chee C B E, Choo Y M. Impact of an asthma education programme on patients knowledge, inhaler technique and compliance to treatment. *Singapore Med J* 2006; 47(3):225-31.
17. García Corpas JP, Ocaña Arenas A, González García L, López Domínguez E, García Jiménez E, Amariles P, Faus MJ. Variación del conocimiento al asistir a un taller de asma para farmacéuticos comunitarios. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3):139-42.
18. Silva, GE. Adherencia al tratamiento. Implicaciones de la no adherencia. *Acta Med Colomb* 2005; 30; 268,273.
19. Pladevall, M. Clinical outcomes and adherence to medications measured by Claims Data in patients with diabetes. *Diabetes care* 27: 2800, 2804