

Seguridad de los pacientes con tratamiento medicamentoso para el trastorno de humor

Patient safety in drug therapy for mood disorders

Lic. Samir Antonio Rodrigues Abjaude, Lic. Vanessa de Souza Reis Melo, Lic. Nicole Rodrigues da Silva, Prof. Dr. Luciene Alves Moreira Marques, Prof. Dr. Ricardo Radighieri Rascado

Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad Federal de Alfenas, UNIFAL-MG. Ciudad de Alfenas, Brasil.

RESUMEN

Introducción: las reacciones adversas a los medicamentos son indicadores de seguridad del paciente, que pueden causar impactos clínicos y económicos.

Objetivo: describir las reacciones adversas a los medicamentos en pacientes con trastorno de humor.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo con un método de búsqueda activa en farmacovigilancia, en pacientes con trastornos de humor atendidos por el Centro de Atención Psicosocial y Ambulatorio de salud en Alfenas, Brasil, durante el periodo de enero a julio de 2011. Los pacientes fueron invitados a participar y respondieron preguntas realizadas en su domicilio a fin de detectar las reacciones adversas a los medicamentos, las que fueron analizadas en cuanto a la causalidad y a la gravedad.

Resultados: del total de 31 pacientes, 23 presentaron 60 reacciones adversas a los medicamentos, de ellas el 41,6 % clasifican como probables y 48,3 % como posibles. Todas fueron consideradas no graves, que varían de una a cinco reacciones adversas por paciente. De los 16 medicamentos diferentes utilizados, solo clorhidrato de bupropión no presentó reacciones adversas. Fueron detectadas al menos dos reacciones adversas medicamentos para el resto de los medicamentos.

Conclusión: la búsqueda activa identificó que de cada diez pacientes tratados con medicamentos para el control de los trastornos de humor, siete sufrieron una reacción no grave.

Palabras clave: seguridad del paciente, farmacovigilancia, trastornos del humor, toxicidad de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: adverse drug reactions are indicators of patient safety, which can cause clinical and economic impacts.

Objective: to describe the adverse drug reactions in patients with mood disorders.

Methods: observational, descriptive, cross-sectional and prospective study, with active search method in pharmacovigilance in patients with mood disorders attended by the Center for Psychosocial Ambulatory Health Care in Brazil from January to July 2011. Patients were invited to participate and answer questions posed in their residences in order to detect the adverse drug reactions and to analyze them in terms of causality and severity.

Results: of 31 patients, 23 presented with 60 adverse drug reactions, being 41.6% probable and 48.3% possible. All the adverse drug reactions were not considered serious, ranging one to five adverse reaction per patient. Of the 16 different medicines used, only bupropion hydrochloride did not present ADR. At least two adverse drug reactions were detected for each medicine..

Conclusion: The active search identified that seven patients out of 10 treated with medicines to control mood disorders, had no serious adverse reaction.

Keywords: patient safety, pharmacovigilance, mood disorders, drug toxicity.

INTRODUCCIÓN

La ocurrencia de reacción adversa a medicamento (RAM) posee un papel importante en el impacto al sistema de salud, por producir el aumento de la morbilidad, riesgo de muerte al paciente, aumento del tiempo de tratamiento y los costos asistenciales, reflejándose así en la calidad de vida y en el estado financiero del país.^{1,2}

Para garantizar la seguridad del paciente con trastorno de humor hay que conocer los aspectos relacionados con las reacciones adversas y su manejo, pues aproximadamente un tercio de la población presenta algún trastorno mental a lo largo de la vida, lo que justifica el uso de medicamentos.³

El Ministerio de Salud, a través del Sistema de Información sobre Mortalidad (SIM), mostró de 1996 hasta 2003, que había alrededor de 6 000 muertes, a causa de eventos adversos de medicamentos.⁴ Se estima que el registro de RAM mundial representa no más del 5 a 10 % de la incidencia real.⁵⁻⁷ Así se estableció en Brasil a través de la Ordenanza N ° 1 660 de 2009, el Sistema de Registro e Investigación en Vigilancia Sanitaria (VIGIPOS).⁸ Sin embargo, esto aún no se implementa en muchas ciudades, incluso en Alfenas, Brasil. Otro aspecto relevante se refiere a los pocos estudios de farmacovigilancia existentes en el área de la salud mental.⁹⁻¹² Así el objetivo de este trabajo fue describir las RAM en pacientes con trastorno de humor.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo con un método de búsqueda activa en farmacovigilancia, en pacientes con trastornos de humor.

El estudio se realizó con pacientes del Centro de Atención Psicosocial y del Ambulatorio de Psiquiatría del Hospital Universitario Alzira Velano, en la ciudad de Alfenas, Brasil. La recogida de datos se realizó en el periodo de enero a julio de 2011.

Los criterios de selección fueron pacientes adultos sin distinción de género, admitidos para el tratamiento en los últimos doce meses anteriores a la recolección de datos por el Centro de Atención Psicosocial y por el Ambulatorio, con diagnóstico de trastornos de humor (depresión, distimia o trastorno bipolar), con o sin recaídas, en tratamiento con antidepresivos o estabilizadores del humor. Fue realizada una muestra de conveniencia y los participantes fueron seleccionados de acuerdo con el interés de participar del estudio.

Como criterios de exclusión, fueron eliminados los pacientes que se negaron a participar en la investigación y aquellos que no tenían condiciones de responder a las preguntas.

Fueron realizadas dos citas para cada paciente en sus domicilios en un período mínimo de treinta días. En la primera cita fue realizada una entrevista con un formulario cuyo objetivo era recoger datos acerca de la utilización de medicamentos. Las cuestiones fueron abordadas como parte del flujo de una conversación natural, posibilitando la expresión de objetivos explícitos del estudio como el relato de las RAM presentadas por el paciente durante el uso de los medicamentos.

Después de la primera cita, fue realizado el estudio con base en la literatura para comprender las posibles RAM reportadas por los pacientes.

Por cuestiones éticas fue realizada una segunda cita para orientar a los pacientes en relación a las RAM y al uso racional del medicamento.

Este estudio identificó el tipo, la causalidad y la gravedad de las RAM y los medicamentos que causaron estos eventos en pacientes con trastorno de humor. Para analizar la relación de causalidad de la reacción adversa al haber ocurrido debido a la utilización del medicamento se utilizó la Escala de Probabilidad de RAM propuesta por Naranjo y colaboradores (1981).¹³ De acuerdo con ese método, la reacción adversa puede ser: dudosa, posible, probable y definida.

La clasificación de la RAM en cuanto a la gravedad fue: reacciones graves o no graves, se definió que las RAM graves son las situaciones que ocasionan: muerte, amenaza a la vida, hospitalización o prolongación de la hospitalización, incapacidad significativa o persistente, anomalía congénita, sospecha de transmisión de agente infeccioso por medio de un medicamento y evento clínicamente significativo.^{14,15}

Los datos se analizaron mediante los métodos de estadística descriptiva.

Una de las limitaciones de este estudio es la no descripción de RAM que podrían ser identificadas solo con exámenes de laboratorio. Muchos medicamentos utilizados

por los pacientes del estudio pueden causar alteraciones en la función renal, hepática, tiroidea, sanguínea.

Antes de empezar cualquier procedimiento, el estudio se sometió al Comité de Ética en Investigación de la Universidad Federal de Alfenas (UNIFAL- MG) y se aprobó con protocolo N° 089/2010. Cada individuo fue previamente informado, por escrito, del carácter voluntario de su participación en el estudio y del uso confidencial de las informaciones que serían recogidas. Aquellos que concordaron en participar firmaron el término de consentimiento libre y esclarecido.

Todas las RAM reportadas por los pacientes fueron notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la UNIFAL-CEFAL que las envió a la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) a través del Sistema de Notificación en Vigilancia de la Salud (NOTIVISA).

RESULTADOS

Del total de 31 pacientes estudiados, 26 eran mujeres. De estos, 23 (74,1% del total) presentaron RAM (una a cinco reacciones por paciente). Al analizar la relación de causalidad en el total de 60 RAM, se obtuvieron los siguientes resultados: una RAM definida (1,6 %), 25 probables (41,6 %), 29 posibles (48,3 %) y cinco dudosas (8,3 %). En el cuadro se muestra el análisis de la causalidad según tipo de reacción y medicamento relacionado. Solamente el medicamento clorhidrato de bupropión, utilizado por un paciente con trastorno de humor, no presentó ningún reporte y por eso no fue representado en el cuadro.

En relación a la gravedad, el 100 % de las RAM notificadas se clasificaron como no graves. Los pacientes se expusieron a 52 medicamentos correspondientes a 16 diferentes, de ellos 15 medicamentos presentaron al menos dos RAM. De 52 medicamentos envueltos en el total de 60 RAM, 21 (40,4 %) eran los medicamentos no específicos utilizados para el tratamiento del trastorno de humor, destacando las benzodiazepinas (30,8 %).

El número de RAM reportado en el cuadro es mayor al descrito anteriormente, debido que la misma reacción puede estar asociada a más de un medicamento. Por ejemplo, en un paciente, los síntomas de xerostomía y disturbio del sueño pueden estar asociados con los medicamentos amitriptilina, imipramina y diazepam, porque resultaron en igualdad de causalidad con la misma relación temporal, por lo tanto incapaz de distinguir qué medicamento causó tales síntomas.

Las reacciones más reportadas fueron xerostomía (51,6 %), disturbio del sueño (29,3 %) y temblor (19,3 %).

Cuadro. Reacciones adversas reportadas por los pacientes según medicamentos y causalidad

Medicamentos	Aumen- to del apetito	Xeros- tomía	Cefa- lea	Dis- turbio del sueño	Dolor epi- gástrica	Far- maco- epider- mia	Falta de concentración	Aumento del peso	Náusea	Taquicardia	Problemas de visión	Temblor	Mareo	Vértigo
alprazolam•		c		c	d							c		
carbamazepina		c; c		c		c		b				c		
carbonato de litio		b							b			c; c		
clomipramina	c	b; b												
clonazepam•		b; c	d	b; b; c		c	c	c	b; c		b	b		
clorhidrato de amitriptilina		b; b; b; b; c; c	c; d	c	d		c		b	b; c			b	
diazepam•		c; c	d	c; c; c					c			c	c	c
escitalopram				c										c
fluoxetina		b; c			a; b				c			c		
haloperidol•		c			c									
imipramina		b; c; c; c		c; c								c	c	c
lamotrigina			b	c					c			b	c	
levomepromazina•		c	b	c										
risperidona•									c			c		
sertalina		b			b							c		

• Medicamentos no específicos utilizados para el tratamiento del trastorno de humor, pero pueden ser usados como auxiliares para el control de síntomas como insomnio, síntomas psicóticos y otros.

Nota: Para analizar la relación de causalidad de la reacción adversa al haber ocurrido debido a la utilización del medicamento se utilizó la Escala de Probabilidad de RAM propuesta por Naranjo y colaboradores (1981).¹³ De acuerdo con ese método, la reacción adversa puede ser: definida (a), probable (b), posible (c) y dudosa (d).

DISCUSIÓN

En el estudio de Sengupta et al,¹⁰ además de temblor (19,6 %), las reacciones adversas más comunes fueron el aumento de peso (15,3 %) y la constipación (14,4 %). Esta diferencia se debió a que la investigación se realizó en un hospital psiquiátrico y la mayoría de los medicamentos implicados en las RAM fueron los antipsicóticos (57,1 %).¹⁰

En el presente estudio se evaluaron pacientes ambulatorios con una tasa baja de administración de antipsicóticos. En un estudio de 112 pacientes realizado en un hospital psiquiátrico, se informó sólo cinco reacciones adversas correspondientes a una prevalencia de 4,4 %.⁹ Debido a estos escasos resultados, los profesionales de la salud involucrados asumen la existencia de un subregistro en los reportes de los eventos adversos de medicamentos.

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), la agencia reguladora del Brasil, recomienda en sus normas y reglamentos el registro espontáneo como un medio efectivo de reducir el subregistro.¹⁶ Además un estudio de revisión observó que la ignorancia, la inseguridad, la indiferencia y también la falta de formación en farmacovigilancia de los profesionales de la salud fueron las causas más evidentes del subregistro.¹⁷ Las unidades de farmacovigilancia en los servicios de psiquiatría pueden desempeñar un papel importante en la detección de eventos adversos, la promoción de una educación continua y la alerta a los profesionales de la salud a la posibilidad y las circunstancias de este tipo de eventos para promover la seguridad del paciente.

El tratamiento del trastorno bipolar y de la depresión involucra el uso de varios medicamentos. Pero, se observó que las RAM relatadas estaban relacionadas a varios de los medicamentos no específicos utilizados para el tratamiento del trastorno de humor. Como las benzodiazepinas que son útiles para reducir el riesgo de episodio maníaco debido a la privación del sueño, la agitación y ansiedad.¹⁸

De acuerdo con Fleck et al.,¹⁹ la mayoría de los pacientes en tratamiento para la depresión interrumpe el tratamiento en los primeros 30 días y solo el 27,6 % mantiene el tratamiento por más de 90 días. el tratamiento del trastorno bipolar, es prolongado, por lo que la tasa de no cumplimiento es alta, alrededor de 47 %.²⁰

Ya en un estudio realizado por Pozzi et al.,¹¹ se identificó que la gestión más común de las reacciones adversas fueron la suspensión del tratamiento o la sustitución del medicamento por otro, pero esto tuvo un impacto severo en el curso de la enfermedad. Las RAM son uno de los factores que pueden perjudicar la adherencia al tratamiento. Aunque leves, estas pueden hacer que el paciente no cumpla el tratamiento de forma adecuada. Luego el consejo farmacéutico puede ser útil para lograr mejores resultados de cumplimiento y de efectividad del tratamiento.¹²

En el trabajo realizado por Marques et al.,²² los autores describen cómo manejar los efectos adversos de los medicamentos utilizados para tratar la depresión con el objetivo de reducir el no cumplimiento. Las RAM más frecuentes en este trabajo fueron la xerostomía y trastornos del sueño, lo cual se corresponde con la investigación.

Finalmente, se concluye que la vigilancia activa de medicamentos para el tratamiento de los trastornos de humor identificó que de cada diez pacientes, siete tuvieron una RAM. Que varían de una a cinco RAM por paciente, pero no graves.

Los resultados sugieren la necesidad de búsqueda activa de reacciones adversas a los medicamentos utilizados para los trastornos de humor y la necesidad de la actuación del farmacéutico en servicios de salud mental, especialmente en Centros de Atención Psicosocial con el objetivo de promover el uso racional de estos medicamentos y el manejo adecuado de estas reacciones adversas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al auxilio del Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, PIBIC/CNPq, proceso 135412/2010-2, y a los farmacéuticos Gabriel Tavares do Vale y Rafael Alves Moura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Su C, Ji H, Su Y. Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19(3):217-222.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 40p.
3. World Health Organization. The Global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2008. 160p.
4. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Diretrizes Nacionais para a Vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos sob Vigilância Sanitária. [cited 2014 Sep 14]. Available in: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Vigipos/Assunto+de+Interesse/Diretrizes+Nacionais+de+VIGIPOS>
5. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL, et al. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv* 1995; 21:541-548.
6. Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse drug event reports collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(13): 137-580.
7. Hazell L, Shaki SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29:385-396.
8. Brasil. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União, Brasília*. 24 julho 2009. [cited 2014 Sep 14]. Available in: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html
9. Ortiz MI, Ponce-Monter HA, Fernández-Martínez E, Macías A, Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, et al. Pharmacovigilance of psychoactive medications in a Mexican psychiatric hospital. *Proc West Pharmacol Soc* 2010; 53:44-45.
10. Sengupta G, Bhowmick S, Hazra A, Datta A, Rahaman M. Adverse drug reaction monitoring in psychiatry out-patient department of an Indian teaching hospital. *Indian J Pharmacol* 2011; 43(1): 36-39.
11. Pozzi M, Bertella S, Cattaneo D, Molteni M, Perrone V, Carnovale C, et al.. Are non-serious adverse reactions to psychiatric drugs really non-serious? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23(6): 394-400.

12. Magazù A, Masi G, Germanò E, Gagliostro MS, Siracusano R, Arcoraci V, et al. Safety and tolerability of psychotropic medications in childhood: preliminary data of a pharmacovigilance study. *Minerva Pediatr* 2014; 66(3):187-199.
13. Naranjo CA, Busto U, Seliers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-245.
14. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(3):301-308.
15. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União*. Brasília, 11 de fevereiro de 2009.
16. Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005: 28p [cited 2014 Sep 15]. Available in: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>
17. Varallo FR, Guimarães SOP, Abjaude SAR, Mastroianni PC. Causas del subregistro de los eventos adversos de medicamentos por los profesionales de la salud: revisión sistemática. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2014; 48(4):739-747.
18. Marques LAM, Galduroz JCF, Noto AR, Fernandes MR. Atenção farmacêutica nos transtornos de humor. São Paulo: Pharmabooks; 2013.
19. Brasil MA, Carvalho JA, Chagas MHN, Fleck MPA, Giribela AH, Guapo VG, et al. Depressão Unipolar: Diagnóstico. Associação Brasileira de Psiquiatria. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Publicado el 31 de enero de 2011. [cited 2014 Sep 15]. Available in: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/depressao_unipolar-diagnostico.pdf
20. Santin A, Ceresér K, Rosa A. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clín* 2005; 32(1):105-109.
21. Reis VS, Moura RA, Vale GT, Fernandes MR, Rascado RR, Marques LAM. Consejos farmacéuticos a pacientes con trastornos de humor. *Revista Cubana de Farmacia* 2013; 47:353-362.
22. Marques LAM, Galduroz JCF, Noto AR. Pharmaceutical care to patients treated with antidepressants. *Revista de Calidad Asistencial* 2012; 27(1):55-64.

Recibido: 5 de agosto de 2014.

Aprobado: 12 de febrero de 2015.

Ricardo Radighieri Rascado. Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG, Campus Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, 37130-000. Alfenas-MG, Brasil.
Teléfono: +55 3532991349. Correo electrónico: ricardounifal@gmail.com