


Artículo original

Prevalencia de interacciones potenciales evitables entre antidepresivos y otros medicamentos en pacientes colombianos

Jorge E. Machado-Alba^{a,b,*} y Cristhian David Morales-Plaza^a

^aGrupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia,

^bDepartamento de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A., Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO
Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2012

Aceptado el 20 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Agentes antidepresivos
Prescripciones de medicamentos
Amitriptilina
Fluoxetina
Trazodona
Antagonistas colinérgicos
Tramadol
Reacción adversa medicamentosa
Colombia
Farmacovigilancia

R E S U M E N

Objetivos: Determinar potenciales interacciones medicamentosas con antidepresivos y otros fármacos que pueden generar problemas relacionados con medicamentos mediante la búsqueda activa en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Métodos: Estudio descriptivo a partir de las bases de datos de dispensación de medicamentos de Audifarma S.A. a unos 4 millones de usuarios del país; se hizo una revisión sistemática de potenciales interacciones de antidepresivos entre sí y con anticolinérgicos en los meses de octubre a noviembre y con tramadol durante todo el año 2010.

Resultados: Se identificó un promedio mensual de 114.465 usuarios de antidepresivos. De estos, 5.776 (5,0%) recibían dos antidepresivos simultáneamente y 178 (0,2%), tres. La combinación más frecuente fue fluoxetina + trazodona ($n = 3.235$, el 56,9% de los casos). A unos 1.127 (1,0%) pacientes se les prescribió de manera simultánea un anticolinérgico. A 2.523 (2,1%) usuarios se les dispensó al mismo tiempo tramadol, con lo que se elevaba el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.

Conclusiones: Las interacciones medicamentosas representan un riesgo potencial que muchas veces los médicos subestiman. La farmacovigilancia es una herramienta útil para optimizar recursos y prevenir resultados negativos relacionados con la medicación. Se recomienda considerar la búsqueda sistematizada para reforzar los programas de vigilancia de uso racional de medicamentos en el país.

© 2012 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: machado@utp.edu.co (J.E. Machado).

Prevalence of Avoidable Potential Interactions Between Antidepressants and Other Drugs in Colombian Patients

A B S T R A C T

Keywords:

Antidepressive agents
Drug prescriptions
Amitriptyline
Fluoxetine
Trazodone
Cholinergic antagonists
Tramadol
Adverse drug reaction
Colombia
Pharmacovigilance

Objectives: To determine the possible drug interactions with antidepressive agents in data bases of patients in the Health Insurance System of Colombia.

Methods: From data bases of about 4 million users in Colombia, a systematic review of drugs dispensation statistics was made to identify drug interactions between antidepressive agents, cholinergic antagonists and tramadol in 2010.

Results: We identified 114,465 monthly users of antidepressive agents. Of these, 5776 (5.0%) received two, and 178 (0.2%) received three antidepressive agents simultaneously. The most frequent combination was fluoxetine+trazodone (n=3235; 56.9% of cases). About 1127 (1.0%) patients were prescribed a cholinergic antagonist simultaneously; 2523 (2.1%) users were dispensed tramadol at the same time, while raising the risk of serotonin syndrome.

Conclusions: Drug interactions represent a potential risk that is often underestimated by physicians. Pharmacovigilance is a useful tool to optimize resources and prevent negative outcomes associated with medication. It is recommended that systematic search is made to enhance surveillance programs for the rational use of medicines in this country.

© 2012 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las interacciones medicamentosas son modificaciones medibles en las que se tiene en cuenta la magnitud y la duración de acción de un medicamento por la administración previa o concomitante de otra sustancia farmacológica¹. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) se definen como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y pueda afectar gravemente a la salud de las personas que consumen los fármacos².

Se ha demostrado que las RAM se pueden presentar hasta en el 41% de los pacientes ambulatorios y que en ocasiones se asocian con las diversas interacciones entre diferentes fármacos^{1,3}. Se calcula que entre el 59 y el 81% de las RAM son prevenibles o completamente evitables^{4,5} y que hasta el 23% puede terminar en hospitalización^{5,6}.

La farmacoepidemiología y la farmacovigilancia han contribuido a que se desarrollen medidas de identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a la utilización de medicamentos ya comercializados y a la identificación de los posibles efectos indeseables que no se observaron durante las investigaciones clínicas previas. La literatura muestra ejemplos de arritmias letales producidas por el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT⁷, y recientemente se ha retirado del mercado la rosiglitazona y la sibutramina, por los riesgos cardiovasculares que conlleva su empleo^{8,9}.

La utilización de medicamentos antidepressivos se ha extendido en los últimos años, debido al potencial terapéutico de estos medicamentos en diversas afeciones, entre ellas el trastorno depresivo mayor, la distimia, fase depresiva del trastorno afectivo bipolar, el trastorno obsesivo compulsivo, algunos trastornos de la alimentación e incluso dolor crónico,

migraña, enuresis nocturna, incontinencia urinaria, trastornos por déficit de atención e hiperactividad y, finalmente, algunos trastornos del sueño¹⁰⁻¹⁷. Con el uso cada vez mayor de este grupo de medicamentos, viene aumentando el potencial de reacciones adversas, particularmente en los ancianos, en quienes la polifarmacia es común^{18,19}.

Además, las entidades reguladoras han emitido alertas sobre los riesgos que conlleva el uso indiscriminado de estos medicamentos, especialmente en la infancia, donde las RAM pueden ser numerosas, especialmente por el consumo de antidepressivos y psicoestimulantes²⁰, y también se ha reportado el riesgo de síndrome serotoninérgico por el uso concomitante de otros fármacos que elevan las concentraciones de este neurotransmisor, entre ellos el tramadol¹⁹.

Se pretende describir la prevalencia de potenciales interacciones medicamentosas evitables entre fármacos antidepressivos y entre estos y otros grupos de medicamentos usados con frecuencia en la práctica clínica en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

Material y métodos

Estudio descriptivo observacional de corte transversal. Audifarma S.A. es un operador logístico que se encarga de la dispensación institucional de medicamentos e insumos a diferentes clientes que prestan servicios de salud en Colombia. Actualmente dispensa aproximadamente 1,2 millones de fórmulas al mes a unos 4 millones de usuarios en diferentes regiones del país, lo que corresponde aproximadamente a un 20,3% de la población activa afiliada al régimen contributivo del SGSSS. Toda la información sobre la dispensación de medicamentos se almacena en una plataforma Linux en una base de datos POSTGRESQL, y utilizando el aplicativo DELPHI

para Windows se obtiene una serie de estadísticas por cliente institucional (p. ej., empresas promotoras de salud [EPS] o instituciones prestadoras de servicios [IPS]), ciudad, usuario y medicamento.

El equipo de profesionales del departamento de farmacoepidemiología de dicha empresa, que incluye médicos, enfermeros, epidemiólogos, químicos farmacéuticos, farmacólogos y farmacoepidemiólogos, se encarga de revisar las estadísticas generadas en búsqueda de medicamentos que podrían relacionarse específicamente con resultados negativos asociados al empleo de la medicación (RNM), que incluyen problemas de necesidad, efectividad y seguridad²¹.

Una vez identificados los medicamentos que pueden asociarse con RNM, se procedió a realizar una búsqueda activa de la dispensación de todos los fármacos de interés. Para lograr la identificación de las potenciales interacciones, se establecieron los siguientes criterios de búsqueda: a) dispensaciones concomitantes de más de un antidepresivo durante el mismo mes, considerando los meses de octubre y noviembre de 2010; b) dispensaciones de antidepresivos tricíclicos (ATC) y fármacos anticolinérgicos (atropina, butilbromuro de hioscina, propanelina, flavoxato, oxibutinino, tolterodina, ipratropio, tiotropio, biperideno, trihexifenidilo) el mismo mes, y además se hizo la búsqueda para dispensaciones del mismo día durante los meses de octubre y noviembre de 2010, y c) dispensaciones de un antidepresivo y tramadol simultáneamente, por lo que se capturó a los pacientes que recibieron estas combinaciones en un mismo mes durante los 12 meses comprendidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010.

El protocolo se sometió a la aprobación del Comité de Ética Médica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de «investigación sin riesgo», según la resolución N.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud²². Para el análisis de los datos, se utilizó la hoja electrónica Microsoft Excel para Windows.

Resultados

Asociación de dos o más antidepresivos

Se identificó a 115.907 usuarios que recibieron un medicamento antidepresivo en el mes de octubre y 113.024 en el mes de noviembre de 2010, afiliados a seis EPS y atendidos en 52 IPS en 19 ciudades del país. En dicha población se identificó a 5.862 (5,1%) y 5.690 (5,0%) pacientes a quienes se dispensaron concomitantemente dos antidepresivos, 176 y 178 pacientes (0,2%) con tres antidepresivos, 6 y 4 pacientes con cuatro antidepresivos y 2 casos más con cinco, en octubre y noviembre respectivamente, que están en mayor riesgo de sufrir un posible síndrome serotoninérgico.

Las combinaciones más frecuentes fueron: fluoxetina + trazodona (n = 3.235; el 56,9% de los casos), amitriptilina + fluoxetina (n = 1.048 [18,1%]) y amitriptilina + trazodona (n = 255 [4,4%]); también se identificó que la combinación amitriptilina + fluoxetina + trazodona correspondía al 43,8% (n = 77) de las dispensaciones con tres agentes antidepresivos.

Asociación de antidepresivos tricíclicos y medicamentos anticolinérgicos

Se halló que 57.350 pacientes recibieron en promedio por mes algún medicamento anticolinérgico. Del total de pacientes con las prescripciones de antidepresivos y antimuscarínicos, se encontraron 1.127 casos (1,0%) de prescripción simultánea, con lo cual puede incrementarse la aparición de reacciones adversas asociadas con sus efectos bloqueadores de los receptores de acetilcolina como xerostomía, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento y taquicardia, entre otras.

Las combinaciones más frecuentes fueron: amitriptilina + butilbromuro de hioscina (n = 708 [el 60,3% de los casos]), amitriptilina + bromuro de ipratropio (n = 432 [36,8%]), amitriptilina + biperideno (n = 57 [4,9%]), amitriptilina + tiotropio (n = 17 [1,4%]).

Uso conjunto de antidepresivos y tramadol

El tramadol, opiáceo de origen sintético empleado para el manejo del dolor, que además tiene acción inhibitoria de la recaptación de serotonina y norepinefrina, lo cual permite su uso en dolores crónicos de tipo neuropático, se dispensó en 2010, a través de 231.091 prescripciones, a una media de 19.257 mensuales. De estos, se encontró que cada mes entre 2.079 y 2.825 pacientes (media, 2.523 personas, el 2,1% de casos de uso combinado) recibieron concomitantemente en la misma prescripción un antidepresivo y tramadol, lo que eleva el riesgo de reacciones adversas, en especial de síndrome serotoninérgico.

Discusión

La búsqueda por medios informáticos de la prescripción de medicamentos es una alternativa eficiente para hallar casos en que se presentan potenciales interacciones entre fármacos que pueden asociarse con problemas de seguridad, efectividad y necesidad, lo cual es un reflejo de la situación de su uso en el país²³. Cabe anotar que este trabajo toma información de más del 20% de la población afiliada al régimen contributivo del SGSSS. Se ha considerado que tales problemas pueden relacionarse con deficiencias en la formación universitaria, carencia de programas de educación médica continua y falta de interés y tiempo de los prescriptores por capacitarse.

La justificación de este tipo de tareas se basa en los frecuentes hallazgos de potenciales interacciones que pueden asociarse a RNM, como el hecho de potenciar su toxicidad con el riesgo incluso de hospitalización o muerte, y obviamente el incremento de los costos para los sistemas sanitarios¹⁷.

Los estudios sobre la prevalencia de posibles interacciones medicamentosas con antidepresivos son escasos. En una publicación canadiense²⁴, se encontró que el 1,0% de la población de edad avanzada utilizaba dos o más antidepresivos; un estudio australiano mostró que el 5% de los pacientes recibieron la combinación de antidepresivos tricíclicos (ATC) con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mientras que en nuestro caso se dispensó algún

antidepresivo a alrededor del 0,9% de los pacientes. Se debe recordar que esta asociación puede traer como consecuencia una mayor tasa de reacciones adversas, en especial de tipo anticolinérgico, ya que algunos ISRS son potentes inhibidores de la CYP2D6, una de las enzimas encargadas del metabolismo de los ATC, y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos²⁵. Además, es recomendable evaluar los posibles problemas relacionados con la administración de fluoxetina + trazodona, ya que se ha descrito que la utilización de estos dos antidepresivos conlleva un aumento del riesgo de suicidio, sobre todo en niños y adolescentes²⁶. Estos casos deben obligar a la evaluación individual de los pacientes para determinar si tales asociaciones están justificadas o no, de acuerdo con la evolución y la gravedad de los cuadros clínicos, para minimizar los posibles daños.

La presentación de boca seca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, midriasis, confusión, pérdida de memoria, alucinaciones y eventos cardiovasculares por el uso combinado de agentes anticolinérgicos se ha descrito ampliamente en la literatura^{1,5,27}, al igual que la comedición de estos con antidepresivos tricíclicos puede exacerbar estas reacciones adversas¹⁹.

La utilización de tramadol ha crecido progresivamente desde su lanzamiento al mercado gracias a sus propiedades analgésicas, su relativa seguridad y su fácil acceso³. Se han reportado frecuencias de uso combinado con antidepresivos de alrededor del 3,6%, cifras superiores a las encontradas en este trabajo, y se ha publicado la aparición de casos de síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, hipomanía, diarrea, fiebre, escalofríos, sudoración e hipertensión, así como mioclonos, temblores y dificultades en la coordinación) en pacientes de Australia, en especial cuando se asocia con moclobemida, un inhibidor de la monoaminoxidasa, ISRS, ATC y con hierba de San Juan^{3,19,28,29}. Las razones de tal diferencia en las prevalencias pueden tener relación con la disponibilidad de los distintos fármacos, el acceso a los servicios de salud y las limitaciones para obtener los fármacos.

Con los resultados encontrados, se hace evidente que las interacciones potenciales entre fármacos de uso en sistema nervioso central son frecuentes y existe un importante número de personas sometidas a este riesgo, que el médico prescriptor debe valorar previamente y el propio paciente debe conocer. Entre las limitaciones de este trabajo, cabe anotar que no se exploraron las historias clínicas ni se entrevistó a los pacientes en búsqueda de los efectos indeseables, por lo que no se registró la prevalencia de la interacción como tal ni la gravedad del efecto. Tampoco se evaluaron interacciones potenciales con otros fármacos como ansiolíticos, anticonvulsivos y antipsicóticos, que también pueden producir resultados negativos asociados con el uso de los antidepresivos.

Consideramos que los dispensadores institucionales de medicamentos deben desarrollar medios de evaluación y actualización continua sobre los riesgos del uso de fármacos y notificar a los prestadores de servicios de salud periódicamente; además, deben realizar un seguimiento de los casos específicos de cada paciente sometido a dicho riesgo, de manera conjunta con el responsable de su atención sanitaria, y valorar las recomendaciones con el fin de garantizar la seguridad en el uso del medicamento^{30,31}.

Si bien este tipo de estrategias no resuelve todos los problemas de seguridad del medicamento, puede brindar elementos para prever la aparición de posibles riesgos para los pacientes, por lo que se recomienda su adopción para reforzar los programas de farmacovigilancia en las instituciones que cuenten con bases de datos sistematizadas sobre la dispensación de fármacos.

Agradecimientos

A Andrés Felipe Quintero, por su apoyo en la búsqueda sistematizada de la información.

Financiación

El trabajo de investigación recibió financiación de Audifarma S.A.

Conflicto de intereses

Uno de los autores tiene relación contractual con Audifarma, S. A., pero expresa que esto no genera ningún conflicto de intereses ni hubo injerencia externa en los resultados o la presentación del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 5.ª ed. Pereira: Postergraph; 2008.
2. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ª ed. Barcelona: Salvat Medicina; 1993. p. 95-107.
3. Roughead EE, Kalisch LM, Barratt JD, Gilbert AL. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:252-7.
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scout A, Walley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ.* 2004;329:15-9.
5. Ruedy J, Ogilvie R. Adverse events: past and future. *CMAJ.* 2004; 171:10.
6. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002;22:915-23.
7. Cubeddu LX. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:166-76.
8. INVIMA. Alerta sanitaria 006-2010. Invima suspende en Colombia la comercialización y uso del medicamento rosiglitazona [citado Oct 2010]. Disponible en: http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/Prensa/2010/Alerta%2006%20%2029sept_Suspension%20Rosiglitazona.pdf
9. INVIMA. Alerta sanitaria 009-2010. Invima cancela registro sanitario de la sibutramina en Colombia [citado Oct 2010]. Disponible en: <http://www.dssa.gov.co/index.php/>

- documentos/doc_details/515-alerta-009-2010-invima-cancela-registro-sanitario-de-la-sibutramina
10. Marazziti D, Golia F, Consoli G, Presta S, Pfanner C, Carlini M, et al. Effectiveness of long-term augmentation with citalopram to clomipramine in treatment-resistant OCD patients. *CNS Spectr*. 2008;13:971-6.
 11. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7 Suppl):4-54.
 12. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S15-25.
 13. Campo-Arias A. Antidepressants in migraine prophylaxis: an approximation. *Rev Neurol*. 2004;38:864-8.
 14. Murray ML, De Vries CS, Wong IC. A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the General Practice Research Database. *Arch Dis Child*. 2004;89:1098-102.
 15. Lin AT, Sun MJ, Tai HL, Chuang YC, Huang ST, Wang N, et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of women with stress predominant urinary incontinence in Taiwan: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Urol*. 2008;8:2.
 16. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM, Knight JR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. 2005;115:1734-46.
 17. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the treatment of sleep disorders: an overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3:118-25.
 18. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition [citado Dic 2010]. Disponible en: http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx
 19. Roughead EE, McDermott B, Gilbert AL. Antidepressants: prevalence of duplicate therapy and avoidable drug interactions in Australian veterans. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41: 366-70.
 20. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions from psychotropic medicines in the paediatric population: analysis of reports to the Danish Medicines Agency over a decade. *BMC Res Notes*. 2010;3:176.
 21. Sabater D, Silva M, Faus M. Guía de seguimiento farmacoterapéutico, Método Dader. 3.ª ed. Granada: Universidad de Granada; 2007.
 22. Ministerio de Salud de Colombia. Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico. Normas científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud. Resolución No. 8430 de 1993 [citado 1 Nov 2009]. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbecontent/library/documents/DocNewsNo267711.pdf>
 23. Machado J, Giraldo C. Farmacovigilancia de interacciones medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. *Rev Invest Andina*. 2011;13:151-61.
 24. Tamblin RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Can Med Assoc J*. 1996;154:1177-84.
 25. McManus P, Mant A, Mitchell P, Birkett D, Dudley J. Co-prescribing of SSRIs and TCAs in Australia: how often does it occur and who is doing it? *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:93-8.
 26. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ*. 1995;310:215-8.
 27. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database System Rev*. 2005;(2):CD002876.
 28. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Tramadol: 4 years experience. *Aust Adv Drug React Bull*. 2003;22:2.
 29. Ringland C, Mant A, McGettigan P, Mitchell P, Kelman C, Buckley N, et al. Uncovering the potential risk of serotonin toxicity in Australian veterans using pharmaceutical claims data. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:682-8.
 30. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Moncada-Escobar JC. Active pharmacosurveillance of patients affiliated to the Colombian general social security/health system. *Rev Salud Pública*. 2010;12:580-8.
 31. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C. Identificación de riesgo de toxicidad y otros problemas relacionados con medicamentos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en salud. *Rev Invest Andina*. 2010;12:19-28.