

# ANALISIS FALLA TERAPEUTICO UN EXPERIENCIA EN EL AMBITO CLINICO

WILSON BRICEÑO CASTELLANOS  
2022



# UN POCO DE CONTEXTO...

## Inicio del programa: 2010

- Iniciativa conjunta entre el servicio farmacéutico y el farmacología clínica.

## Creación de comités

- Comité de Farmacovigilancia
- Comité de infecciones; uso seguro de antibióticos

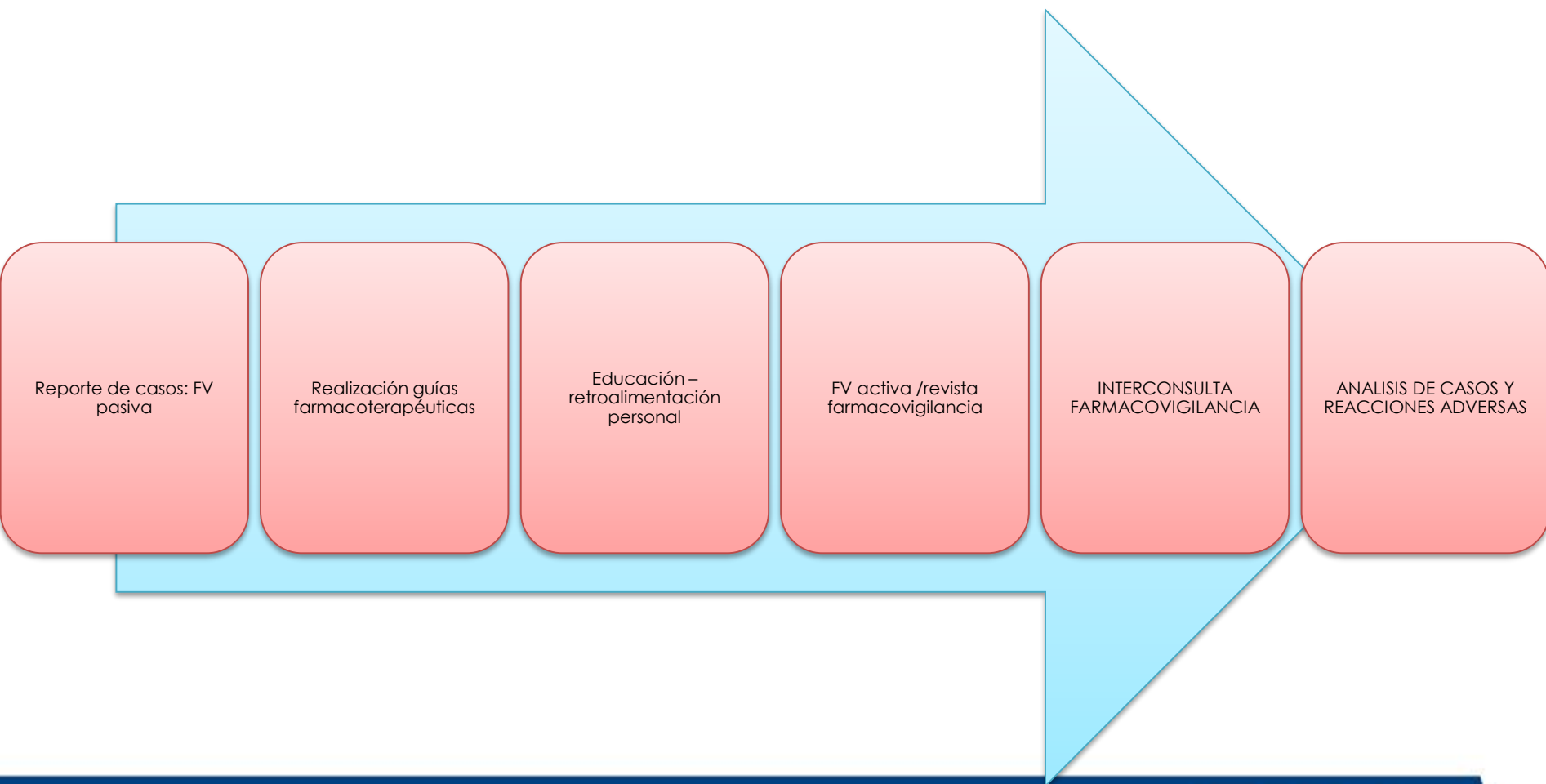
## Objetivos iniciales

- Reporte casos
- Seguimiento casos importantes

## Farmacología Clínica

- 2013: Creación del departamento de farmacología clínica

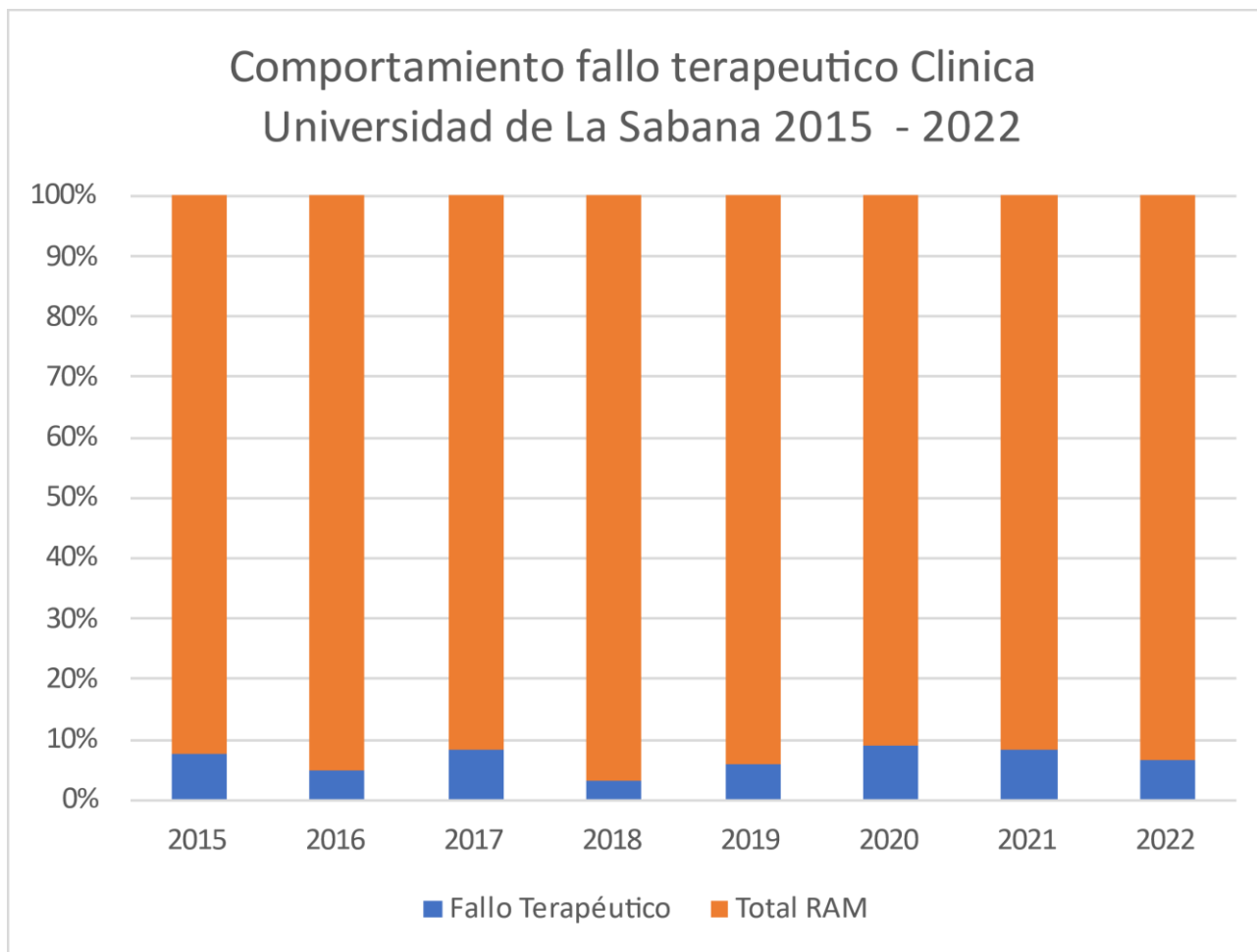
# UN POCO DE CONTEXTO...



# UN POCO DE CONTEXTO...

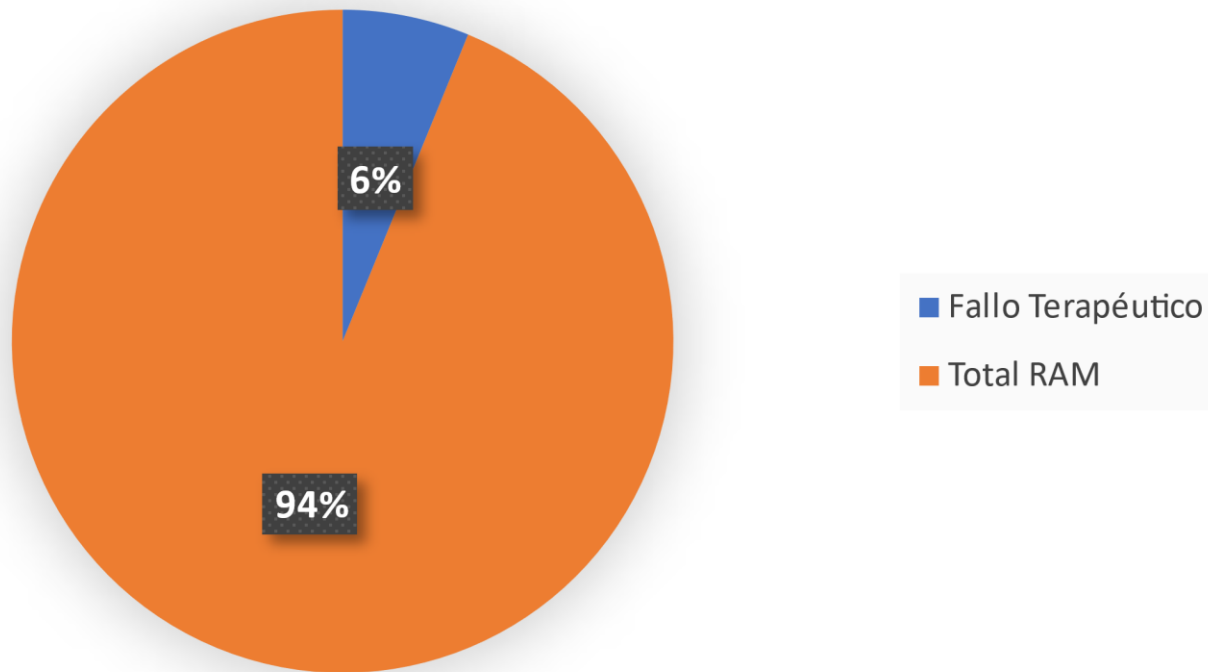
- Análisis de casos y reacciones adversas
- Presentación de casos en comité de farmacovigilancia
- Análisis inicial previo a comité por parte de químico farmacéutico y farmacólogo clínico (Residente-estudiante)
- Análisis de FALLO TERAPEUTICO

# UN POCO DE CONTEXTO



## Un Poco de contexto..

### Fallos terapeuticos



# UN POCO DE CONTEXTO...

- Falla terapéutica causa de 28 – 36% hospitalizaciones
- 20% son una de las causas de ingreso a UCI
- Reporte variable según país y región
- Una causa importante de solicitud de cambio de marca medicamento en la institución.

Hallas J et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. J Intern Med. 1990;228(2):83-90. <http://doi.org/dbzw38>



# DEFINICIONES DIVERSAS

- **“OMS”**
- Sucede cuando un medicamento inesperadamente no produce el efecto indicado por las investigaciones científicas previas
- **“Hallas et al”**
- “Es la ausencia de respuesta terapéutica que podría estar ligada causalmente a una dosis prescrita muy baja; al no cumplimiento o a la reducción/descontinuación de una dosis reciente, y a interacciones o monitoreo inadecuado”

World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. United Kingdom: WHO; 2002. p. 40-3.

Hallas J et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection and the possibility of prevention. J Intern Med. 1990;228(2):83-90. <http://doi.org/dbzw38>



# Falla terapéutica definiciones

- Franceschi *et al.*

“Una **reacción adversa a un medicamento**, en la cual **los efectos esperados del fármaco no ocurren** tras un tratamiento farmacológico prescrito, y que incluye cualquier evento clínico que podría estar relacionado con una dosis prescrita baja, con la reducción/descontinuación de una dosis reciente o con la falta de cumplimiento”

# Falla terapéutica

- “**Reacción adversa** correspondiente a **la falta de efecto terapéutico** del medicamento para el cual ha sido prescrito o empleado  
y que puede **ser secundaria** a uno o varios errores de medicación, entendidos como el uso inadecuado en cualquier punto de la cadena del medicamento; factores del paciente que incluyen la comorbilidad  
o  
la presencia de factores idiosincráticos, o problemas biofarmacéuticos.”
- Inefectividad terapéutica, fracaso terapéutico, ineffectividad terapéutica

# Análisis de falla terapéutica

- Requiere trabajo multidisciplinario y apoyo de servicio tratante, enfermería y servicio farmacéutico
- Escalas y algoritmo como publicado por profesora Claudia Vaca et al es una herramienta fundamental
- Si es posible realizar el análisis en “caliente”
- Es importante en el análisis responder el “porque?”

# Algoritmo

Table 1. Algorithm for the evaluation of TF

Factors	Questions	Yes	No	Do not know	Causality categories
1. Pharmacokinetics	1. Does TF refer to a complex kinetic drug? <sup>*</sup>				<p>1. Possible association with drug misuse</p> <p>If the report refers to a complex kinetics drug, a narrow therapeutic margin and special handling and/or its misuse that is documented, clinical causes that alter the pharmacokinetics, and/or successful documentation of pharmacokinetics (d-d, d-f, d-h) and/or pharmacodynamic interactions and/or physicochemical incompatibility. These interactions can be drug-drug, drug-food, and drug-herb. (This category is related to affirmative factors 1, 2, 3, and 4.)</p>
2. Clinical condition of the patient	2. Does the patient show clinical conditions that may alter the pharmacokinetics? <sup>†</sup>				
3. Use of medication	3. Was the medicine prescribed appropriately? <sup>‡</sup>				
	4. Was the medicine used appropriately? <sup>§</sup>				
	5. Does the medication require a specific administration method that requires patient training? <sup>¶</sup>				
4. Interactions	6. Are there any potential drug interactions? <sup>  </sup>				

# Algoritmo

5. Business competition

7. Does the report explicitly refer to the use of a generic (or specific trademark) brand?<sup>\*\*</sup>

6. Manufacturing quality

8. Is there any biopharmaceutical problem studied?<sup>††</sup>

9. Are there deficiencies in the drug storage systems?<sup>††</sup>

7. Idiosyncratic or nonestablished factors

10. Are there any other associated factors that could explain the TF?<sup>§§</sup>

8. Insufficient information

2. Possible report induced by business interests If the report refers explicitly and exclusively to the use of a generic drug, and/or there are similar reports concerning the same drug and/or from the same institution, and none of the answers to the factors 1, 2, 3, and 4 are affirmative

3. Possible association with a biopharmaceutical problem (quality). If misuse, clinical causes that alter the pharmacokinetics, and interactions have been discarded, there are quality analysis with nonconformities, bioavailability studies for drugs with complex kinetics, and/or alerts from regulatory agencies, deficiencies are established in storage systems and/or there are concerns about counterfeiting or tampering One or more of the answers regarding factors 1, 2, 3, and 4 are negative, plus at least one of the answers to questions regarding factor 6 is affirmative.

4. Possibly associated with an idiosyncratic response or other nonestablished reasons that can explain the TF If no other substantiation explains the therapeutic failure and biopharmaceutical problems have been ruled out. Resistance may be related to partial, total, natural, or acquired resistance to therapy, tolerance, refractoriness, tachyphylaxis, and resistance documented in the literature.

5. Not enough information for the analysis. If the TF report has insufficient information for the analysis

# Problemas que hemos documentado análisis de fallo terapéutico

- 1. Organización en recolección información extensa
- 2. Múltiples causas en un mismo caso de fallo terapéutico
- 3. No se tenía en cuenta datos importantes como registro enfermería, excursiones temperatura farmacia, niveles terapéuticos
- 4. Solicitud cambio de medicamentos en la institución

# Fallo terapéutico

- Instauración de un protocolo para análisis de fallo terapéutico institucional 2019
- Cuenta con la utilización de algoritmo fallo terapéutico  
Profesora Claudia Vaca
- Se incluye un flujograma de búsqueda organizada de la información
- Útil cuando es muy extensa la información
- Permite descartar de manera organizada las causas de fallo terapéutico



# Flujograma y orden de búsqueda de información 1

- 1. Es **correcta** la indicación del medicamento para el paciente evaluado?

FUENTE INFORMACIÓN :

Historia clínica paciente

Paraclínicos

Vademécum

Bases de datos literatura

Registro INVIMA

# Flujograma y orden de búsqueda de información 2

- 2. Es la prescripción del medicamento adecuada?

FUENTES DE INFORMACIÓN  
FORMULA MÉDICA

# Flujograma y orden de búsqueda de información 3

- 3. Fue administrado el medicamento correctamente?

FUENTE DE INFORMACIÓN

Historia clínica  
Registro notas de enfermería  
Kardex de medicamentos



# Flujograma y orden de búsqueda de información 4

- 6. Existe interacción medicamentosa que disminuya efectividad del medicamento?
- Revisión fármacos concomitantes
- Revisión dieta
- Revisión bases de datos Lexicomp
- Revisión interacciones que potencialmente puedan causar fallo terapéutico

# Flujograma y orden de búsqueda de información 5

- 4. El paciente tiene algún potencial riesgo de cambio farmacocinético que pudiera modificar respuesta del medicamento?
- 5.1. Tasa de filtración glomerular
- 5.2. Child Pugh
- 5.3. Poblaciones especiales
  - Embarazo
  - Paciente obeso
  - Extremos de vida
  - Paciente con emesis, antecedente gastrecomías, intestino corto, administración gastrostomías
- 5.7 Paciente crítico, reanimación?
- 5.8 Posible alteración en ADME?
  - Niveles albumina, gases arteriales paciente
- Búsqueda literatura farmacocinética poblacional o relevante de posible impacto clínico

# Flujograma y orden de búsqueda de información 6

- 5. Es el medicamento de estrecho margen terapéutico?
  - 5.1. Se cuenta con niveles terapéuticos?
  - 5.2. Se realizó modificación de dosis reciente?
  - 5.3. Correlacionar con punto anterior

# Flujograma y orden de búsqueda de información 7

- 8. Existe información de problemas con el medicamento?
  - 1. Problemas de almacenaje del medicamento?
  - 2. Excursiones de temperatura farmacia?
  - 3. Reportes INVIMA de problemas con medicamento?
  - 4. Reportes de medicamento fraudulento?
  - 5. Cuenta el medicamento evaluado estudios de bioequivalencia si es de estrecho margen terapéutico?

# Flujograma y orden de búsqueda de información 8

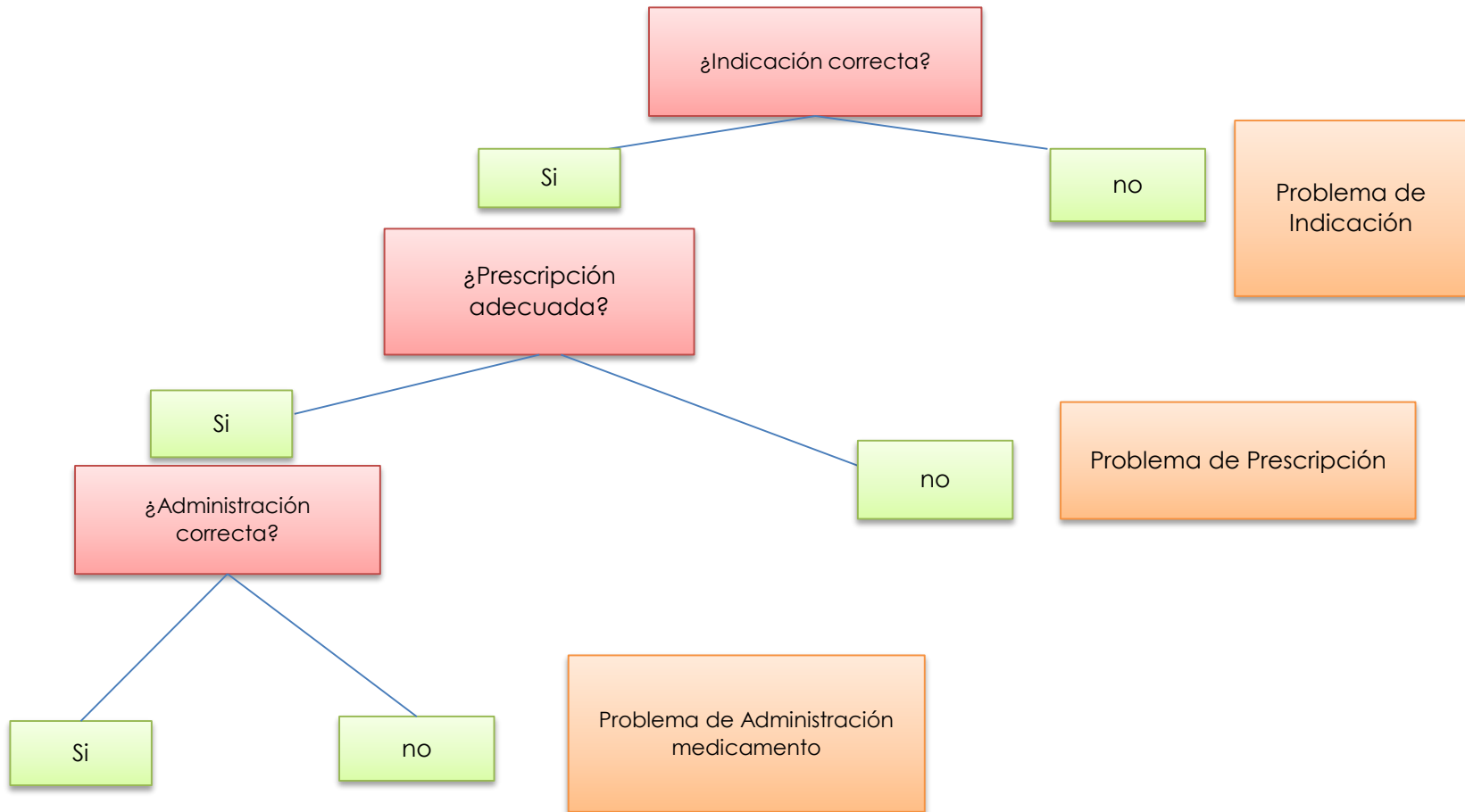
- 9. Es posible que el reporte de fallo terapéutico es inducido?
  - 1. Se cuenta con reportes previos de fallo terapéutico con le medicamento evaluado?
  - 2. Fue una sola persona o diferentes personas que reportan fallo terapéutico?
  - 3. La marca del medicamento se cambio recientemente?
  - 4. En otros servicios donde se utiliza el medicamento se reporta casos similares?
  - Discutir caso con jefe de servicio de reporte y si es posible con otros colegas del reportante evaluando experiencia con medicamento



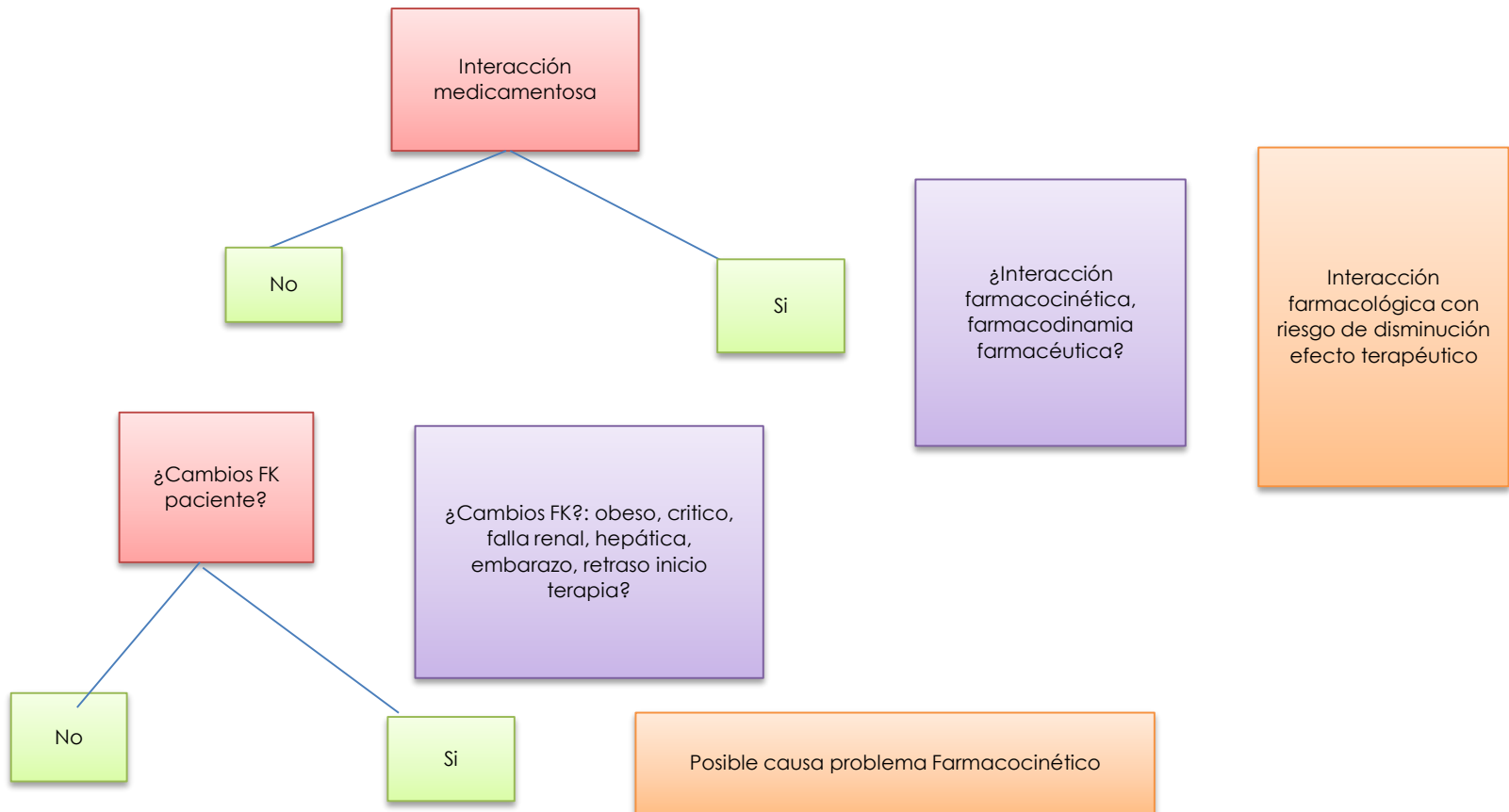
# Flujograma y orden de búsqueda de información 9

- 10. No es posible con la información documentar la causa del fallo terapéutico
- 1. Hay reporte de taquifilaxia o tolerancia con el medicamento evaluado? (tiempo de uso medicamento)
- 2. Caso idiosincrático (metabolizadores rápidos, afinidad receptor?)

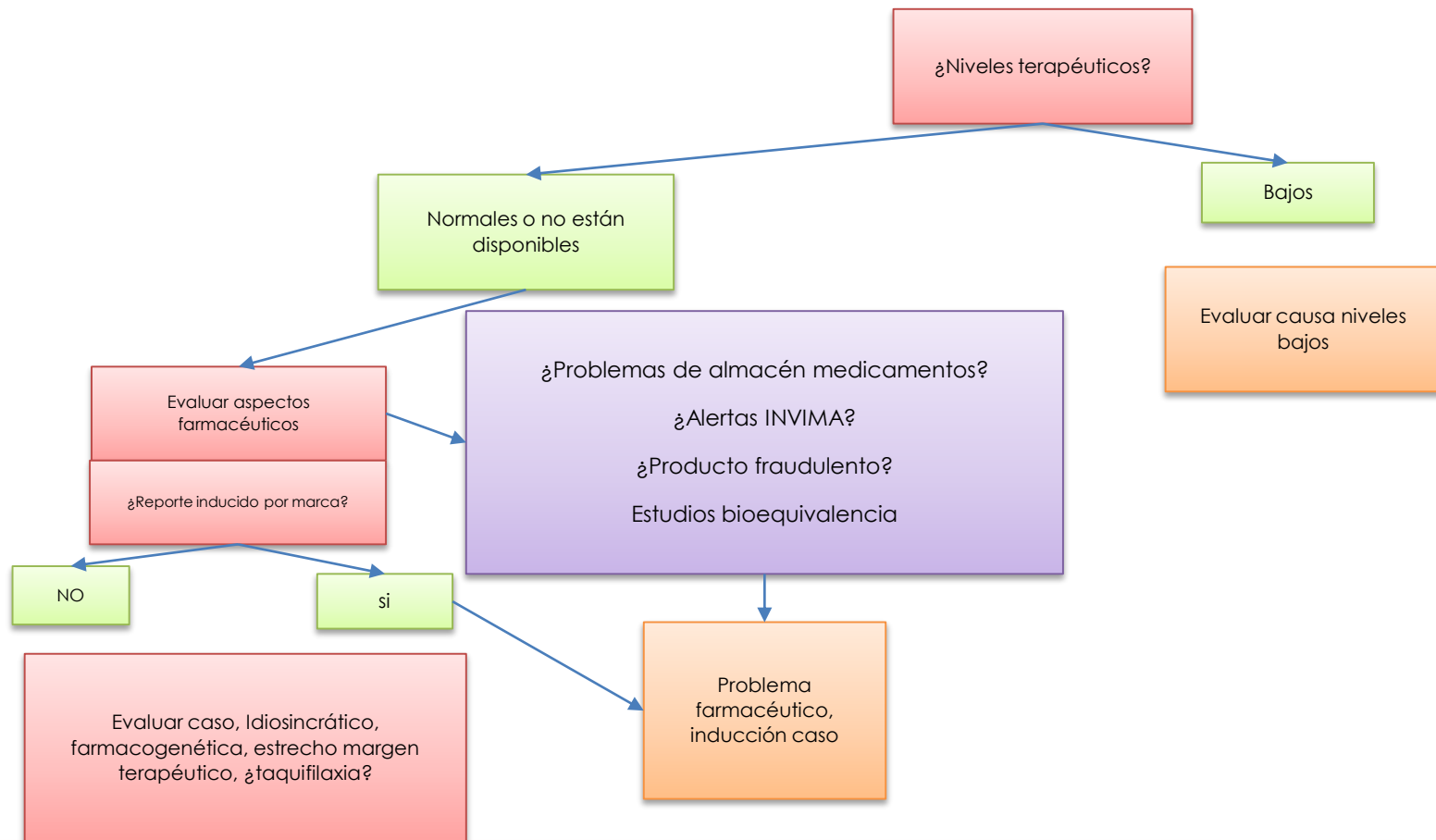
# FLUJOGRAMA REVISION FALLO TERAPEUTICO



# FLUJOGRAMA REVISIÓN FALLO TERAPÉUTICO



# FLUJOGRAMA REVISIÓN FALLO TERAPÉUTICO



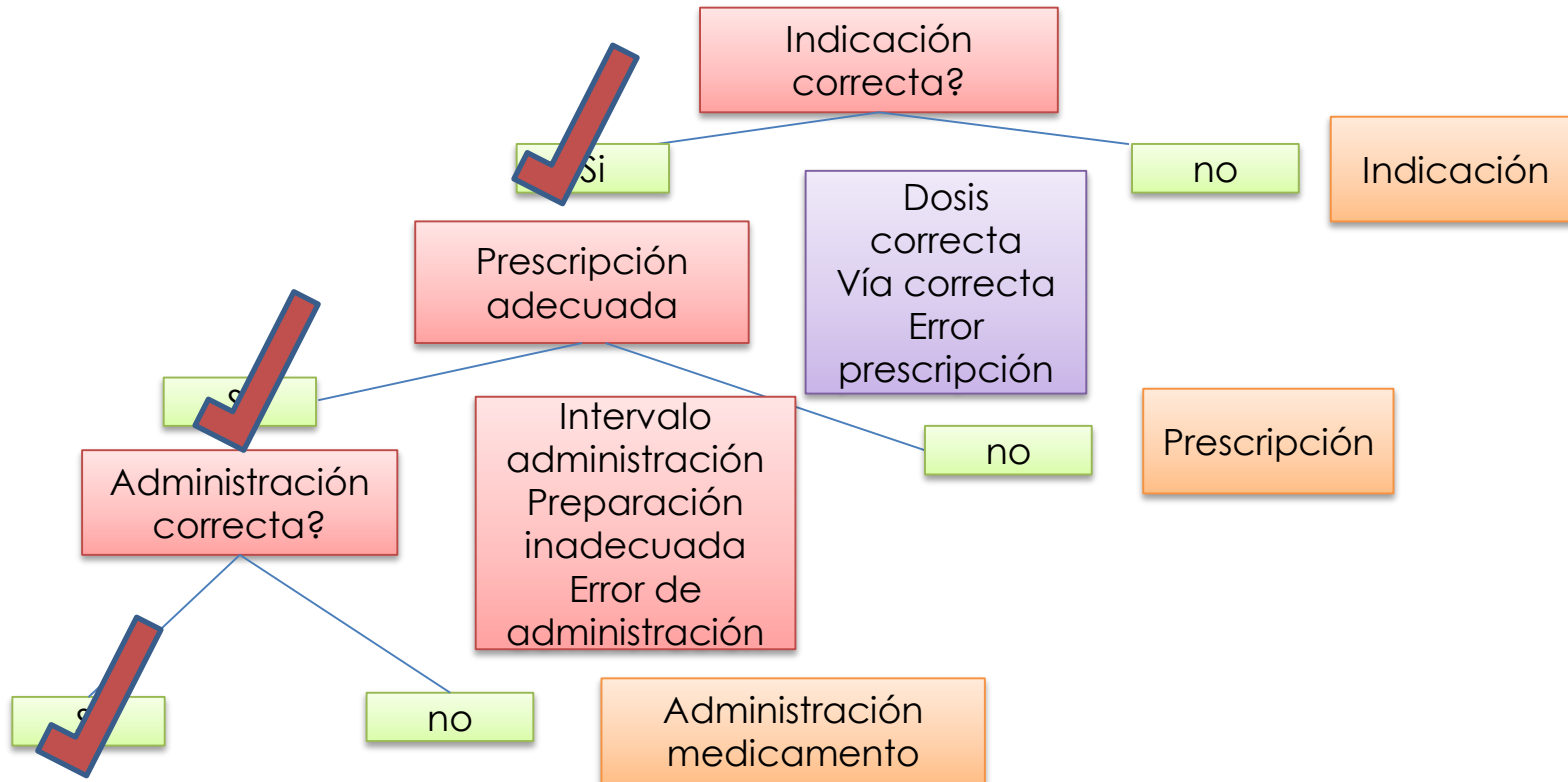
# EJEMPLO 1 CASOS ANALISIS FALLO TERAPEUTICO

- EDAD 49 AÑOS
- Paciente ingresa a la institución por politrauma en accidente de transito, se realiza intervención quirúrgica y es trasladado a UCI
- Paciente con evolución clínica estacionaria se inicia ya controlado sangrado enoxaparina profiláctica 40 mg sc día 15/09/2020

# CASO 1

- Paciente presenta falla ventilatoria, se diagnostica Tromboembolismo pulmonar masivo contraindicado trombólisis, candidato para trombectomía.

# Análisis caso

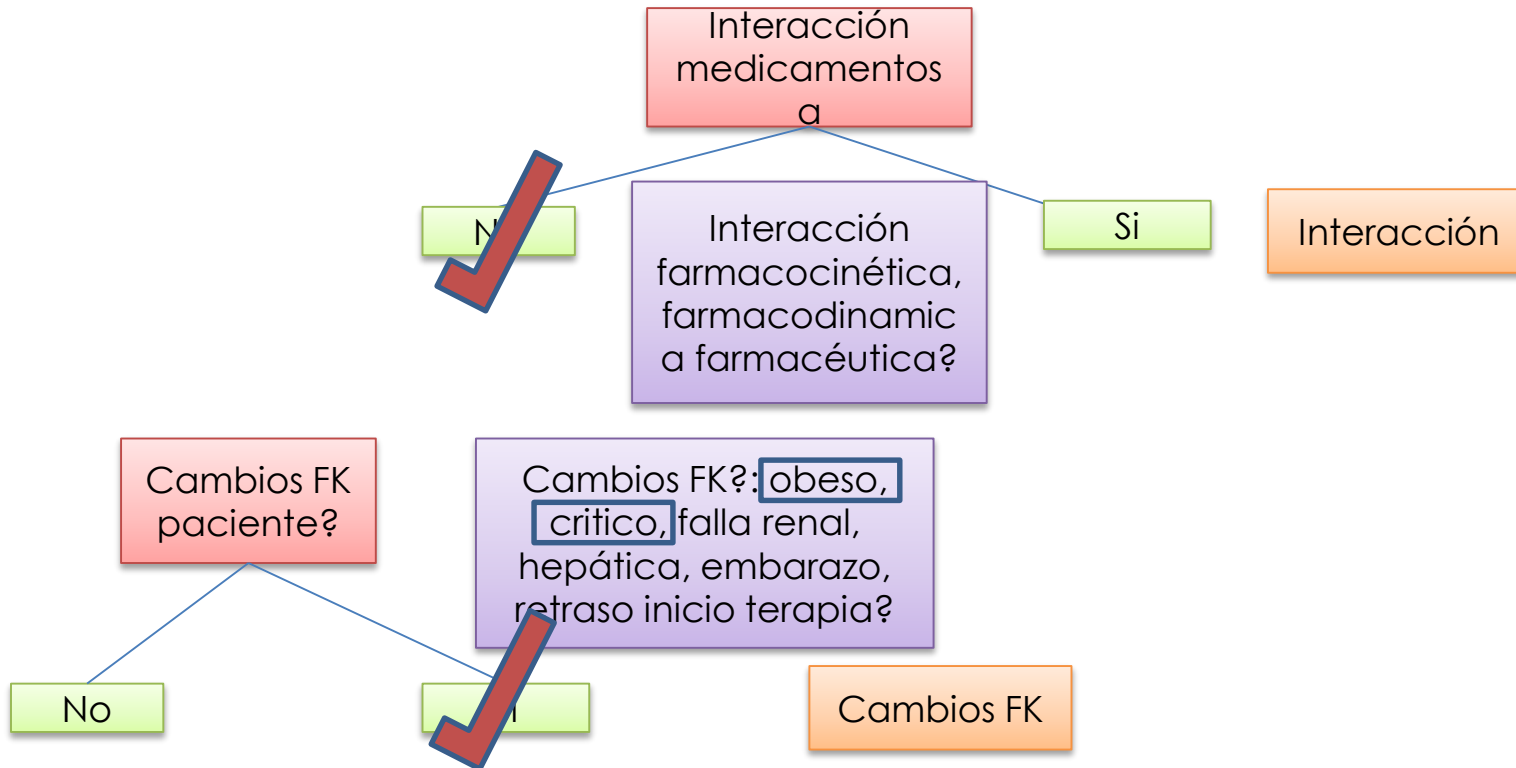


# Administración medicamento

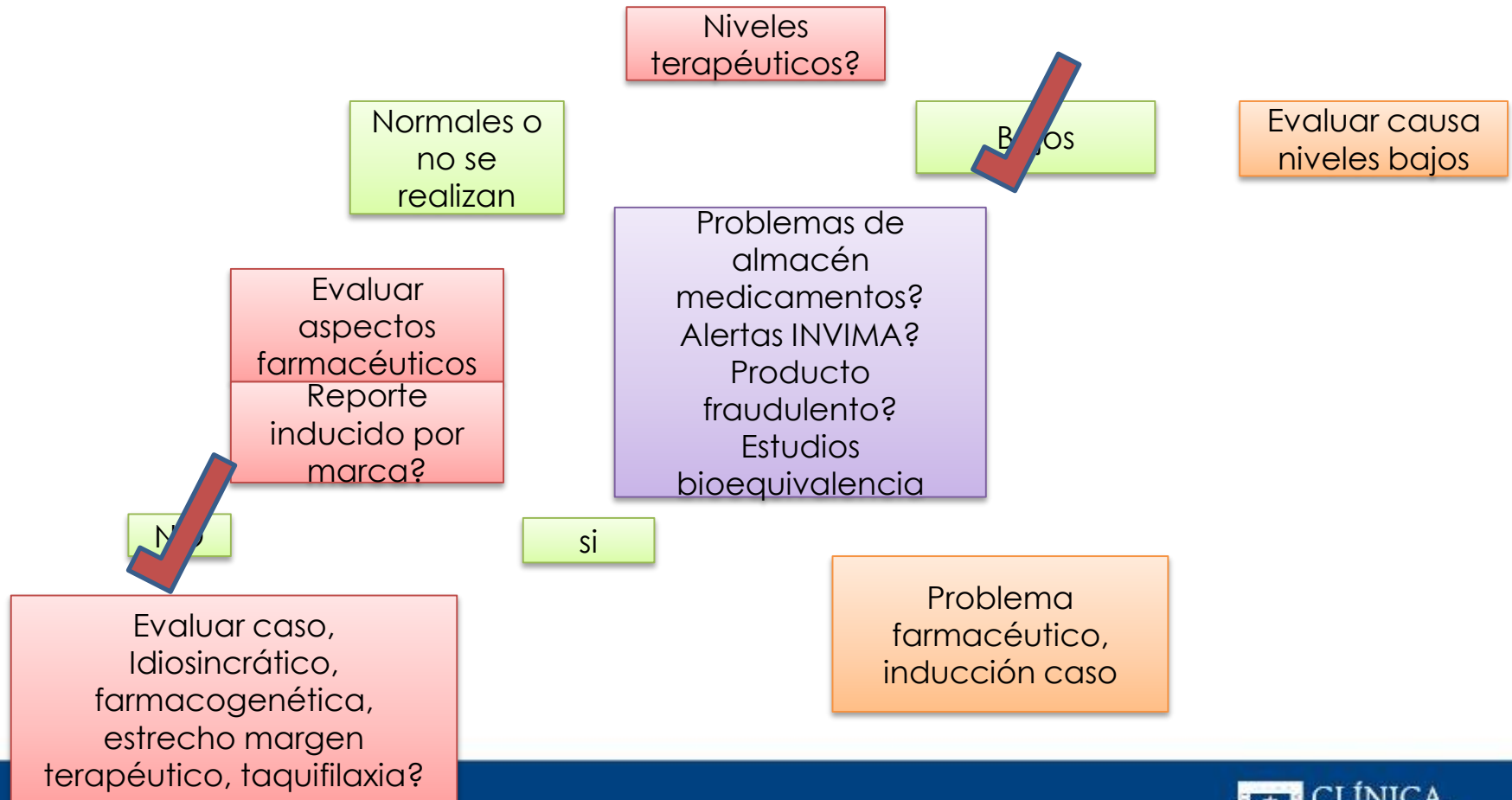
FECHA PRESCRIPCIÓN	DOSIS DE ENOXAPARINA	HORA DE ADMINISTRACIÓN
-7	40 mg/24h	18:00
-6	DIA PROCEDIMIENTO	DIA PROCEDIMIENTO
-5	40 mg/24h	20:00
-4	40 mg/24h	20:00
-3	40 mg/24h	20:00
-2	40 mg/24h	20:00
-1	40 mg/24h	20:00
DIA INDICE ADMINISTRACIÓN	70 mg/12h*	22:00



# Propuesta Algoritmo análisis

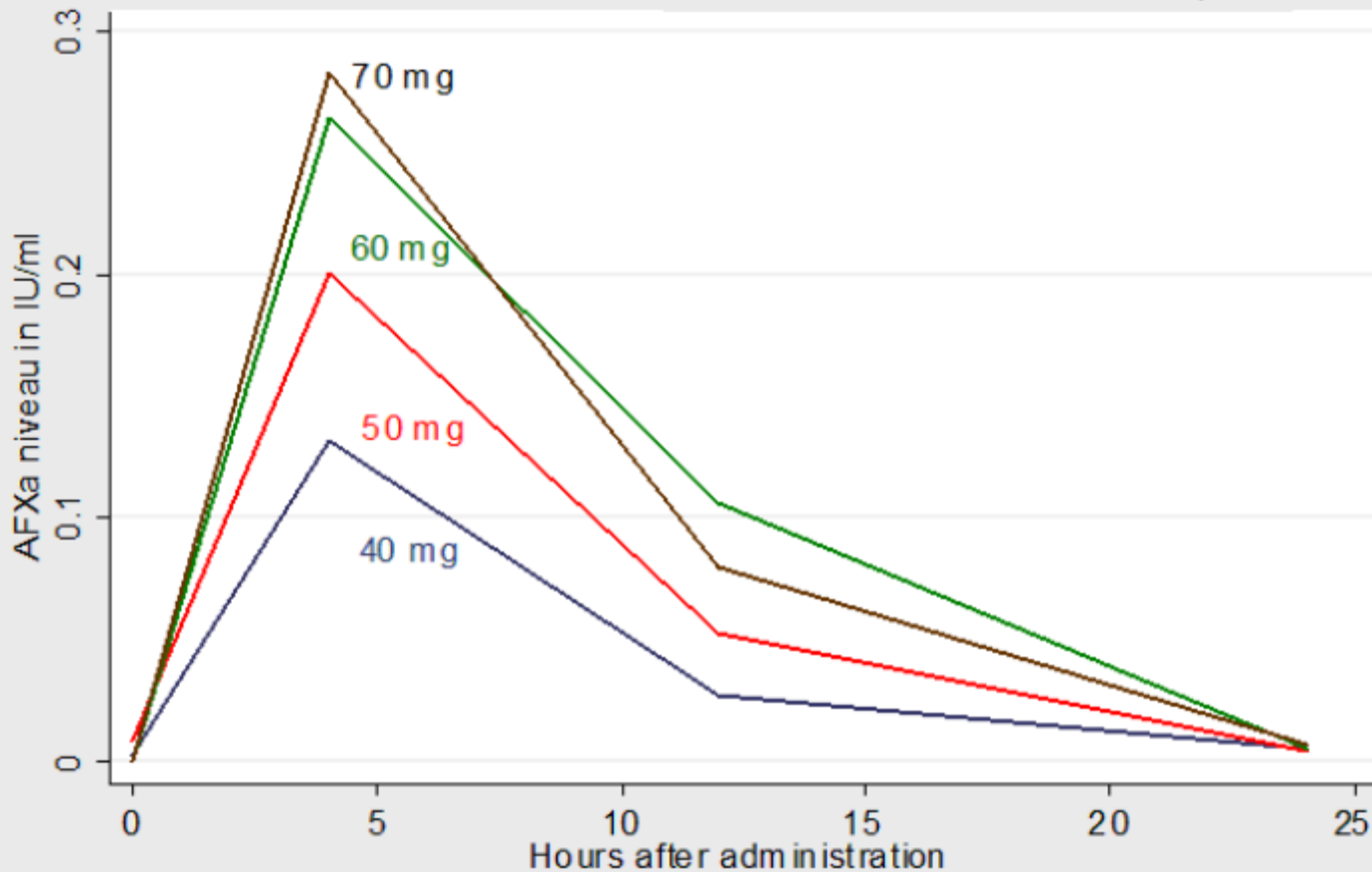


# Propuesta Algoritmo análisis



# Búsqueda literatura

AFXa levels after sc administration of enoxaparin



RESEARCH

Enoxaparin

Sian Robins

Access

trial

Toft<sup>1</sup>

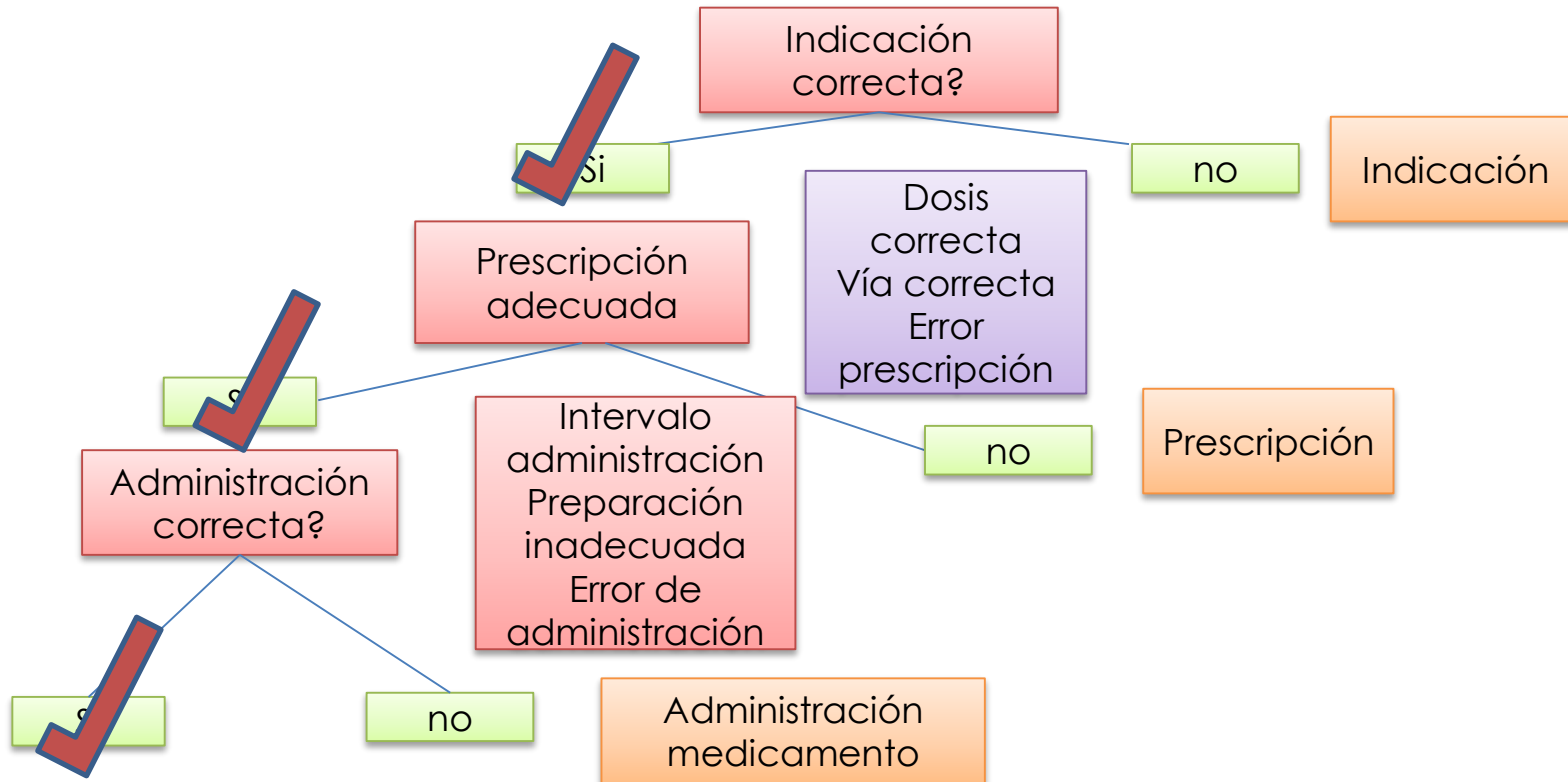
## Conclusión caso 1

- 1. Medicamento indicado correctamente
  - 2. Dosis correcta
  - 3. Se administro el medicamento
  - 4. No interacciones medicamentosas
  - 5. Cambios farmacocinéticos : niveles bajos FXa
  - 6. No problemas farmacéuticos reportados
- Es posible que algunos paciente en UCI requieran dosis mas altas de heparina bajo peso molecular

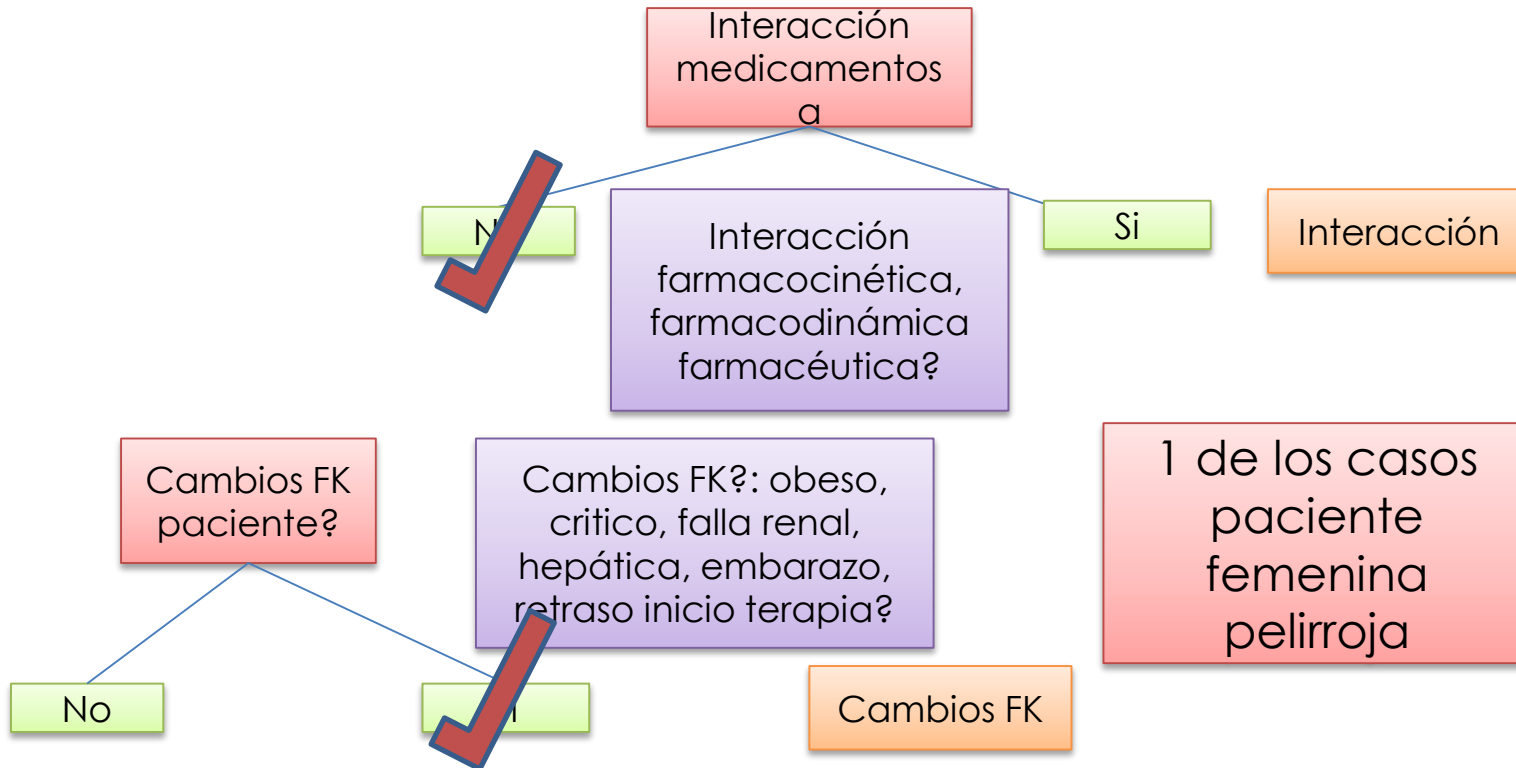
# EJEMPLO 2 CASOS ANALISIS FALLO TERAPEUTICO

- Se presentan 3 casos de fallo terapéutico propofol, se reporta de casos de inducción anestésica dosis máxima al parecer con movimientos durante cirugía y despertar temprano

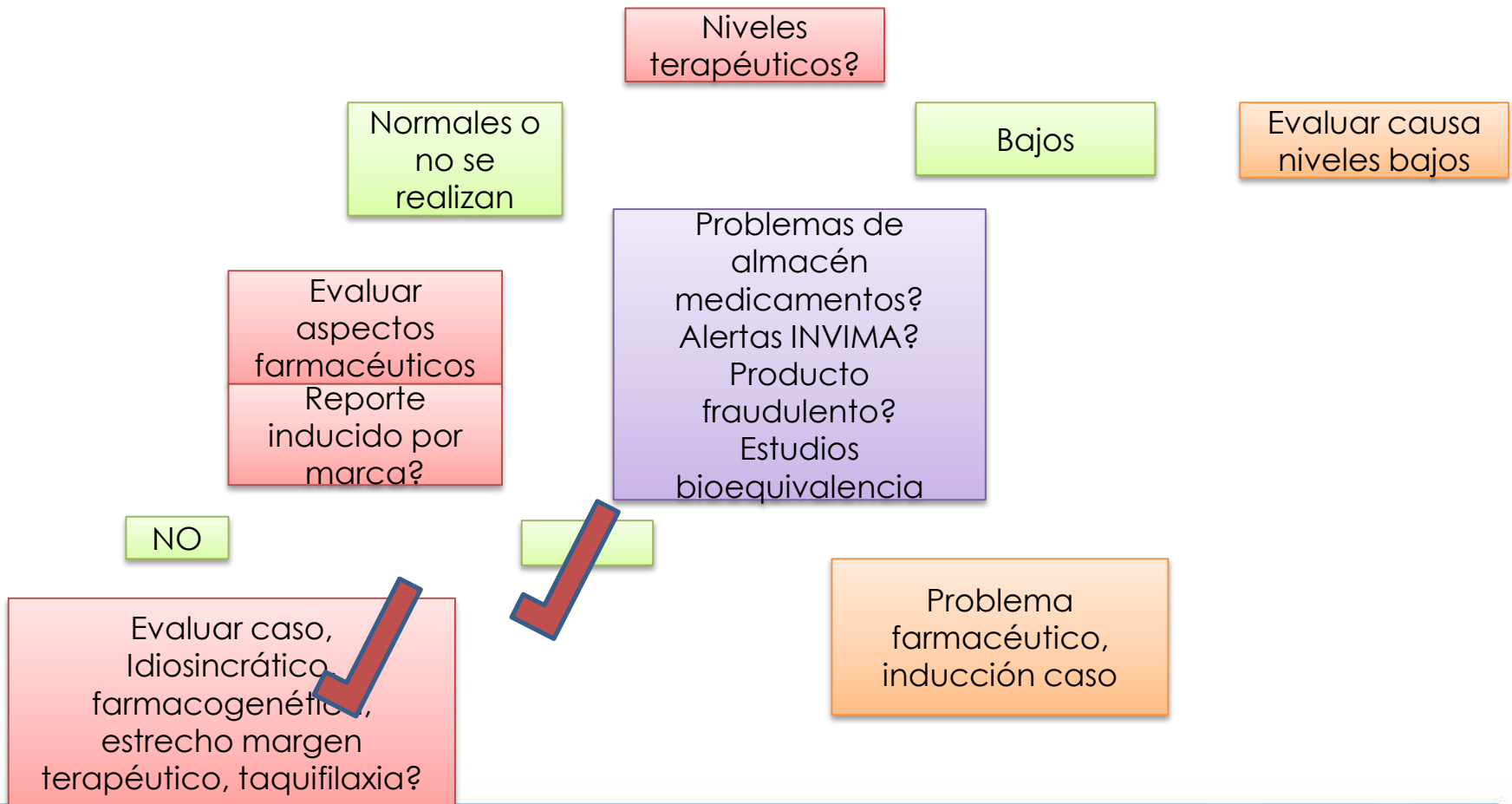
## Análisis caso 2



## Análisis caso 2



# Propuesta Algoritmo análisis





## Análisis Caso 3

- Se hace reunión con jefe servicio
- No reportes previos de fallo con el medicamento
- Se analiza casos posiblemente un caso paciente con necesidad requerimiento mayor medicamento
- Seguimiento clínico a nuevos casos para reporte de nuevos fallo terapéuticos

# Anesthetic Requirement is Increased in Redheads

**Edwin B. Liem, M.D.<sup>\*</sup>, Chun-Ming Lin, M.D.<sup>†</sup>, Mohammad-Irfan Suleman, M.D.<sup>‡</sup>, Anthony G. Doufas, M.D., Ph.D.<sup>\*</sup>, Ronald G. Gregg, Ph.D.<sup>§</sup>, Jacqueline M. Veauthier, Ph.D.<sup>¶</sup>, Gary Loyd, M.D.<sup>#</sup>, and Daniel I. Sessler, M.D.<sup>\*\*</sup>**

*<sup>\*</sup> Assistant Professor, OUTCOMES RESEARCH™ Institute and Department of Anesthesiology, University of Louisville*

## PHYSIOLOGY

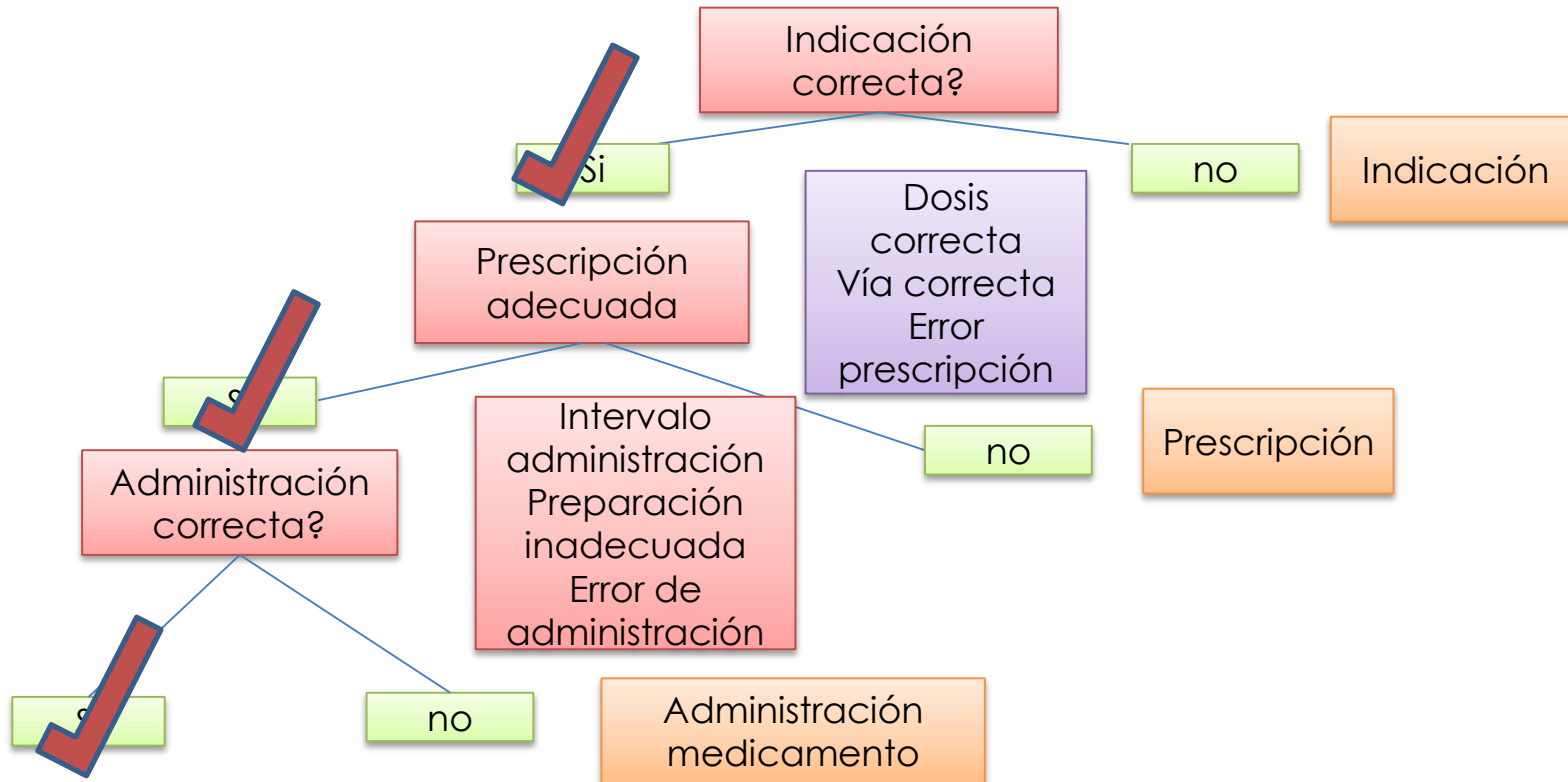
# Reduced MC4R signaling alters nociceptive thresholds associated with red hair

**Kathleen C. Robinson<sup>1\*</sup>, Lajos V. Kemény<sup>1\*</sup>, Gillian L. Fell<sup>1†</sup>, Andrea L. Hermann<sup>1,2</sup>, Jennifer Allouche<sup>1</sup>, Weihua Ding<sup>3</sup>, Ajay Yekkirala<sup>4</sup>, Jennifer J. Hsiao<sup>1</sup>, Mack Y. Su<sup>1</sup>, Nicholas Theodosakis<sup>1</sup>, Gabor Kozak<sup>5,6</sup>, Yuichi Takeuchi<sup>5,7,8,9</sup>, Shiqian Shen<sup>3</sup>, Antal Berenyi<sup>5,8,10,11</sup>, Jianren Mao<sup>3</sup>, Clifford J. Woolf<sup>4</sup>, David E. Fisher<sup>1‡</sup>**

## Caso 3

- Paciente de 45 años con artritis séptica en quien se inicia vancomicina por bacteriemia por cocos gram positivos *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, vancomicina MIC 1, niveles terapéuticos 28 mcg/ml (10 – 20 mcg/ml)
- 4to día de tratamiento paciente persiste con fiebre y cultivos persiste positivos

## Análisis caso 2

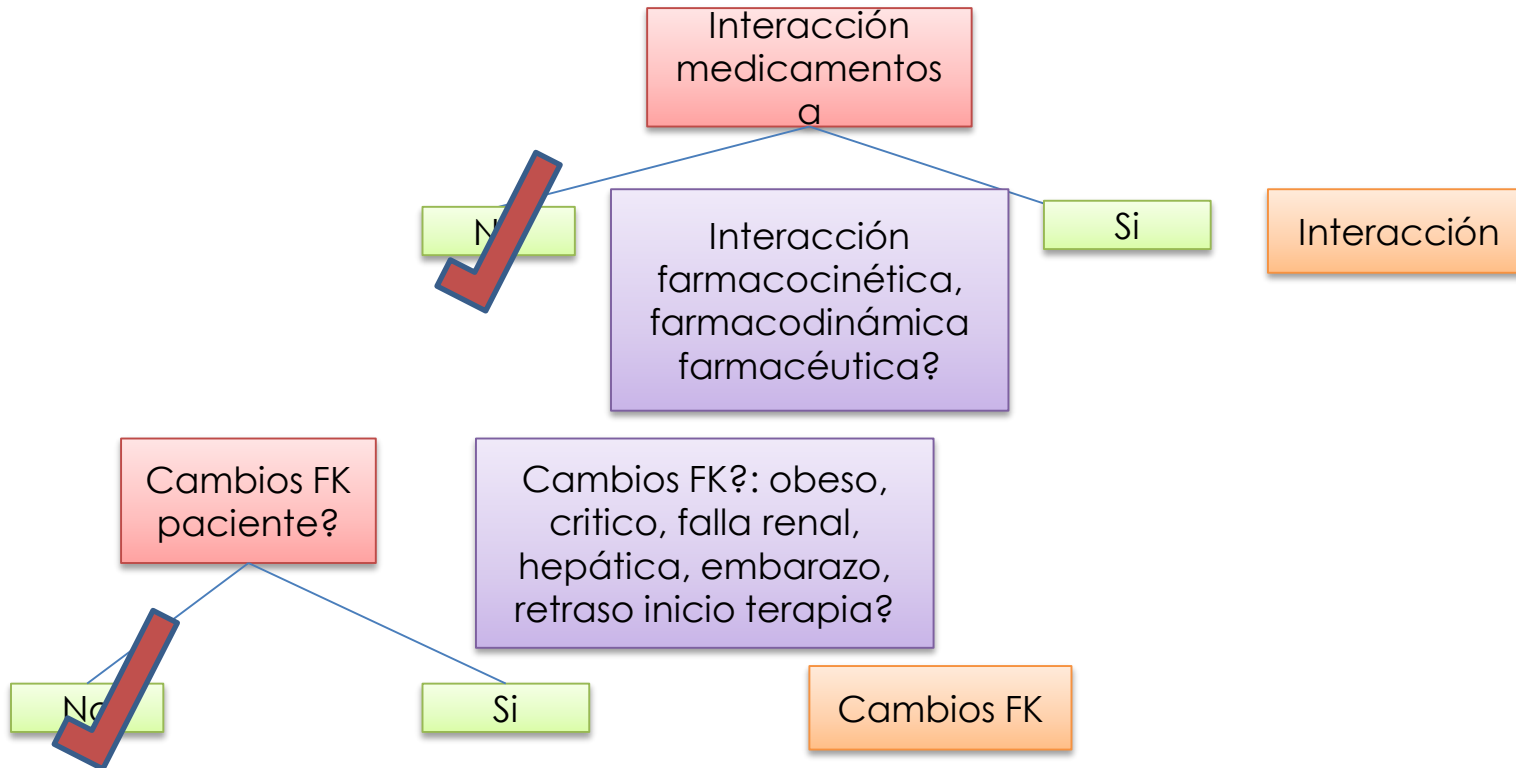


# Administración medicamento

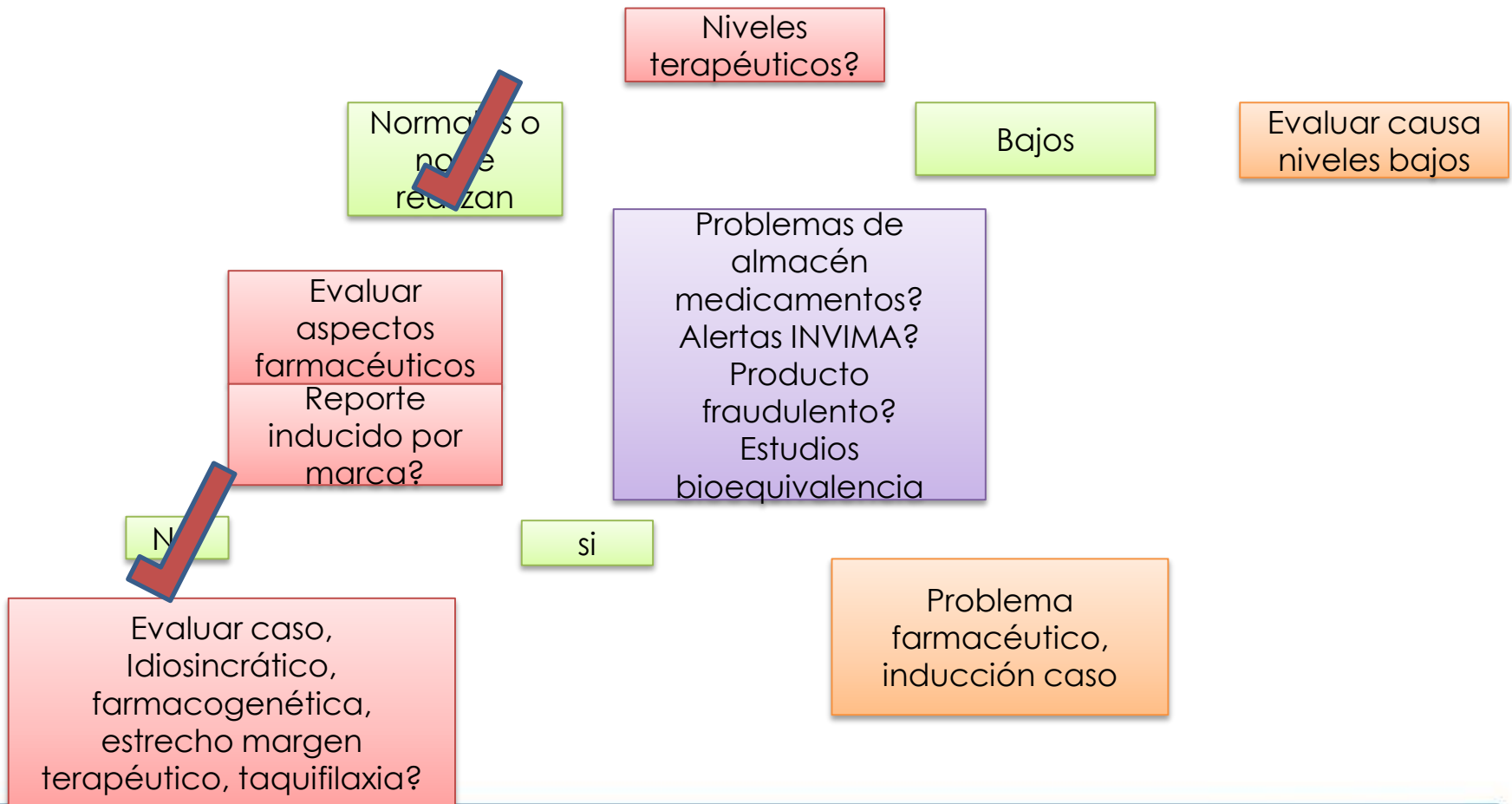
FECHA PRESCRIPCIÓN	DOSIS DE VANCOMICINA	HORA DE ADMINISTRACIÓN
-4	1 g cada 12 horas	6:00 - 18:00
-3	1 g cada 12 horas	6:00 - 18:00
-2	1 g cada 12 horas	6:00 - 18:00
-1	1 g cada 12 horas	6:00 - 18:00
DIA hemocultivos de control	1 g cada 12 horas	6:00 - 18:00

Administración en infusión continua 12 horas

## Análisis caso 2



# Propuesta Algoritmo análisis

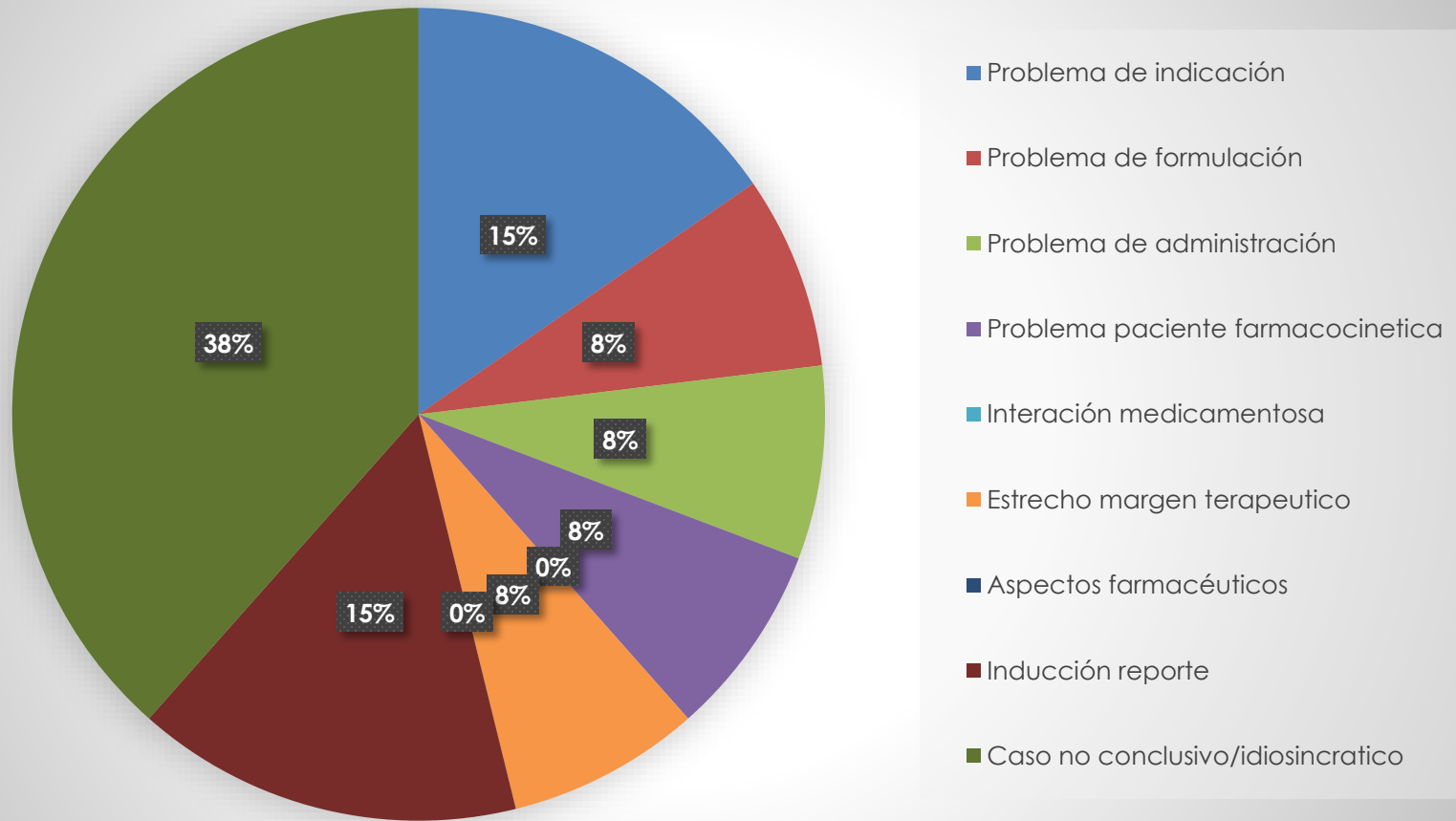


## ANALISIS CASO 3

- No se documento ningún problema en dosis, administración
- No cambios farmacocinéticos
- Paciente requirió cambio de antibiótico con mejoría clínica y negativización cultivo



# Causas fallo terapéutico Clínica Universidad de La Sabana



# Problemas y conclusiones análisis caso

- 1. No siempre se cuenta con toda la información
- 2. No siempre se puede concluir la causa
- 3. Análisis multidisciplinario
- 4. Planes de acción