


Prevención de errores de medicación por sobredosis con Metotrexato oral: papel del farmacéutico

 Arantza Viamonte
Centro de Información de Medicamentos

INTRODUCCIÓN

El Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, define Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) como cualquier respuesta nociva y no intencionada de un medicamento, ya sea en las condiciones autorizadas de uso, o bien como consecuencia de abuso, sobredosis, **error de medicación**, mal uso o, incluso, por exposición ocupacional.

A su vez, por **error de medicación (EM)** se entiende el **fallo no intencionado en el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento**, bajo el control del profesional sanitario o del ciudadano que utiliza dicho medicamento. Y es que el proceso de utilización de los medicamentos es muy complejo y en él intervienen diferentes colectivos. Puesto que los EM pueden producirse en cualquiera de las etapas de dicho proceso, existen múltiples posibilidades de prevenirlos, aunque para ello se necesita la participación y el esfuerzo de todos los implicados.

El elevado consumo de medicamentos por parte de una población cada vez más envejecida hace que los daños debidos a los EM sean más frecuentes, y se prevé que vayan en aumento en el futuro. Aunque no se dispone de datos concluyentes, diferentes estudios destacan que un tercio de las consultas en servicios de urgencia hospitalaria están relacionadas con errores en la utilización de medicamentos, mientras que entre un 4 y un 6% de los ingresos hospitalarios son debidos a EM.

Los EM que ocasionan un daño en el paciente se consideran reacciones adversas, y son por tanto de obligada notificación por parte de los profesionales sanitarios. Precisamente **la notificación de EM ayuda a prevenirlos y/o minimizarlos**; será la colaboración de profesionales e instituciones, a través de la puesta en marcha de **diferentes estrategias**

SUMARIO

Quimioterapia oral: Metotrexato administrado a bajas dosis

2

La situación a día de hoy

3

Errores de medicación con MTX oral

4

Papel del farmacéutico en la prevención de EM con MTX oral

5



complementarias, la que ha de ir encaminada a evitar, o al menos minimizar, los daños asociados a los EM.

Dichas estrategias priorizan la implantación de prácticas que mejoren el uso de los denominados “medicamentos de alto riesgo”, que son aquéllos que presentan una mayor probabilidad de causar daños graves (o incluso mortales) cuando se utilizan incorrectamente. Existe una “**lista de medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos**”, publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en la que figura el **metotrexato oral (uso no oncológico)** como medicamento específico.

En este contexto y con el fin de prevenir los EM con metotrexato oral, **en Navarra se han propuesto unas actividades de minimización del riesgo de uso de dicho medicamento**. Éstas deben ser compartidas por todos los profesionales de la salud implicados en la cadena de utilización del fármaco (tanto en la prescripción, como en la dispensación y administración), y por el propio paciente, que también tendrá que implicarse en el conocimiento de su medicación y en su propia seguridad. (1,2)

Los farmacéuticos comunitarios pueden contribuir a prevenir y minimizar estos EM, a través del ejercicio de una atención farmacéutica de calidad, informando de modo oral y escrito a los pacientes y confirmando que han comprendido dicha información.

Por este motivo, **el Departamento de Salud y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra han decidido emprender un trabajo colaborativo encaminado a la prevención de EM desde la farmacia**, comenzando con los EM asociados a metotrexato oral. Para ello, se ha preparado una lista de verificación previa a la dispensación, una tarjeta con información sobre el medicamento, y una mini-encuesta que permitirá reconocer si el paciente ha comprendido o no toda la información recibida.

Y como información para el farmacéutico, se ha elaborado este Boletín de Actualidad Terapéutica en el que hace una revisión pormenorizada del fármaco y de sus especiales características, que determinan que haya sido calificado como “medicamento de alto riesgo”, y objeto de una especial necesidad de seguimiento.

QUIMIOTERAPIA ORAL METOTREXATO ADMINISTRADO A BAJAS DOSIS

Metotrexato (MTX) es un medicamento que además de ser utilizado como antineoplásico, se emplea como

inmunomodulador en el control de enfermedades autoinmunitarias como las enfermedades reumáticas (artritis crónica juvenil, artritis rumatoide) y la psoriasis en sus distintas manifestaciones (tanto dermatológicas como la artritis psoriásica, sobre todo). Se trata de un antimetabolito análogo del ácido fólico, que al interferir en la vía metabólica de dicho compuesto imposibilita la síntesis de ADN. Actúa por tanto sobre la división y replicación celular, con un impacto mayor sobre los tejidos que proliferan activamente mientras que los tejidos normales no sufren daños irreversibles.

Con las dosis más altas el mecanismo principal se explica por la acción antifolato, si bien a dosis bajas parece incidir más en la formación de mediadores con potente acción antiinflamatoria a nivel endógeno.

En el tratamiento de artritis y psoriasis se emplea el MTX a dosis bajas; suele recurrirse a la administración por vía oral, aunque también pueda emplearse la vía parenteral si las dosis alcanzan ciertos niveles o si la administración oral no se tolera bien. **La pauta de administración oral de MTX**



PREVENCIÓN DE EM

El Departamento de Salud y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra han decidido emprender un trabajo colaborativo encaminado a la prevención de EM desde la farmacia, comenzando con los EM asociados a metotrexato oral. Para ello, se ha preparado:

- una lista de verificación previa a la dispensación
- una tarjeta con información sobre el medicamento
- una mini-encuesta que permitirá reconocer si el paciente ha comprendido o no toda la información recibida.



en enfermedades reumáticas y psoriasis es semanal

(sólo en ciertos tipos de cáncer como la neoplasia trofoblástica gestacional se administra MTX oral de forma diaria).

Lo habitual es iniciar el tratamiento con dosis de 7,5 a 10 mg semanales en un solo día; puesto que en España MTX oral sólo se comercializa en comprimidos de 2,5 mg, se comenzará con 3-4 comprimidos por semana, tomados el mismo día. Si la respuesta no fuera suficiente, en unas semanas se realizan aumentos graduales de dosis hasta alcanzar los 20-25 mg semanales, es decir, 8 comprimidos semanales administrados el mismo día de la semana. Lo más recomendable es tomar todos los comprimidos a la vez, aunque es posible hacerlo en tomas separadas a lo largo de 24 horas.

A veces se asocia MTX con la administración de ácido fólico en dosis de 5-10 mg el día después de la toma de MTX. Con respecto al ácido fólico existen posturas ambivalentes, pues se dice por una parte que puede reducir el efecto terapéutico de MTX, si bien por otra se piensa que puede disminuir sus potenciales efectos adversos. Por ello no se acepta de forma universal la necesidad de aportar el ácido fólico como rutina, sino que es algo a valorar de forma individualizada.

Y es que no se puede obviar que los efectos adversos de MTX son frecuentes y moderadamente importantes. Los más característicos son:

- digestivos: úlceras bucales, náuseas, distensión abdominal
- hematológicos: anemia aplásica, leucopenia y/o trombocitopenia, pancitopenia
- toxicidad hepática y pulmonar.

Por otra parte, la eliminación de MTX es renal (por filtración glomerular y secreción tubular activa), lo que implica que cualquier alteración de la función renal conducirá a concentraciones séricas más elevadas durante más tiempo, aumentando la gravedad de los efectos adversos. Por ello el riesgo de **toxicidad aumenta en ancianos y, en general, en personas con la función renal comprometida.**

Y por las características de MTX, habrá que considerar también algunas **interacciones “de riesgo”**:

- con fármacos que presentan toxicidad sobre los mismos órganos diana
- con fármacos que reducen el aclaramiento de MTX

LA SITUACIÓN A DÍA DE HOY

Una vez más y pese a todas las iniciativas señaladas, el análisis de las notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia entre los años 1982 y 2016 revela que el error asociado a la administración diaria en lugar de semanal fue el más importante cuantitativamente, con gran diferencia respecto a otras series publicadas en otros países (el 74,5% de los errores producidos en España, frente a 30 y 31% en otras series europeas). De ello se deduce que **es imprescindible seguir implementando medidas para mejorar la seguridad en el uso de MTX oral.**

Las diferentes propuestas de intervención afectan a todos y cada uno de los agentes implicados en los sucesivos procesos de la cadena terapéutica:

- a las compañías farmacéuticas responsables de la comercialización del MTX oral, para que asuman los cambios necesarios en envases y acondicionamiento primario;
- a los sistemas informáticos de prescripción y dispensación, para integrar sistemas de alerta que obliguen a confirmar dosis y frecuencia de administración;
- a los prescriptores, para que hagan constar con claridad la indicación de uso del fármaco;
- a los profesionales sanitarios que prescriben y dispensan, para que informen detenidamente al paciente sobre la pauta de uso de MTX, y confirmen que sus indicaciones se han asimilado correctamente. La entrega de documentación escrita, donde el usuario pueda acudir en caso de duda u olvido, resultaría altamente recomendable. (7,8)

(niveles plasmáticos de MTX más elevados, o mantenidos durante más tiempo, o ambas cosas a la vez).

En cualquier caso, la forma más sencilla de monitorizar la toxicidad hematológica y hepática consiste en realizar controles analíticos periódicos (más frecuentes al principio, cada 3 meses una vez se haya estabilizado la dosis y la enfermedad). Los **hemogramas** (aumento del volumen corpuscular medio como principal indicador precoz de toxicidad), la **determinación de enzimas hepáticas y la creatinina** (para evaluar la función renal) permiten controlar la incidencia de efectos adversos graves, o detectar las sobredosificaciones del fármaco.

Por último (y no menos importante), es preciso concienciar a todos los pacientes y/o cuidadores de que existen ciertos signos de toxicidad cuya aparición será motivo de consulta antes de continuar con el tratamiento; o incluso, según sus características o intensidad, requerirán una atención urgente. Son **signos de toxicidad** los siguientes:

- presencia de úlceras en la mucosa oral, fiebre, ciertas infecciones (posible neutropenia)
- sangrados de encías, o hematomas que se forman con facilidad (posible mielosupresión)
- diarrea, vómitos o rash cutáneo sin causa aparente (posible toxicidad hepática)
- tos seca persistente y disnea (posible toxicidad pulmonar).

ERRORES DE MEDICACIÓN CON MTX ORAL

Los esquemas de dosificación semanal de MTX han dado lugar a muchos errores, puesto que hay muy pocos medicamentos que se prescriben semanalmente. Estos errores pueden producirse en todos los procesos de la cadena de utilización de los medicamentos –prescripción, dispensación y administración del fármaco-, y conducen a que los pacientes reciban dosis superiores a las necesarias y de forma ininterrumpida, con consecuencias muy graves e incluso mortales.

Como ya se ha dicho más arriba, MTX puede llegar a presentar una toxicidad grave órgano-específica hematológica, hepática y pulmonar, con una mortalidad asociada decreciente en ese orden. Esa toxicidad suele asociarse a factores concurrentes que no siempre se tienen en cuenta; por tanto, siempre hay que **estar al tanto de las posibles interacciones medicamentosas, y asegurarse de que no hay errores en la pauta de administración.**

La sobredosis por error en la ingesta es la causa más frecuente de toxicidad grave por MTX. Y el efecto adverso más grave asociado a dicha sobredosificación es la depresión de la médula ósea, debida a la acumulación del fármaco por administración continuada del mismo, impidiendo con ello la recuperación celular. **La mielosupresión** (leucopenia, trombopenia y anemia) por esta causa **puede llegar a causar la muerte.** (3)

En un intento de minimizar los errores de sobredosificación de MTX, en julio de 2004 y en julio de 2011 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió dos notas informativas centradas en este asunto:

-la primera estaba dirigida a los profesionales sanitarios, con el fin de incidir en la importancia de sus intervenciones a la hora de prescribir y dispensar MTX semanal; para ello se establecían recomendaciones concretas de actuación, y como consecuencia de su publicación se actualizaron la ficha técnica y el prospecto del fármaco. (4)

-la segunda de las notas se dirigía a pacientes en tratamiento con MTX oral, con el propósito de subrayar la importancia de respetar la pauta semanal en su administración. (5)

A pesar de todo lo anterior, en abril de 2016 la AEMPS se vio en la necesidad de emitir una nueva nota informativa, impulsada por el incesante goteo de comunicaciones de sobredosificación al Servicio Español de Farmacovigilancia SEFH-V. Esta nota informaba acerca de una **medida adicional de minimización de riesgos**, adoptada sobre el tercero de los agentes implicados en este asunto: la industria farmacéutica.



La medida consistió en la instauración de cambios en la única presentación oral de MTX 2,5 mg del mercado en aquel momento (Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos), tanto en lo referente al tipo de envase –se cambió la presentación de bote a blíster- como en cuanto a su tamaño (dejó de comercializarse el tamaño de 50 comprimidos, para ser sustituido por el de 24 comprimidos).

También se insistía en la importancia de conseguir que los pacientes hiciesen una lectura pormenorizada del prospecto, donde también se incluyó información gráfica de soporte para explicar la administración de comprimidos, en función de la pauta prescrita.(6)

METOTREXATO — SEMANAL INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

¿Por qué ha recibido esta tarjeta?
Es muy importante que tome sus medicamentos de forma segura. Si toma metotrexato con mayor frecuencia o en dosis mayores a las indicadas puede sufrir reacciones adversas graves, incluso mortales.




- **Metotrexato es un medicamento eficaz y seguro si se toma correctamente**
«Debe tomarse una vez a la semana si tiene:
• Artritis reumatoide
• Psoriasis
• Síndrome de Reiter»
- **Metotrexato puede ser peligroso**
«Si toma metotrexato más de una vez a la semana puede experimentar reacciones adversas graves, incluso mortales»
- **Metotrexato y embarazo**
«No tome metotrexato si desea quedarse embarazada
• Consulte sus dudas con su profesional de salud»

METOTREXATO — SEMANAL FEEDBACK DEL PACIENTE

Medicamento dispensado: Metotrexato Wyeth Metotrexato Cipla

¿Para qué problema de salud le han recetado este medicamento?
 Artritis reumatoide Esclerosis
 Psoriasis o eritema papuloso Síndrome
 Síndrome de Reiter (síndrome de Reiter) Otros (especificar)

¿Qué día de la semana ha elegido para tomarse el medicamento?
 Lunes Martes Miércoles Jueves
 Viernes Sábado Domingo

¿Cuántos comprimidos tiene que tomarse ese día?
 1 2 3
 Otro (especificar)

(Me puede decir dos efectos adversos que pueden aparecer si toma más cantidad del medicamento de lo recetado?)
 Dolor abdominal intenso, color amarillo pálido y vómito
 Muerte
 Síntomas en la boca, fiebre, síntomas de infección Otros

¿Dificultad para respirar, dolor torácico?

Como farmacéutico/a considero que informar sobre la medicación es una responsabilidad importante, que contribuye a una mayor seguridad del paciente. ¿Está usted satisfecho con la información sobre Metotrexato que le hemos proporcionado?

REQUERIDO DISPENSACION METOTREXATO SEMANAL

Recortar y enviar esta parte del documento a xxxxxxxxxxxx

Metotrexato Wyeth
Metotrexato Cipla

El paciente conoce la indicación del medicamento: Sí No

El paciente recuerda el día elegido para tomar el medicamento: Sí No

El paciente recuerda cuántos comprimidos debe tomar cada día: Sí No

El paciente es capaz de señalar dos efectos adversos: Sí No

El paciente se muestra satisfecho con la información recibida: Sí No

METOTREXATO — SEMANAL CHECK-LIST PARA EL FARMACÉUTICO

PACIENTE:

1. Verificar que la **edad** está del rango establecido.
 «**MTX** a dosis bajas se prescribe en un rango usual de 7.5 a 25 mg semanales. **El Metotrexato de Wyeth y el Metotrexato de Cipla son para niños»**»
 «**Si no se trata de un individuo de edad menor en la historia de prescripción o historial del paciente la existencia de prescripciones previas a dosis diferentes también cambia en la medicación requiere una observación más profunda con el paciente para prevenir posibles errores en el uso del medicamento.**»
2. Comprobar si se han hecho cambios en los datos **previos**.
 «**Si se ha hecho de un individuo de edad menor en la historia de prescripción o historial del paciente la existencia de prescripciones previas a dosis diferentes también cambia en la medicación requiere una observación más profunda con el paciente para prevenir posibles errores en el uso del medicamento.**»
3. Verificar si la **edad** de **la semana**.
 «**La prescripción de metotrexato no incluye frecuencia de toxicidad por sobredosisación, especialmente si se ha el metotrexato de Wyeth que son las prescripciones del especialista.**»
 «**Si se ha hecho de un individuo de edad menor en la historia de prescripción o historial del paciente la existencia de prescripciones previas a dosis diferentes también cambia en la medicación requiere una observación más profunda con el paciente para prevenir posibles errores en el uso del medicamento.**»
4. Evitar si el paciente toma alguna **contraindicación** para tomar metotrexato.
 «**Si se ha hecho de un individuo de edad menor en la historia de prescripción o historial del paciente la existencia de prescripciones previas a dosis diferentes también cambia en la medicación requiere una observación más profunda con el paciente para prevenir posibles errores en el uso del medicamento.**»
5. Recordar si existe la **medicación** del paciente hoy.
 «**Los fármacos pueden (co)medicarse en enfermedades crónicas en pacientes, pero requiere control en un nivel que interfiera con la eliminación renal de MTX, especialmente si se trata con la combinación de MTX con otros fármacos (antibióticos como sulfonamidas...)»**
 «**Si se ha hecho de un individuo de edad menor en la historia de prescripción o historial del paciente la existencia de prescripciones previas a dosis diferentes también cambia en la medicación requiere una observación más profunda con el paciente para prevenir posibles errores en el uso del medicamento.**»
6. Si se va a dispensar **brindar** «el resaca», **registrar** de que el paciente **diagnostico** **brindar** **previos** **brindar**. «Si se va a dispensar de las dosis, se ha registrado no resultan ser muy diferentes, se ha registrado y se puede de distribución.»
7. Preguntar por la **realización** de pruebas **previas**.
 «**El paciente debe ser consciente de la necesidad de los análisis para (hepatitis y creatinina).**»
8. Preguntar si después de la última dispensación se han **realizado** **brindar** **previos** **brindar**.
 «**Efectos adversos de las dosis, como aparición de úlceras orales, necrosis y dolor de cabeza. Tras la última dosis que se permite de auto-regularse a formación de hembras sin toxicidad.**»
 «**Si se ha hecho de un individuo de edad menor en la historia de prescripción o historial del paciente la existencia de prescripciones previas a dosis diferentes también cambia en la medicación requiere una observación más profunda con el paciente para prevenir posibles errores en el uso del medicamento.**»
9. Indicar si **quien** **brindar** **previos** **brindar** **previos** **brindar**.
 «**Tras tres, cinco que separen de forma bruta o gradual, toxicidad, vómito, náusea y prurito intenso.**»
 «**Tras tres, cinco que separen de forma bruta o gradual, toxicidad, vómito, náusea y prurito intenso, somnolencia.**»

Imágenes de los materiales diseñados para esta campaña: tarjeta informativa, check-list para el farmacéutico y feedback del paciente.

PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA PREVENCIÓN DE EM CON MTX ORAL

Volviendo al trabajo colaborativo del COF con el Departamento de Salud citado en la introducción de este boletín, y diseñado para mejorar la prevención de errores de medicación con MTX oral, la actuación profesional implicaría lo siguiente:

Ante una prescripción de MTX oral a bajas dosis, antes de dispensarlo el farmacéutico comprobará ciertos aspectos o puntos críticos para la seguridad del paciente (dosis dentro del rango, pauta semanal, cambios sobre pautas anteriores, interacciones etc). Con el fin de facilitar este proceso se ha elaborado una lista de verificación o “check-list” que se entrega junto con este BAT.

Una vez se haya verificado que todos los ítems entran dentro de lo previsto, el farmacéutico hará entrega del medicamento al paciente o cuidador, junto con la tarjeta que contiene toda la información relevante para un uso seguro del mismo. Esta tarjeta servirá de soporte para insistir al paciente en los aspectos críticos sobre MTX oral, y además el paciente anotará en ella el número de comprimidos que debe tomar y el día de la semana elegido para ello. También se resaltarán la importancia de leer el prospecto, matizando que tan negativo es infundir un temor tan grande a los efectos adversos que conduzca al abandono del tratamiento, como banalizar la importancia de un uso seguro.

La información al paciente es fundamental, pero tanto o más lo será comprobar que dicha información ha sido

correctamente asimilada. Para ello, se concluirá la dispensación formulando algunas preguntas para confirmarlo; preguntas que, por otra parte, permitirán mostrar de modo secundario el efecto de la intervención del farmacéutico en la prevención de los EM por metotrexato.

1. ¿Para qué problema de salud le han recetado este medicamento?
2. ¿Qué día de la semana ha elegido para tomarse el medicamento?
3. ¿Cuántos comprimidos tiene que tomarse ese día?
4. ¿Me puede decir dos efectos adversos que pueden aparecer si se toma más medicamento que el que debe?
5. Como farmacéutico/a considero que informar sobre la medicación es una responsabilidad importante, que contribuye a una mayor seguridad del paciente. ¿Está usted satisfecho con la información sobre Metotrexato que le hemos proporcionado?

Por último, es fundamental recordar la obligatoriedad de notificar a Farmacovigilancia los EM que causan daño al paciente, mejorando la información recogida en cada comunicación para permitir el conocimiento en profundidad de cada caso. “Errar es humano; reconocer y comunicar los errores es una necesidad para conseguir evitarlos, y requiere la colaboración de todos los implicados en el tratamiento del paciente”.

Bibliografía

1. Elizondo G. Errores de medicación: ¿su notificación ayuda a evitarlos? Boletín Informativo de Farmacovigilancia. Centro de Farmacovigilancia de Navarra, 2015; 33: 2-8. Disponible en: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/Boletin+farmacovigilancia/
2. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos (Resultado del Proyecto MARC, fi-nanciado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y desarrollado por el ISMP-España en 2014). Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Relaci%C3%B3n%20medicamentos%20alto%20riesgo%20en%20cronicos.pdf>
3. Alerta especial ISMP-ESPAÑA: “Errores asociados al uso de metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide”. Junio 2003. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Alerta%20ISMP%20metotrexato.pdf>
4. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa 2004/07, de 27 de julio de 2004. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-07_metotrexato.htm
5. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_11-2011.htm
6. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cambios en Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos para evitar errores de medicación. Abril de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_07-metotrexato-wyeth.htm
7. Salgueiro-Vázquez ME, Sainz M, Fernández S, Martín LH. Errores de medicación asociados a la administración oral de metotrexato. Datos de notificación espontánea y revisión de la bibliografía médica. Cartas científicas. Med Clin (Barc). 2017;148(7):329–332.
8. Bravo, R. Toxicidad por metotrexato: algo más que recordatorios. Cartas al Editor. Med Clin (Barc). 2017;149(10):461–467.