

REPORTE DE CASO

Incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC: un evento adverso prevenible

Physicochemical incompatibility between tacrolimus and PVC: A preventable adverse event

Jesús Ricardo Arias-Cubaque¹, Claudia Vaca-González¹, Rubén Heli Silva-Muñetones¹

¹Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 17/02/2023

Fecha de aceptación: 04/07/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:

Arias-Cubaque JR, Vaca-González C, Silva-Muñetones RH. Incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC: un evento adverso prevenible. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):368-73.

<https://doi.org/10.35509/01239015.954>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Claudia Vaca González

Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: cpvacag@unal.edu.co

Abstract

Incompatibility was identified between nasogastric tube (PVC) material and tacrolimus prescribed to a patient with Graft-versus-Host Disease (GVHD). GVHD is an immunological complication observed in 40% to 60% of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, who require immunosuppression with tacrolimus and other management strategies such as photopheresis. The case of a patient with GVHD who avoided the risk of exposure to leachate in the reconciliation of medicines that is carried out in the pharmaceutical service is described. For causality analysis are used “5 Whys” and cause-effect diagram (Ishikawa), and thus identify opportunities for improvement in the care of these patients. The analysis of the case shows the existence of fragile interdisciplinary processes, which could be strengthened by including pharmacists in conciliation, change and adaptation of medications and thus reduce this type of adverse events in the National Cancer Institute.

Keywords: Pharmacovigilance, tacrolimus, graft vs host disease, bone marrow transplantation, drug-related side effects and adverse reactions, drug incompatibility, chemical phenomena, polyvinyl chloride, phthalate.

Resumen

Se identificó incompatibilidad entre el material de la sonda nasogástrica (PVC) y el tacrolimus prescrito a un paciente con enfermedad injerto contra huésped (EICH). La EICH es una complicación inmunológica observada entre el 40% y el 60% de los pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, quienes requieren inmunosupresión con tacrolimus y otras estrategias de manejo, como fotoféresis. Se describe el caso de un paciente con EICH en quien se logró evitar el riesgo de exposición a lixiviados en la conciliación de medicamentos que se realizó en el servicio farmacéutico. Para el análisis de causalidad se usaron “5 porqués” y el diagrama causa efecto (Ishikawa), con el fin de identificar oportunidades de mejora en la atención de estos pacientes. El análisis del caso evidenció procesos interdisciplinarios frágiles, que podrían fortalecerse incluyendo farmacéuticos en conciliación, cambio y adecuación de medicamentos, y así disminuir este tipo de eventos adversos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Palabras Clave: farmacovigilancia, tacrolimus, enfermedad injerto contra huésped, trasplante de medula ósea, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, incompatibilidad de medicamentos, fenómenos químicos, cloruro de polivinilo, ftalato.

Introducción

El trasplante alogénico de médula ósea es un procedimiento indicado en neoplasias malignas hematopoyéticas, tumores sólidos y enfermedades autoinmunes. Entre los efectos adversos más descritos se encuentra la enfermedad injerto contra huésped (EICH), la cual se clasifica en aguda y crónica dependiendo de su aparición posterior al trasplante de células madre (1).

La EICH se caracteriza por la estimulación de la respuesta inmunológica autónoma que reconoce al trasplante como un cuerpo extraño y desencadena un ataque a tejidos y órganos del receptor (2); puede ser aguda o crónica dependiendo del tipo de órganos y tejidos que son afectados y de los signos y síntomas que se presentan (3-5).

El tratamiento de elección para la EICH se basa en la inmunosupresión con corticosteroides (2) en asociación con los medicamentos que reducen la respuesta inmunitaria del paciente, como la ciclosporina, el tacrolimus y el metotrexato (6-8). La administración de dichos medicamentos es un desafío técnico y tecnológico debido a las condiciones particulares de salud de los pacientes, ya que se requieren dispositivos médicos que permitan cumplir el régimen de dosificación y ajustes a la vía de administración (9). No obstante, varios de los materiales usados para la fabricación de dispositivos médicos pueden presentar incompatibilidades fisicoquímicas con los medicamentos, generando líquidos residuales, frecuentemente tóxicos, conocidos como lixiviados, los cuales pueden causar disminución de la dosis efectiva y aparición de reacciones adversas en el paciente (10).

Una *incompatibilidad* se define como un cambio fisicoquímico indeseable que ocurre entre un medicamento y los materiales de envase, dispositivos médicos y otros medicamentos, cuya interacción produce una sustancia que puede afectar la seguridad, eficacia, apariencia y estabilidad del producto farmacéutico. El material más usado en la fabricación de dispositivos médicos es el cloruro de polivinilo (PVC), compatible con muchos de los medicamentos usados en ambiente clínico; sin embargo, se ha observado que este puede presentar el fenómeno de adsorción con medicamentos como diazepam, heparinas, warfarina, tacrolimus y, en consecuencia, disminuir la dosis efectiva requerida por los pacientes (11). Cuando se usa material de

PVC para administrar tacrolimus, se ha observado una disminución sustancial de la dosis; se reduce un 20% cuando se usa una bomba de infusión y 40% en método de goteo cuando se administra durante una hora (12,13).

En este caso clínico se explica la incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC que se presenta en un paciente con trasplante de médula ósea y se le ha diagnosticado EICH, que se detecta antes de causar daño al paciente, gracias a los procesos de conciliación establecidos en el servicio farmacéutico.

Descripción del caso

Paciente masculino de 24 años de edad, soltero, residente en Mosquera (Cundinamarca), con un diagnóstico de leucemia linfoblástica, quien posteriormente recibe trasplante de médula ósea de tipo alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH). A los siete meses presentó EICH, para lo cual se le prescribió tacrolimus y prednisolona, y seis meses más tarde se realizó fotoféresis para tratamiento de EICH.

El paciente ingresó al GAICA, el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cancerología (INC), por tos y deterioro neurológico; a su ingreso se realizó conciliación de los medicamentos, tacrolimus y prednisolona, cuya indicación es administración oral. El paciente presentó dificultad para la deglución, por lo tanto, se decidió administrar los dos medicamentos mediante sonda nasogástrica (SNG).

El servicio farmacéutico, durante el seguimiento de la conciliación de medicamentos al ingreso del paciente, detectó que con el cambio de vía de administración de los medicamentos había riesgo de incompatibilidad fisicoquímica entre el tacrolimus y el PVC de la SNG. La incompatibilidad, descrita desde la década de los ochenta, se asocia a la adsorción del tacrolimus en una cantidad significativa sobre la superficie de la SNG y la notable disminución de la concentración de tacrolimus administrado (12), por lo que se sugirió el cambio de la forma farmacéutica del medicamento (de tableta a solución para infusión), con el fin de asegurar la concentración necesaria que garantizara el efecto inmunosupresor del medicamento.

Sin embargo, también se detectó una incompatibilidad fisicoquímica con el PVC de la SNG, dado que el excipiente de la solución para infusión de tacrolimus, el aceite de ricino, genera una extracción de ftalatos, sustancias que ocasionan reacciones inmunológicas en bajas concentraciones, las cuales pueden afectar el tratamiento y estado de salud del paciente. Durante la hospitalización se suspendió el tacrolimus por complicaciones del paciente, quien posteriormente mejoró su estado de salud y retomó la administración oral del medicamento. Cabe aclarar que no fue necesaria la determinación de niveles séricos de tacrolimus ni de ftalatos, puesto que, por la acción preventiva del grupo de farmacia y del equipo de farmacovigilancia, se evitaron errores en la administración de tacrolimus y posibles daños al paciente.

Análisis de causas

Para la identificación de causa raíz del evento adverso se usaron las herramientas de “5 porqués” y el diagrama de Ishikawa.

Los “porqués” se usaron para análisis de conciliación de medicamentos, desde el ingreso del paciente al INC hasta el manejo intrahospitalario. El diagrama de Ishikawa se usó para integrar aspectos relevantes de los materiales, personal, medicamentos, método y antecedentes patológicos. Este análisis se realizó desde el momento de ingreso del paciente al INC hasta la suspensión de la administración de tacrolimus.

Aplicación de la herramienta de los “5 porqués”

El paciente ingresó a atención hospitalaria por deterioro neurológico y tos. Debido a posteriores complicaciones del estado de salud del paciente, se hizo necesario cambiar de forma farmacéutica y la vía de administración de los medicamentos, sin percatarse de la incompatibilidad fisicoquímica del material de la SNG y el medicamento tacrolimus.

La incompatibilidad fisicoquímica se identificó cuando se usó la SNG para administración de los medicamentos, ya que el material de la SNG, al generar adsorción de tacrolimus en la superficie, disminuye la dosis efectiva del medicamento entre un 20% y un 40% (12), lo cual reduce el efecto inmunosupresor deseado, por lo que

se decide cambiar la forma farmacéutica a suspensión para infusión.

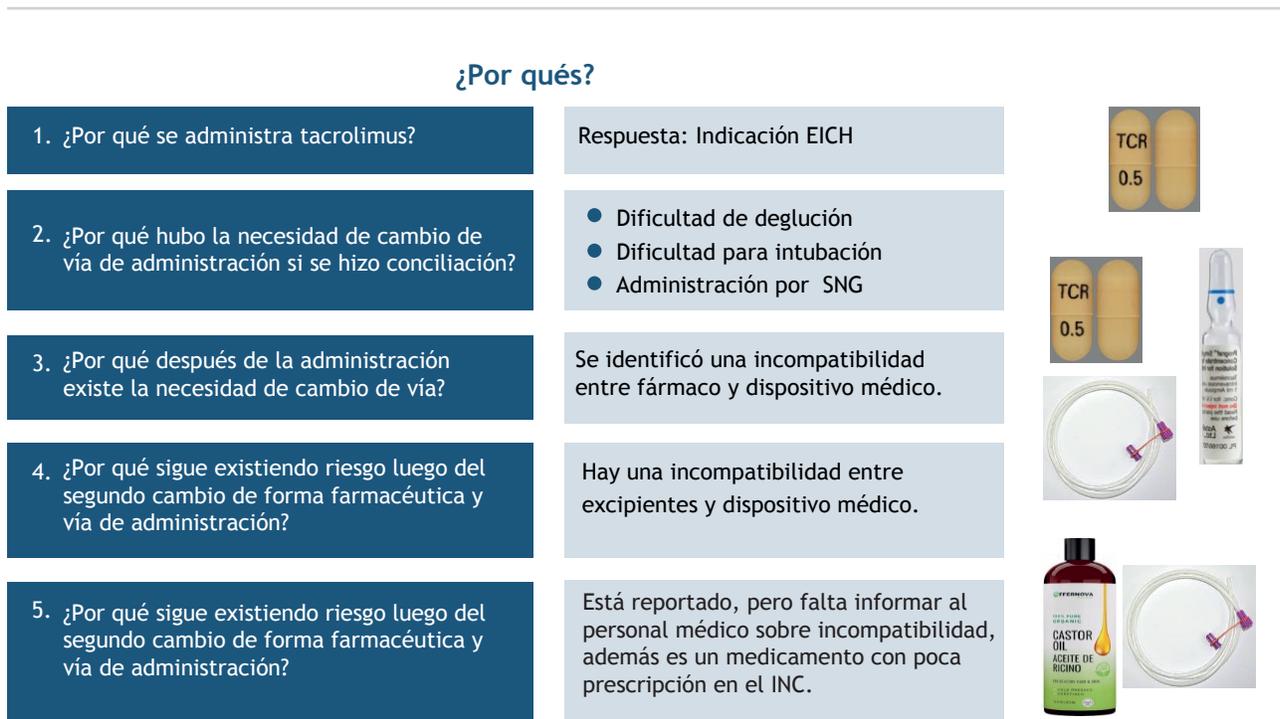
Una vez realizado el cambio de forma farmacéutica, se identificó una nueva incompatibilidad fisicoquímica entre el aceite de ricino (un excipiente para la fabricación de tacrolimus en suspensión oral) (13) y el PVC de la SNG. Para el proceso de plastificado de los dispositivos médicos de PVC se usan ftalatos, los cuales les confieren flexibilidad y durabilidad. Pero los ftalatos son solubles en aceite y al estar en contacto con el aceite de ricino, este los extrae y los deposita en la suspensión; de este modo, al ser administrados al paciente (aunque los ftalatos estén en bajas concentraciones) pueden desencadenar respuestas inmunológicas y alérgicas (14,15) que comprometen el estado de salud del paciente inmunosuprimido. Por tal motivo, se suspendió el tratamiento con tacrolimus, mientras que el paciente recobraba la vía para la administración oral del medicamento, como se puede ver en el esquema de la [figura 1](#).

Aplicación del diagrama causa-efecto o diagrama de Ishikawa

Para el análisis del caso se usó el diagrama de causa-efecto ([figura 2](#)), en el cual se tuvieron en cuenta como causas probables: materiales, métodos, medicamentos, antecedentes patológicos y entrenamiento del personal asistencial.

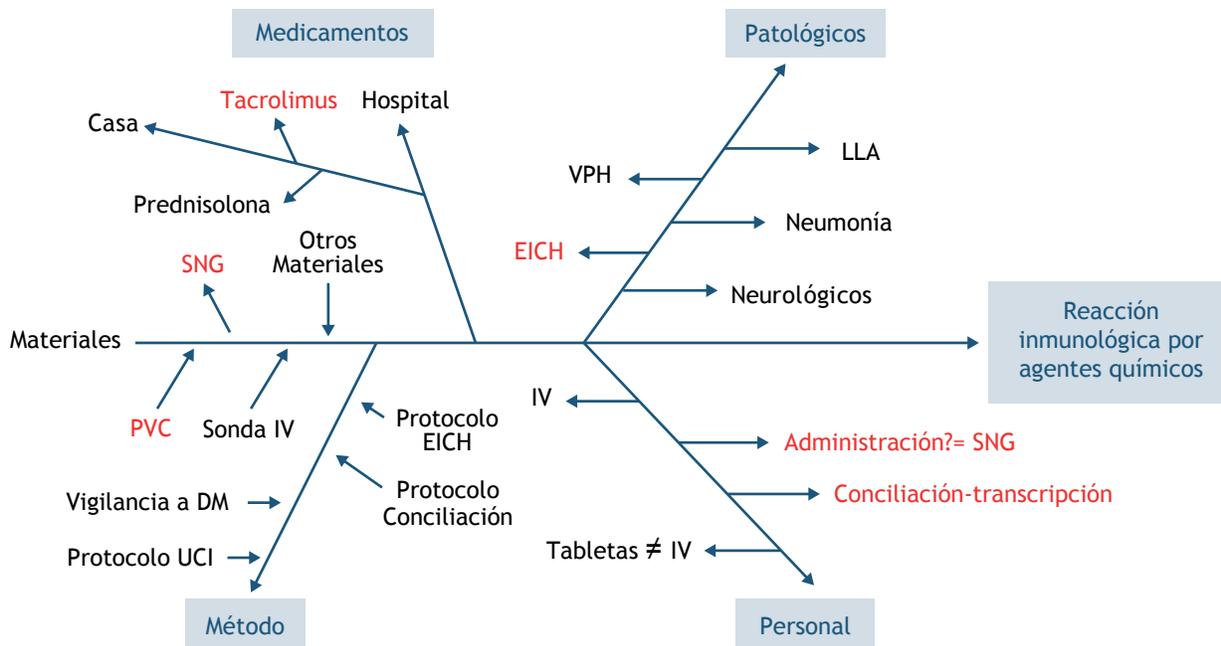
Del análisis se obtuvo que la ocurrencia del evento adverso pudo ser multifactorial, atribuible a:

1. La poca información disponible acerca de los materiales usados en la fabricación de los dispositivos médicos para la administración de medicamentos; es necesario verificar y documentar las recomendaciones de los fabricantes y gestionar el uso de materiales alternativos que tengan menor riesgo de incompatibilidades.
2. Confusiones en la terminología técnica para describir las formas farmacéuticas orales e intravenosas.
3. Desconocimiento de la incompatibilidad fisicoquímica por ser un medicamento de baja prescripción en el INC.
4. Los antecedentes patológicos del paciente y su relación con las formas farmacéuticas y la administración de medicamentos.



EICH: enfermedad injerto contra huésped; SNG: sonda nasogástrica; INC: Instituto Nacional de Cancerología

Figura 1. Esquema del análisis de los “5 porqués” para identificación de causa raíz.



DM: dispositivo médico; EICH: enfermedad injerto contra huésped; IV: intravenoso; LLA: leucemia linfoblástica aguda; PVC: cloruro de polivinilo; SNG: sonda nasogástrica; UCI: unidad de cuidado intensivo; VPH: virus del papiloma humano

Figura 2. Esquema de análisis de causa-efecto (Ishikawa) para identificación de causa raíz.

Discusión

Aunque la incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC se ha descrito desde hace varias décadas, no hay una alerta o mecanismo de información para el personal médico sobre el riesgo existente al usar las distintas presentaciones de tacrolimus; por ello, se presenta este reporte de caso como herramienta para manejo y advertencia al respecto. Cabe aclarar que la detección preventiva del evento adverso se logró gracias al proceso de conciliación del servicio farmacéutico y las herramientas de análisis se observan en los esquemas de las [figuras 1 y 2](#).

A pesar de que el evento adverso no sucedió, se identificó que el origen probable es multifactorial, debido a aspectos importantes en cuanto a métodos, materiales y entrenamiento del personal para manejo y administración de tacrolimus. Por tanto, la conciliación de medicamentos y los programas de farmacovigilancia son fundamentales para detectar, prevenir y mitigar reacciones adversas a medicamentos (RAM) y problemas relacionados con medicamentos (PRM).

En cuanto a las consideraciones éticas de confidencialidad, se anonimizaron el paciente y la historia clínica; se usaron dos mecanismos que se establecen para el reporte voluntario al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), de acuerdo con la normatividad vigente y el análisis de caso no reviste aspectos relacionados con el contexto socioeconómico ni con otra información personal que comprometa la confidencialidad.

Recomendaciones derivadas del análisis de caso

El análisis permitió poner en marcha las siguientes acciones correctivas y preventivas.

- Acciones correctivas: se informó al médico tratante sobre la incompatibilidad y se hicieron los ajustes pertinentes para suspender la administración de tacrolimus, hasta que se restableció la vía oral del paciente.
- Acciones preventivas: se realizó el reporte de caso al programa de tecnovigilancia del INC y al Invima, y se recomendó capacitar al personal médico y de enfermería sobre esta incompatibilidad, sobre la lista de otros medicamentos que puedan

presentar incompatibilidad fisicoquímica con PVC y sobre cómo manejar estas incompatibilidades, por ejemplo, promoviendo la disponibilidad de dispositivos de distintos materiales compatibles (como polietileno, poliolefinas y polipropileno y etilvinilacetato).

Conclusión

Las incompatibilidades fisicoquímicas que se presentan entre los medicamentos y los materiales de los dispositivos médicos son una potencial fuente de eventos adversos que pueden prevenirse mediante estrategias de comunicación y educación.

Se debe evitar el uso de PVC para la administración de tacrolimus porque puede disminuir la dosis efectiva entre un 20% y un 40% según el método usado para la administración; en su lugar se pueden usar materiales como poliolefinas y poliuretano.

Los procesos de conciliación, adecuación y administración de medicamentos del servicio farmacéutico son métodos de detección de eventos adversos potenciales. Los hallazgos de estos procesos deben ser discutidos y analizados en equipos multidisciplinarios y comunicados a los programas de tecnovigilancia y farmacovigilancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Ninguna.

Referencias

1. Domínguez MA, Rodas-Díaz AC. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2012;21(3):104-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2012/cd123c.pdf>
2. Al-Kadhimi Z, Gul Z, Chen W, Smith D, Abidi M, Deol A, *et al.* High incidence of severe acute graft-versus-host disease with tacrolimus and mycophenolate mofetil in a large cohort of related and unrelated allogeneic transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):979-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.03.016>
3. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of graft-versus-host disease. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):569-82. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.014>
4. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):35. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-35>
5. Thangavelu G, Blazar BR. Achievement of tolerance induction to prevent acute graft-vs.-host disease. *Front Immunol*. 2019;10:309. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00309>
6. Preventing incompatibility in I.V. admixtures. *Nursing* 1980;10(2):48-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00152193-198002000-00012>
7. Gooptu M, Koreth J. Better acute graft-versus-host disease outcomes for allogeneic transplant recipients in the modern era: a tacrolimus effect? *Haematologica*. 2017;102(5):806-8. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.165266>
8. Bauters T, Rayner P, Therrien R, Van Lancker S, Bordon V, Le Cordroch M, *et al.* Practical considerations in the use of intravenous tacrolimus in hematopoietic stem cell transplantation patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(6):478-80. <http://dx.doi.org/10.1177/1078155214531609>
9. Gatza E, Choi SW. Approaches for the prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol Oncol*. 2015;4(3):113-26. <http://dx.doi.org/10.2217/ijh.15.13>
10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. ABC de tecnovigilancia [internet]. 2012 [citado: 2019 nov 20]. Disponible en: <https://www.visitaodontologica.com/ARCHIVOS/ARCHIVOS-NORMAS/TECNOVIGILANCIA/ABC-Tecnovigilancia-INVIMA.pdf>
11. Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(2):369-73. PMID: 2309728.
12. Jin S-E, Jeon S, Byon H-J, Hwang S-J. Evaluation of tacrolimus sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets: Pump method vs. drip method. *Int J Pharm*. 2017;528(1-2):172-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.040>
13. FDA. Highlights of prescribing information: PROGRAF® (tacrolimus) capsules [internet]. 2012 [citado: 2019 nov 26]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050709s031lbl.pdf
14. The Lowell Center for Sustainable Production at the University of Massachusetts. Phthalates and their alternatives: Health and environmental concerns [internet]. 2011 [citado: 2019 nov 26]. Disponible en: <https://www.sustainableproduction.org/downloads/PhthalateAlternatives-January2011.pdf>
15. Center for Devices and Radiological Health-U.S. Food and Drug Administration. Safety assessment of Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices [internet]. 2001 [citado: 2019 nov 26]. Disponible en: http://icpe.in/pdf/Safety_assessment_Diphthalate.pdf