

Descripción de las interacciones fármaco-fármaco en los servicios de medicina interna de tres hospitales de tercer nivel de Bogotá

Jorge Augusto Díaz* y José Julián López

Resumen

En un estudio de tipo descriptivo-prospectivo se analizaron las prescripciones que involucraban tres o más medicamentos para los pacientes de los servicios de medicina interna de tres hospitales Universitarios de tercer nivel del Distrito Capital de Bogotá Colombia, de Julio del 2000 a Junio de 2001. Las interacciones se clasificaron con el programa "DRUG THERAPY SCREENING SYSTEM (D.T.S.S.) 2000-2 y 2001-1 de Medi-Span Development Corp; Stanford University". El 52,7% de la prescripciones (4928) presentaron interacciones, el número de medicamentos por fórmula fue de 3 a 15 máximo. Las interacciones de acuerdo a la documentación fueron de *tipo D o posibles* (68,9%), el 10,1% *establecidas* y el 14,0% de *tipo B o probables*; según *severidad*, *moderadas* (46,2%) y *mayores* con un 29,0% y según el tiempo de aparición, el 74,1% fueron *tardías*.

Palabras clave: Interacciones fármaco-fármaco - Medicina Interna - Farmacoepidemiología

Summary

Description of the drug-drug interactions in the internal medicine services in three university hospitals of Bogotá, D.C., Colombia

Description of the drug-drug interactions in the Internal Medicine services from three third level of attention university hospitals from Bogotá, D.C., Colombia, were analyzed in a descriptive and prospective study. The prescriptions that involved three or more drugs were analyzed for the Internal Medicine patients between July, 2000 and June, 2001. Interactions were classified according to the "DRUG THERAPY SCREENING SYSTEM (D.T.S.S.) from Medi-Span Development Corp; Stanford University. 52.7% of the prescriptions (4928)" presented interactions, the number of drugs by prescription were from 3 to a maximum of 15. The interactions according to the records were type D or possible (68.9%), 10.1% established and 14.0% type B or probable; according to the severity, 46.2% were moderated and 29.0% were greater; and according to the time of appearance 74.1% were late.

Key words: Drug-Drug Interactions - Internal Medicine - Pharmacoepidemiology

Introducción

El gasto en medicamentos representa una de las principales fuentes de egresos de las instituciones Hospitalarias en Colombia y en el Mundo (1,2). Como consecuencia de la prescripción y

uso inadecuado de medicamentos, muchas veces tal gasto se ve incrementado injustificadamente, agravando aun más el problema de la falta de recursos que padece la mayoría de los organismos de salud, especialmente en las

Recibido para evaluación: octubre 17 de 2005
Aceptado para publicación: noviembre 22 de 2005

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá, D.C. Colombia.
E-mail: jadiazr@unal.edu.co

instituciones de tipo estatal como Empresas Sociales del Estado. Debido a la politerapia observada en los servicios de medicina interna de los hospitales, las interacciones entre medicamentos pueden ser un factor de uso inadecuado y por ende estar asociadas a fracasos terapéuticos con las conocidas consecuencias en salud, estancia hospitalaria y costos para los pacientes e instituciones.

Al realizar una revisión bibliográfica del tema en Colombia, no se encontraron antecedentes de estudios publicados de las interacciones medicamentosas, que se puedan presentar a partir de las terapias farmacológicas prescritas tanto a los pacientes hospitalizados como ambulatorios atendidos en un hospital. Con la legislación vigente, que pretende mejorar la calidad de la atención en salud tanto institucional como ambulatoria se hace énfasis en la seguridad y un tópico especial es la seguridad en las intervenciones farmacológicas, por lo tanto es pertinente que en nuestro país se genere el conocimiento propio y real con respecto a todos los factores que pueda ayudar a que las terapias sean más seguras y eficaces.

Sin embargo, estudios epidemiológicos realizados en otros países muestran que entre un 9 a 17% de los pacientes que son atendidos en forma ambulatoria pueden presentar una interacción medicamentosa consecuencia de su terapia (3); en nueve hospitales dedicados al tratamiento de enfermedades agudas y uno especializado en patologías crónicas, se encontró un 7% de interacciones debido a los tratamientos farmacológicos prescritos (4).

En los últimos años la sistematización ha tenido un gran auge abarcando todas las áreas de las ciencias, no estando ajeno el campo de la salud, es así que se han desarrollado diversos programas para detectar y monitorizar en forma rápida y eficaz las interacciones medicamentosas que potencialmente puedan presentarse en

los tratamientos prescritos a los pacientes atendidos en un hospital (5-10). Sin embargo; la evidencia demuestra que el proceso de manual de detección de las interacciones realizada por un químico - farmacéutico es igualmente efectiva que cuando se hace apoyada por el software (9). Los programas sistematizados para la identificación de interacciones se encuentran disponibles hace varios años en el mercado mundial. En este campo los programas sistematizados han tenido mayor acogida en farmacia que en medicina (11), sin embargo, no han demostrado ser indispensables. Los problemas relacionados con los sistemas computacionales reflejan de forma general los problemas de detección de las interacciones entre medicamentos (12). Esto incluye: 1). Una base de datos compleja e incierta, que depende de un simple reporte de casos; 2). Gran número de interacciones entre medicamentos que enmascara las clínicamente importantes; 3), la necesidad de interpretar individualmente para el paciente la interacción detectada 4) y por último las características de los programas que a veces motivan o desmotivan su utilización. Si las anteriores dificultades son superadas, por nuevos sistemas computacionales más eficientes e interactivos para su utilización en instituciones de alto riesgo clínico, podrían ser costo efectivos. Es importante aclarar que no todas las interacciones son nocivas y por el contrario son buscadas por el médico con el fin de optimizar la terapia (aminoglucósidos y betalactámicos) y en algunos casos son tan conocidas que se pueden encontrar combinaciones en dosis fijas en algunas presentaciones comerciales (trimetoprim y sulfametoxazol, pirimetamina y sulfadoxina, etc).

En ambos casos el Químico Farmacéutico aplica sus conocimientos de interacciones medicamentosas y de esta forma participa activamente en el equipo de salud contribuyendo al uso racional del medicamento y desarrollando

sus conocimientos, habilidades y destrezas farmacológicas y de farmacia clínica (5-10). Adicionalmente, en nuestro país los hospitales cuentan con un listado básico de medicamentos, que responde a las necesidades de atención de salud de cada centro y con el cual son tratados los pacientes hospitalizados y ambulatorios (13). A pesar de los listados, en cada hospital se encuentran necesidades diferentes de acuerdo al tipo de servicios que prestan y por esto se generan listas adicionales diferentes entre un hospital y otro, que pueden aumentar el riesgo de provocar interacciones con la prescripción hecha por los médicos que tienen un alto grado de rotación interinstitucional. Además, generalmente rotan estudiantes de diferentes escuelas de medicina con diferencias de criterio y formación que potencian el riesgo en el manejo terapéutico agravado por la falta de guías de práctica clínica y de programas de farmacovigilancia.

Por último, en los hospitales no existen centros especializados que entreguen una información rápida acerca de los fármacos prescritos en las terapias a los pacientes y que le sirva al médico de apoyo para realizar una prescripción y uso racional de los medicamentos. El propósito de este estudio es contribuir al uso racional de los medicamentos al identificar las interacciones potenciales más frecuentes que se puedan presentar en las terapias medicamentosas prescritas a los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en tres hospitales de tercer nivel y valorar su importancia clínica, con el fin de generar evidencia propia que sirva para respaldar programas de sensibilización con el problema, educación y entrenamiento del personal sanitario en el uso seguro de los medicamentos y promover la prescripción razonada de los mismos, para mayor beneficio y seguridad de los pacientes e instituciones.

Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo y temporalidad prospectiva considerando como población de estudio todas las prescripciones de pacientes ingresados a la sala de medicina interna de tres hospitales universitarios de nivel tres de la ciudad de Bogotá, que se identificaron como X, Y, Z. Se recogieron datos de las prescripciones de los pacientes ingresados entre el 1° de julio de 2000 al 30 de junio de 2001. Se incluyeron aquellas prescripciones donde se formularon tres o más fármacos; no se consideraron aquellas prescripciones ilegibles o que no disponían de información completa. Se tomó aleatoriamente una muestra de todas las prescripciones generadas en una semana en el servicio de medicina interna de cada hospital, realizando este procedimiento en cada uno de los doce meses del estudio. El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo a la prevalencia de las interacciones, establecida mediante un estudio piloto tomando el 10% de las prescripciones semanales del Servicio de Medicina Interna, resultando en un muestra de 9300 prescripciones para el año.

Las variables consideradas fueron: **Grupo farmacológico**, **Número de medicamentos**, **Interacción medicamentosa** (fenómeno que ocurre cuando, al administrar dos o más sustancias simultáneamente, se altera el efecto que normalmente producen ellas por separado en el paciente), **Grado de severidad** (Se refiere a las potenciales consecuencias de la interacción medicamentosa sobre la salud del paciente). De acuerdo a esto se reconocen cuatro categorías: Severidad Mayor: cuando la interacción puede afectar la vida del paciente o causar un daño permanente se debe suspender el tratamiento; Severidad Moderada cuando la interacción no pone en riesgo inminente la vida del paciente pero puede complicar su estado y generar daños reversibles demandando cuidados

adicionales o prolongando la estancia hospitalaria, Severidad Menor: se produce la interacción pero no produce daño en la condición clínica de paciente, puede ser necesario un ajuste de dosis y Severidad Ninguna: la interacción se presenta pero no hay documentación del efecto clínico); **Tiempo de aparición de la interacción** (Corresponde al tiempo de aparición de las manifestaciones de la interacción. Se clasificará en: Rápida antes de 24 horas y Lenta después de 24 horas de administrada la terapia); **Documentación bibliográfica** (Corresponde a la evidencia bibliográfica en cuanto a calidad y cantidad que avalan la interacción encontrada. Según esto tenemos A: Establecida, la interacción fue comprobada con buenos estudios clínicos controlados. B: Probable, la interacción está bien documentada y es conocida. Sin embargo, los estudios clínicos controlados no validan la interacción. C: Sospechosa; la interacción está documentada con buenos estudios controlados, pero no la confirman; pero existen estudios no controlados que señalan que hay una alteración en el efecto farmacológico. D: Posible; Existen datos pero éstos solo sugieren la posibilidad de una interacción. E: Difícil/desconocida; los datos existentes no son de buena calidad y los buenos estudios clínicos muestran que la interacción no es clínicamente significativa).

La información proveniente de la historia clínica se consignó en un formato previamente validado y posteriormente se digitó en una hoja de cálculo de Excel®. En el formato se consignó la fecha de la toma de datos, nombre del hospital, número de la historia clínica, nombre del medicamento, nombre de la persona que tomó los datos. Se realizó un control de calidad de la información seleccionando 10 registros aleatoriamente al mes, los cuales se confrontaron con los datos consignados en la historia clínica.

Teniendo en cuenta los objetivos y para darle un manejo específico a la información que se recolectó, se consideraron las siguientes limitaciones para el estudio: 1) En el estudio no se consideró la forma farmacéutica ni la duración de los tratamientos. 2) No se consideraron las prescripciones de preparados magistrales. 3) No se estudiaron las interacciones medicamento-alimentos. 4) A pesar de que la edad es un factor importante a considerar en la incidencia de las interacciones medicamentosas no se tomó en cuenta debido a que en la prescripción no se registró ese dato. 5) Se consideró que no existen cambios importantes en los patrones de prescripción a lo largo del año de estudio. 6) Los hábitos de prescripción y la disponibilidad de medicamentos pueden variar de una institución a otra, por lo tanto los resultados obtenidos serán aplicables solo a estas instituciones. 7) La mayoría de los medicamentos disponibles en los hospitales pertenecen al Plan Obligatorio de Salud (POS), por lo tanto la probabilidad de detectar interacciones con otros medicamentos no incluidos en el POS es baja. 8) No se evaluaron las consecuencias clínicas de estas interacciones, dado que la unidad de observación fueron las prescripciones.

Una vez recolectados los datos se procesaron y se analizaron de acuerdo a un estudio descriptivo. Von base en el número total de prescripciones se calculó la mediana de medicamentos por fórmula, el porcentaje de interacciones y el porcentaje de las características de las variables a estudio. La clasificación de las interacciones se realizó utilizando el programa *DRUG THERAPY SCREENING SYSTEM (D.T.S.S.)* 2000-2 y 2001-1 de Medi-Span Development Corp; Stanford University.

Resultados y Discusión

Se revisaron 9.354 fórmulas con un mínimo tres o más medicamentos prescritos, incluidas en el estudio durante los 12 meses de seguimiento; 2774 correspondieron al hospital X, 3117 al Y y 3463 para el Z. La diferencia en el número de prescripciones por hospital y por mes se debe probablemente a la diferencia en el número de camas, estancia hospitalaria y a la rotación de los servicios de medicina interna de cada hospital incluido en el estudio. Se aprecia un mayor número de formulaciones en el hospital Z, esto es probable a que sea el servicio con mayor número de camas, mayor ocupación o menor rotación.

Al analizar las fórmulas según el número de medicamentos prescritos, se encuentra que se prescriben entre tres medicamentos (criterio de inclusión) y máximo 15 medicamentos por prescripción, el hospital Z presenta el mayor número de medicamentos por fórmula, 1939 fórmulas con 8 medicamentos por fórmula el hospital X 1523 fórmulas con 6 medicamentos y 1929 fórmulas con 7 medicamentos el hospital Y. Los valores de 6, 7 y 8 medicamentos por fórmula por ser los de mayor frecuencia se pueden considerar como la moda en cada hospital respectivamente. Al expresar los resultados en porcentaje para poder comparar con los datos de la literatura ya que en ésta no se encuentra otra forma de presentación, tenemos que para el hospital X el 54,9% de las fórmulas presentaron 6 medicamentos prescritos, el 61,9% con 7 medicamentos en el hospital Y, y en el hospital Z el 56% de las prescripciones contenían 8 medicamentos, valores que presentan un comportamiento similar a lo reportado por algunos autores que señalan que los pacientes hospitalizados están expuestos a un alto número de fármacos, con un promedio de siete, incluso la literatura informa de algunos que tienen hasta

quince fármacos. Además, los servicios de medicina interna se caracterizan por atender pacientes generalmente mayores, con patología crónica descompensada con comorbilidad, lo cual hace que se utilicen un mayor número de medicamentos. La distribución de los medicamentos por fórmula presentan un comportamiento unimodal y en los hospitales X, Y son de tipo bimodal respectivamente, la razón de este comportamiento debe ser analizado a mayor profundidad y no fue el objetivo de este trabajo. Sin embargo, se puede esperar que ésto se deba a cambios en las condiciones de los pacientes, problemas en los suministros o rotación de los residentes e internos.

De las 9354 prescripciones incluidas en el estudio, el 52,7% (4928) presentó alguna interacción medicamentosa, valor que varió entre un 56,7% en el hospital Y, y un 48,2% en el hospital Z. Cabe señalar que los porcentajes de prescripciones que contenían medicamentos con la probabilidad o el riesgo de interactuar estaban dentro del rango descrito por otros autores, los cuales señalan que fluctúa entre un 5,6% y 100,0%. Esta variabilidad, puede obedecer a que existen diversos factores que condicionan el hecho que se pueda prescribir una potencial interacción; entre ellos están la morbilidad y edad de los pacientes, metodología usada para la detección de las interacciones, número y características de los medicamentos prescritos, entre otros y no siempre en los diferentes estudios realizados se consideran todos ellos. Los valores encontrados en el presente estudio, están dentro de los citados por otros autores los cuales señalan que la incidencia de presentar una interacción aumenta con el número de fármacos prescritos, siendo de 5,6% en el caso que se administren dos, elevándose a un 100% en el caso que sean siete fármacos o más (2, 6, 13).

Al analizar el número de interacciones por prescripción según el hospital, de las 4928 prescripciones que presentaron alguna interacción medicamentosa, el 85,4% tenía por lo menos dos interacciones, encontrándose que este porcentaje subió a un 88,6% en el hospital Y y descendió a un 81,7% en el hospital X. Estos valores eran de esperar, pues como se dijo anteriormente las prescripciones de los pacientes hospitalizados siempre tienen un mayor número de prescripciones de medicamentos con mayor riesgo de interactuar. Es importante resaltar que los tres hospitales muestran un comportamiento comprendido entre el 80 y 90 %, es necesario seguir la investigación para poder medir si las diferencias son significativas o no. En el caso de la presencia de 3 a 4 interacciones por prescripción el comportamiento entre el hospital X y Z son muy similares, presentando el menos valor el Y, y la prevalencia más baja de 5 a 7 interacciones la presentó el hospital Z; es difícil explicar este tipo de comportamiento ya que en el servicio de medicina interna de este hospital se emitió el mayor número de prescripciones con 8 medicamentos por cada una.

Análisis de las interacciones

Análisis cuantitativo de las interacciones

Según el Nivel de la Documentación. En las 4928 interacciones encontradas según el hospital, el 10,1% son de nivel de documentación Establecida o tipo A, alcanzando el más alto valor en el hospital Y con un 11,2%. En cuanto a las interacciones de tipo B o probable, éstas alcanzaron un 14,0%, valor que se elevó a un 17,5% en el hospital X. Las interacciones tipo C o sospechosas alcanzaron un 7% y las más frecuentes son las de tipo D o posibles con un 68,9%.

Al respecto, se sabe que una de las principales dificultades que existe cuando se realiza un estudio de interacciones medicamentosas es establecer la incidencia de las mismas; es así que, uno de los indicadores más usados para tratar este punto es establecer el nivel de la documentación que fundamenta la interacción. En relación a esto habría que mencionar que, los editores del programa D.T.S.S. informan que aquellas interacciones clasificadas con un nivel de documentación: establecido (A), probable (B) y sospechosa (C), podrían ser consideradas por los médicos en su práctica clínica. En cuanto a las interacciones de tipo D o posible a pesar de no estar lo suficientemente bien sustentadas bibliográficamente, si sería conveniente que fueran consideradas en aquellos pacientes cuya condición clínica es complicada, puesto que si se llegara a presentar la interacción medicamentosa podría comprometer aún más su estado .

Según Severidad. Teniendo en cuenta la severidad, se observa que de las 4928 interacciones identificadas en este estudio, la gran mayoría (46,2%) son moderadas, porcentaje que alcanzó su máximo valor en el hospital Z con un 51,5%. En segundo lugar se ubicaron las interacciones de severidad mayor con un 29,0%, valor que llegó a un 32,2% en el hospital X.

En la literatura revisada existe gran controversia con respecto a la incidencia de las interacciones que tienen importancia clínica o de severidad mayor; es así que el rango descrito por diversos autores fluctúan entre un 9,5% y un 23,2% . Esta gran variación se debe, como se dijo anteriormente, a las distintas metodologías utilizadas para llevar a cabo estos tipos de estudios. Por otro lado, se ha encontrado que no existe un criterio único para definir el concepto de importancia clínica. Independiente de lo anterior, el programa D.T.S.S. sí tiene una definición precisa, por lo tanto los

valores encontrados en el presente estudio pueden ser considerados como tales, especialmente en aquellos pacientes en que se detecte una interacción severa ya sea mayor o moderada de manera tal que exige dar mayor seguimiento tanto a su condición clínica como a su terapia medicamentosa.

Según el Tiempo de Aparición. De las 4928 interacciones estudiadas, se encontró que el 74,1% de ellas son de aparición tardía, porcentaje que alcanzó su valor máximo (76,8%) en el hospital X. Al respecto, cabe mencionar que el hecho que la gran mayoría de las interacciones sean de carácter tardío representa cierta ventaja pues, le permite al clínico tomar medidas de prevención en el caso de que la interacción se manifieste clínicamente o bien, elegir los mejores parámetros para dar seguimiento a la terapia, el inconveniente está en que si no se tienen en cuenta pueden presentarse cuando el paciente haya salido del hospital por lo tanto es pertinente instruirlo adecuadamente en el momento del egreso.

Relación entre las variables dependientes

Severidad y Nivel de la Documentación de las interacciones. De las 4928 interacciones al cruzar el grado de severidad y el nivel de documentación, el 10,3% son de tipo A o establecidas y de éstas el 2,5% son de severidad mayor y el 20,7% moderada. A su vez de las 698 interacciones de tipo B o probables, el 29,0% son severidad mayor. Estos resultados muestran un número importante de interacciones identificadas en las prescripciones como de severidad mayor y de nivel de documentación establecida (A) y probable (B), es decir se trata de interacciones que si se llegasen a presentar o a manifestarse éstas serían graves. Por lo tanto, es importante que el facultativo tenga presente al momento de prescribir la medicación para el

paciente que existen fármacos de alto riesgo y si no se tiene especial cuidado, podría agravar la condición clínica del paciente. En cuanto a las interacciones de tipo D, hay que destacar que el 67,0% son de severidad mayor. Aunque no existen suficientes informes que confirmen que estas interacciones se pueden producir en el paciente, hay que reconocer que un alto porcentaje de ellas se presentaron, lo que hace pensar que en caso de producirse la interacción, sería un riesgo importante para el paciente, principalmente en aquellos cuyo diagnóstico es grave, con lo cual empeoraría su condición clínica.

Tiempo de aparición y Nivel de Documentación de la interacción. De las 4928 interacciones, 3625 son de aparición tardía y de éstas, el 64,2% son de tipo D o posible y el 15,5% de tipo B o probable. En cuanto al tiempo de aparición rápida, de un total de 1276 interacciones el 81,4% correspondió a interacciones de tipo D o posible y el 11,3% probable. Como se puede ver, tanto las interacciones rápidas como las tardías la mayoría fueron de tipo D o posibles.

Severidad y el Tiempo de Aparición de las interacciones. El 75,0% de las interacciones son tardías y en relación a las interacciones de severidad mayor (1434) el 82,0%. Cabe destacar que la mayoría de las interacciones de severidad mayor que se detectaron en el presente estudio fueron tardías, lo que le permite al clínico buscar con más tiempo los mejores parámetros para evaluar la terapia y a su vez prevenir las consecuencias de la interacción.

Análisis cualitativo de las interacciones más frecuentes

Las interacciones entre los diferentes fármacos que se presentaron con mayor frecuencia, clasificadas según los distintos niveles de la documentación y el hospital, encontrándose

que las más frecuentes dentro de las establecidas o tipo A, están dadas por los grupos de penicilinas conjuntamente con los aminoglucósidos, siendo ampicilina/gentamicina la que alcanzó el porcentaje más alto (70,1%), valor que varió entre un 78,0% y un 65,3% entre los hospitales X e Y respectivamente.

Es conocido que algunas penicilinas utilizadas en grandes dosis pueden inactivar los aminoglicosidos, particularmente la gentamicina. En pacientes con falla renal, se presenta un antagonismo entre las penicilinas y los aminoglicosidos, interacción que ha mostrado ser clínicamente significativa. Uno de los diagnósticos agudos más frecuentes en los hospitales son las infecciones, para lo cual existe una gran gama de antimicrobianos para combatirlas, siendo los más utilizados los derivados del grupo de las penicilinas, ya sea en forma individual o combinadas con otros antimicrobianos. Al respecto, se sabe que las penicilinas intensifican la captación de los aminoglucósidos por los enterococos. Así pues, puede necesitarse la combinación de ambos antibióticos para erradicar las infecciones producidas por *Streptococcus faecalis* o estreptococos del grupo beta, principalmente las septicemias o las endocarditis. Por otro lado, existe una extensa documentación que establece que si ambos antibióticos son mezclados en un mismo envase para ser administrados de forma intravenosa, las penicilinas inactivan al aminoglucósido (incompatibilidad por degradación química de éste último). Además existe una inactivación *in vivo*, especialmente en aquellos pacientes que presentan algún grado de insuficiencia renal.

En cuanto a la severidad de la interacción penicilina/gentamicina es moderada lo cual, si se llegara a presentar podría agravar las condiciones clínicas del paciente, especialmente de aquellos con problemas renales. Además es importante considerar, que se trata de una interacción de tipo A o establecida y que los aminoglucósidos tienen un estrecho margen terapéutico, por lo

tanto es importante hacer un ajuste de la dosis según la función renal del paciente y monitorear los niveles séricos del mismo. La interacción de severidad mayor que se dio con mayor frecuencia fue ampicilina/propranolol con un 54,7%, valor que fluctuó entre un 52,7% y 58,3% para los hospitales Z e Y respectivamente. A su vez, esta interacción es de tipo D o posible, además dentro de este nivel de documentación fue la más frecuente alcanzando a un 23,2%, porcentaje que no presentó grandes variaciones para los distintos hospitales estudiados (21,3 y 24,7% para los hospitales Z y X respectivamente).

Por último, cuando se analizó el tiempo de aparición según el hospital se encontró que ampicilina/propranolol encabezó el grupo de las tardías con un 21,5%. En relación a esta interacción, a pesar de ser de tipo D o posible, en donde el efecto de la combinación de ambos fármacos es difícil de predecir, existirían ciertas circunstancias en que se podría producir una mayor complicación de las reacciones anafilácticas al antibiótico, el cual a su vez dependería de diversos factores entre ellos, de las dosis de ambos, sensibilidad antibiótica y sitio de la infección. Además no hay que olvidar que es una interacción grave o mayor y que se presentó en un alto porcentaje.

De las 691 interacciones de tipo B o probable, más frecuente de este grupo fue furosemida/digoxina alcanzando un 37,7% del total, valor que varió entre un 25,0% en el hospital Y y un 45,5% en el hospital Z. Esto no es de extrañar, pues existe extensa literatura en que se señala que la digoxina es uno de los medicamentos que con mayor frecuencia se encuentra involucrado en una interacción de importancia clínica, siendo así algunos autores señalan que esta frecuencia fluctúa entre un 31,9% y 35,6%. En cuanto a la severidad de la interacción furosemida /digoxina, ésta ocupó el segundo lugar dentro del grupo de interacciones de severidad mayor con un 18,3%, valor que fluctuó en los

distintos hospitales entre un 22,9% y 10,2% respectivamente. Es importante recordar que la digoxina tiene un estrecho margen terapéutico, lo que la hace un fármaco de mayor riesgo de presentar interacciones y manifestaciones de toxicidad.

Otra interacción de tipo B que es importante mencionar y que se puede ver en la misma es la que se dio entre aspirina y heparina, la cual ocupó el segundo lugar dentro de este grupo alcanzando un 14,2%, porcentaje que se elevó a un 20,8% en el hospital Y. Además, se trata de una interacción de severidad mayor, puesto que el efecto anticoagulante de la heparina se ve potenciado por el efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico (aspirina), aumentando el riesgo de hemorragia. Con respecto a la severidad de la misma, ocupó el cuarto lugar dentro del grupo de interacciones de severidad mayor con un 6,9%, variando este valor entre un 8,5% y 5,8% para los hospitales Y y X respectivamente. En relación a los porcentajes encontrados de esta interacción en el presente estudio según la severidad, fueron similares a los citados por otros autores los cuales señalan que alcanza un 4,3%.

Además es importante destacar, que esta interacción es de aparición rápida, es decir las manifestaciones aparecen dentro de las 24 horas siguientes a la administración de ambos medicamentos. Esta interacción ocupó el tercer lugar dentro del grupo de las rápidas según el hospital con un 7,8%, mientras que el primer lugar lo ocupó la interacción propranolol/nifedipino con un 9,5%, cuyo valor máximo se dio en el hospital Y con un 16,6%. Al respecto existe una gran cantidad de estudios que informan de las diversas interacciones que pueden presentar los distintos grupos de medicamentos cardiovasculares entre sí, específicamente en este caso existiría una potenciación de los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos fármacos. En general esta combinación es efectiva para tratar la angina

pectoris y la hipertensión y es bien tolerada por el paciente, pero pueden aparecer efectos adversos de tipo cardiovascular (excesiva hipotensión y falla cardíaca); los que tienen mayor riesgo de presentar estos efectos adversos son aquellos pacientes que tienen problemas de funcionamiento del ventrículo izquierdo y problemas en la conducción. Por lo tanto, es importante tener en estrecho control a este tipo de paciente, especialmente cuando recibe esta combinación de medicamentos.

En el caso específico del servicio de medicina interna, se sabe que la mayoría de los pacientes internados ahí son de edad avanzada y la literatura señala que es frecuente la prescripción de digoxina en ellos. Las principales manifestaciones de esta interacción son las arritmias que puede producir la digoxina producto de una hipocalcemia inducida por la furosemida. Esta mayor excreción de potasio y posible de magnesio inducida por furosemida sensibiliza el miocardio a los efectos tóxicos de la digoxina. Si a lo anterior se le agregan otros factores de riesgo, como son el estrecho margen terapéutico de la misma y la edad avanzada de los pacientes a quienes frecuentemente se les prescribe este fármaco, se hace necesario que siempre que se prescribe esta combinación de medicamentos se hagan mediciones plasmáticas tanto de digoxina como de electrolitos (potasio) y en caso necesario, administrar suplemento de esta sal.

Por tratarse de una interacción de tiempo de aparición tardía es posible como se ha mencionado anteriormente contar con más tiempo para tomar las medidas de prevención en caso que se produzca o se detecte. Aunque las interacciones de tipo C se presentaron en un bajo porcentaje en todos los servicios estudiados, hay que destacar que la más frecuente fue captopril /furosemida, Aunque no se encontró en la literatura revisada en forma específica porcentajes de incidencia de

interacciones con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sí se sabe que interaccionan con diversos medicamentos.

Al respecto, hay que decir que los valores registrados en el presente estudio pueden estar sustentados en la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en los servicios de medicina interna, siendo una de ellas la hipertensión; y un esquema terapéutico es el uso concomitante de diurético e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pero hay que tener presente que este último fármaco puede alterar el efecto farmacológico del diurético y en el caso específico de captopril, éste disminuye el efecto diurético de la furosemida, por la disminución de la secreción tubular de la misma causando una disfunción renal mucho más importante que la que podría producir el captopril usado como monoterapia. Es importante decir que se trata de una interacción moderada pero de tiempo de aparición rápida, por lo tanto en caso de que el paciente presentara una retención de líquido y de sodio se debería aumentar la dosis de furosemida y en el caso que exista o se presente un deterioro de la función renal, suspender inmediatamente ambos medicamentos.

Por último, hay que decir que la mayoría de las interacciones encontradas en el presente estudio fueron de tipo D (68,6%) (Anexo 1) siendo las interacciones más frecuentes ampicilina/propranolol, otra interacción que se dio con una cierta frecuencia entre los distintos servicios estudiados fue ranitidina/nifedipino, cuyo valor alcanzó a un 8,7%. Se encuentra descrito en la literatura que tanto ranitidina como nifedipino son medicamentos que se prescriben en un alto porcentaje y en el caso de ranitidina se hace tanto de forma terapéutica como profiláctica; el segundo se utiliza en diversas patologías cardiovasculares; además, se encuentra descrito que pueden interaccionar con una serie de otros grupos farmacológicos.

En cuanto a la severidad de las interacciones, se observa que las interacciones de severidad menor que se dieron con mayor frecuencia en todos los hospitales estudiados fueron ranitidina/diazepam y Al(OH)_3 /ranitidina. Está ampliamente descrito en la literatura las numerosas interacciones que pueden presentar los antiácidos y antiulcerosos con diversos grupos de medicamentos. A pesar de tratarse de interacciones de severidad menor y de tipo D, se debe considerar sobretodo en aquellos pacientes en que las molestias producidas a consecuencias de estas interacciones no sean bien toleradas, o bien, cuando algún tratamiento medicamentoso no está siendo efectivo, pues se sabe que los antiácidos pueden retardar la absorción de otros medicamentos por provocar cambios del pH gástrico. Es importante destacar que ambas interacciones son de aparición tardía.

Conclusiones

Del total de recetas revisadas durante el período del estudio, más del 50% presentaron interacciones, el comportamiento no es muy diferente entre los tres hospitales. El número de medicamentos de mayor frecuencia de prescripción por fórmula fue de 6 a 8. De las prescripciones estudiadas, el mayor porcentaje presentó como mínimo dos interacciones; estos porcentajes fueron similares entre los distintos hospitales estudiados.

Según el nivel de documentación la mayoría de las interacciones fueron de tipo D o posible, seguidas de las probables y en menor proporción las establecidas, sin mayores diferencias entre los hospitales. En cuanto a la severidad de las interacciones, la mayoría fueron moderadas, en segundo lugar se ubicaron las interacciones de gravedad mayor y de acuerdo al tiempo de aparición las interacciones identificadas que más se presentaron fueron las tardías. De todas

las interacciones de aparición tardía, la mayoría se clasificaron de severidad mayor y de éstas predominaron las de tipo D o posible. En cuanto a las interacciones de aparición rápida, un porcentaje moderado se clasificaron como de severidad mayor.

Las interacciones que se dieron con mayor frecuencia entre los hospitales estudiados fueron las de tipo D o posible, siendo la principal ampicilina/propranolol de severidad mayor y tiempo de aparición tardía.

Del total de interacciones establecidas encontradas en el presente estudio, un porcentaje pequeño fueron de severidad mayor y predominaron las de severidad moderada. En cuanto a las de tipo B o probable, la tercera parte se definieron de severidad mayor; mientras que las restantes fueron de tipo D. Las interacciones de severidad menor que se dieron con mayor frecuencia fueron ranitidina/hidróxido de aluminio y ranitidina/diazepam, ambas de tipo D o posible. Las interacciones que demandan mayor atención, vigilancia y control son las de severidad mayor y moderada plenamente establecidas o probables ya sean de aparición rápida o tardía. Los principales grupos farmacológicos comprometidos en las interacciones fueron: los antibióticos (penicilinas, aminoglucosidos y fluoroquinolonas), cardiovasculares (antihipertensivos, digitalicos) y anticoagulantes.

La descripción de las interacciones encontradas en los servicios de medicina interna de los tres hospitales estudiados constituye la primera evidencia sobre el tema en el contexto nacional. Es importante tener en cuenta que el presente trabajo se centro en describir las interacciones con base en los parámetros descritos; no fue objetivo determinar los factores de riesgo asociados a los pacientes y a los prescriptores.

Bibliografía

1. M. Rodríguez, P. Bravo y M. Vargas, Detección mediante un sistema computacional de las interacciones medicamentosas en las prescripciones emitidas en el consultorio adosado de especialidades (CAE) del hospital San José, *Revista de la O.F.I.L.* **5**, 111 (1995).
2. E. Sona, M.L. Gora y S.L. Roeder, Methods used by pharmacy departments to identify drug interactions, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **50**, 2546 (1993)
3. A. Gilman y K. Melmon, Interacciones de las drogas, En "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina. 1981, 6ª edición, pp.1688.
4. E.M. Sellers, Drug interactions, En "Principles of Medical Pharmacology", Editorial University of Toronto Press, Toronto, Canada, 1985. 4ª edición, pp. 129-140.
5. D.E. Furst, Clinically important interactions of nonsteroidal antiinflammatory drugs with other medications, *J. Rheumatol.*, Suppl. **17**, 58 (1988).
6. A.G. Johnson, P. Seidemann y R.O. Day, Review: NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update, *Intern. J. Clin. Pharmacol. Therap.*, **32**, 509 (1994).
7. I. Blaufarb, T.M. Pfeifer y W.H. Frishman, Beta-blockers. Drug interactions of clinical significance, *Drug Saff.*, **13**, 359 (1995).
8. R.W. Piepho, V.L. Culbertson y R.S. Rhodes, Drug interactions with the calcium-entry blockers, *Circulation*, **75**, 181 (1987).
9. P. Jaillon, Antiarrhythmic drug interactions: are they important?, *Eur. Heart J.*, **8**, 127 (1987).
10. T. Rosenthal y D. Ezra, Calcium antagonists. Drug interactions of clinical significance, *Drug Saff.*, **13**, 157 (1995).

11. K.H Peter y R.L. Cantilena, Polypharmacy. Pharmacokinetic, *Persp. Clin. Pharmacokinet.*, **26**, 85 (1994).
12. Ch. Jankel y M. Stuart, Detecting drug interactions: a review of the literature, *Ann. Pharmacother.*, **24**, 982 (1990).
13. República de Colombia, Ministerio de Salud, Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud, “Manual de Medicamentos del Sistema General de Seguridad Social en Salud”; Acuerdo No 083, 23 Diciembre de 1997.