

Prevalencia de interacciones medicamentosas en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo - estudio de corte transversal

Prevalence of drug interactions in the Department of Internal Medicine at Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo - cross sectional study

María Camila Erazo Díaz¹, Ana María Gómez Aroca¹, Andrea Liliana Gómez Aristizábal¹, Liseth Paola López Narváez¹, Margarita Polanía Durán¹, Andrea Catherine Salazar Trujillo¹, Adriana Gisely Salinas Jiménez¹, Juan Sebastián Bermeo¹, Giovanni Caviedes Pérez²

Resumen

Objetivos: caracterizar las interacciones medicamentosas que se presentaron en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUNHMP).

Materiales y métodos: estudio descriptivo de corte transversal, con 130 pacientes que ingresaron al Departamento de Medicina Interna ubicado en el sexto piso del HUHMP. El análisis de datos se realizó con epi Info v.7.0.

Resultados: se encontraron 702 interacciones teóricas. Se presentó una mediana de 3 interacciones por paciente. El 73% de los mismos presentaron alguna interacción medicamentosa, de las cuales el 93,3 eran significativas. Los diagnósticos más frecuentes fueron: HTA (Hipertensión arterial) (12,3%), seguido de neoplasia (11,5%), falla cardíaca (8,4%), diabetes mellitus tipo 2 (6,9%), ECV (Evento cerebrovascular) isquémico (3,8%), infarto agudo de miocardio (3,8%), enfermedad coronaria (3,1%), enfermedad renal crónica (3,8%), sepsis (7,7%), y cefalea tensional (6,2%).

Conclusiones: las interacciones farmacodinámicas representan el 71,8% del total de datos y las más frecuentes fueron las de sinergismo con potenciación (55,2%).

Palabras clave: Interacción medicamentosa, farmacocinética, farmacodinamia, sinergismo, potenciación.

Abstract

Objectives: to characterize drug interactions that took place at University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Material and methods: cross sectional descriptive study, with 130 patients admitted to Department of Internal Medicine located on the sixth floor of HUHMP. Data analysis was carried out with epi. Info v 7.0.

Results: it was found 702 theoretical interactions. There as a median of 3 interactions per patient. 73% of patients had a drug interaction, from which 93.3 were significant. Most frequent diagnosis were: HBP (High Blood Pressure) 12.3%), followed by neoplasm (11.5%), heart failure (8.4%), type 2 diabetes mellitus (6.9%), CVE (cerebrovascular event) ischemic (3.8%), acute myocardial infarction (3.8%), heart disease (3.1%), chronic kidney disease (3.8%), sepsis (7.7%), and tension headache (6.2%).

Conclusions: pharmacodynamic interactions represent 71.8% of all data and the most frequent were those of synergism with potentiation (55.2%).

Keywords: Druginteractions, pharmacokinetics, pharmacodynamics, synergism, potentiality.

1 Estudiante de Medicina. Universidad Surcolombiana

2 Médico especialista en Medicina Interna y Epidemiología, Universidad Surcolombiana. Especialista en Farmacología Clínica, Universidad de la Sabana. Docente Universidad Surcolombiana.

Correspondencia: Correo electrónico: giocape@hotmail.com

Recibido: 08/10/2013 - Revisado: 22/12/2013 - Aceptado: 25/02/2014

tipo o grupo al cual pertenecen; también se obtuvieron datos sobre los tipos de interacciones farmacológicas encontradas. De la información recolectada se obtuvieron las respectivas medidas de tendencia central y de dispersión. De igual forma se recolectaron datos básicos de los pacientes incluyendo el tratamiento farmacológico recibido por medio de una encuesta previamente diseñada.

Para el análisis de las interacciones, se procedió a ingresar la lista de la formulación diaria del paciente en un programa virtual llamado MEDSCAPE DRUGS INTERACTIONS CHECKER^[12] el cual se encuentra de manera gratuita por internet y que muestra que tipo de interacciones presenta el paciente así como el nivel de severidad de la interacción. Se excluyeron de la búsqueda las consideradas interacciones menores.

Finalmente se analizaron los resultados con el software *epi info 7.0*. No se discriminó entre pacientes que ingresaron directamente al servicio de medicina interna o los que fueron interconsultados por otros servicios. Para la realización de esta investigación no se contó con financiación de particulares (a excepción de los mismos investigadores), tampoco se hallan inmersos conflictos de intereses de personas ajenas a los investigadores, las cuales son netamente académicas.

Se solicita el permiso correspondiente al comité de ética en investigación del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, que es la institución responsable de las Historias Clínicas. Dado que los datos de identificación, como nombre y apellidos, no serán registrados en las encuestas, por no ser variables importantes para el desarrollo del estudio; se brindará seguridad y privacidad a los pacientes, sin violar su derecho a la intimidad.

Resultados

De 130 pacientes evaluados, se encontró que el 70% eran del género masculino; la mediana de edad fue 63 años; el número de medicamentos que recibían los pacientes tuvo una mediana de 7 por formulación (Tabla 1). El diagnóstico más frecuente fue de HTA 16 (12,3%), seguido de cáncer 15 (11,5%), falla cardiaca 11 (8,4%) diabetes mellitus tipo 9 (6,9%), falla respiratoria 8 (6,2%) Enfermedad cerebrovascular isquémica (5%) (Tabla 2). Se encontró, en los pacientes evaluados una mediana de 3 interacciones por paciente; el 74,6% de todos los pacientes presentaron algún tipo de interacción medicamentosa, de las cuales el 93,3% fueron significativas y las restantes serias.

De las 702 interacciones medicamentosas encontradas; las de tipo farmacodinámicas representaron el 71,8% del total de los datos; de estas las más frecuentes fueron las de sinergismo por potenciación (55,2%), lo que se traduce en una proporción de pacientes que tienen en su formulación diaria dos medicamentos que aumentan el riesgo de presentar un efecto adverso por un mecanismo similar. Las interacciones farmacocinéticas se presentaron en un 27,2% de los pacientes y las más frecuentes fueron las producidas a nivel metabolismo con el 61,3% (Tabla 3). Las interacciones medicamentosas por metabolismo son aquellas en las que se implica las vías metabólicas del citocromo p 450 por el uso conjunto de fármacos que la inhiban o la induzcan a nivel nuclear. Este último tipo de interacciones representan el porcentaje de pacientes que están en riesgo de cursar con niveles plasmáticos fuera de la ventana terapéutica ya sea por encima de la concentración tóxica mínima aumentando el riesgo de intoxicación o de estar por debajo de la concentración mínima terapéutica aumentando el riesgo de fracaso. El ácido acetil salicílico es el fármaco que más interacciona con otros

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna.

Variable	Resultado
Edad, mediana	63
Masculino, n (%)	91 (70)
Femenino, n (%)	39 (30)
Número de Medicamentos, mediana	7
Interacciones por paciente, mediana	3

Tabla 2. Principales diagnósticos de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna.

Variable	Resultado (%)
HTA	16 (12,3)
Cáncer	15 (11,5)
Diabetes Mellitus 2	9 (6,9)
Enfermedad cerebrovascular	5 (3,8)
Infarto agudo de Miocardio	5 (3,8)
Cefalea tensional	8 (6,2)
Insuficiencia respiratoria	8 (6,2)
Enfermedad coronaria	4 (3,1)
Enfermedad renal crónica	5 (3,8)
Sepsis	10 (7,7)
Síndrome convulsivo	3 (2,3)
Falla cardiaca	11 (8,4)
Otros	31(23,8)
Total	130 (100)

medicamentos; con la enoxaparina en un 7,12%, con el enalapril en un 5,6%, con el metoprolol en un 3,5%, con el losartán en un 2,8% y con la furosemida en un 2,2%. La enoxaparina interacciona con la fenitoína en un 2,7%, el amlodipino y el metoprolol en un 1,7%. Se encontraron otro tipo de interacciones diferentes en un 74,38% (Tabla 4).

Los hallazgos encontrados acerca del tipo de interacciones medicamentosas, indican que los pacientes pueden estar en riesgo de presentar durante su hospitalización algún tipo de reacción medicamentosa asociada con los fármacos implicados; entre las cuales se encuentran: sangrado, mal control de las cifras presoras, falla renal, hipercalcemia, sobrecarga de volumen, ataxia, extrapiramidalismo e hipotensión entre otras.

Discusión

La comprensión de los mecanismos básicos de las interacciones proporciona una herramienta conceptual para la prevención; la cual por convención, puede ser de tipo farmacodinámico (sinergismo con potenciación, sinergismo de efecto aditivo, antagonismo), o farmacocinético (absorción, metabolismo, distribución y excreción).

Tabla 3. Caracterización de las interacciones medicamentosas de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna.

Variable	Resultados	
INTERACCIONES	n (%)	IC 95%
Si	97 (74,6)	63,2% - 81,3 %
No	33 (25,4)	18,6 % - 36,8 %
TIPO DE INTERACCIONES n (%) IC95%		
Serias	47 (6,7)	3,26% - 7,5 %
Significativas	655 (93,3)	92,5% - 96, 74%
SUBTIPO DE INTERACCIONES n (%) IC95%		
Farmacocinéticas	191 (27,2)	24,1 % -32, 5 %
Farmacodinámicas	504 (71,8)	65,8% - 74,3 %
Desconocido	7 (1)	0,6% - 3,2 %
SUBTIPO FARMACODINÁMICO		
Antagonismo	151 (30)	23,8 % - 22,9%
Sinergismo de potenciación	278 (55,2)	59,1% - 69,7 %
Sinergismo de sumación	75 (14,8)	4,3% - 10,2%
SUBTIPO FARMACOCINÉTICO		
Absorción	24 (12,6)	8,4 % - 21,1%
Distribución	36 (18,8)	17,6 % -33,1%
Metabolismo	117 (61,3)	46,0% -63,8%
Excreción	14 (7,3)	2,7 % - 11,8%

Tabla 4. Tipos de Interacciones medicamentosas de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna.

Interacciones Medicamentosas %	Clasificación ATC*
Asa + Enoxaparina	7,12 B+C
Asa + Enalapril	5,6 B+C
Asa + Metoprolol	3,5 B+C
Asa + Losartan	2,8 B+C
Asa + Furosemida	2,2 B+C
Enoxaparina + Fenitoína	2,7 B+ N
Amlodipina + Metoprolol	1,7 C+C
Otros	74,3

*Clasificación ATC (Anatómico-Químico-Terapéutica):
B: hematológicos; C: Cardiovasculares; N: Sistema Nervioso Central.

En el estudio se identificaron reacciones adversas tanto a nivel de cualquiera de los pasos de la farmacocinética, así como las reacciones adversas de tipo farmacodinámico por sinergismo o antagonismo. Los resultados encontrados en este estudio muestran una prevalencia más elevada de interacciones farmacológicas comparada con algunos de las investigaciones previamente consultadas; esto posiblemente debido a la búsqueda activa de las mismas, tal como lo recomiendan los sistemas de Farmacovigilancia. De igual forma es importante destacar que la identificación de las interacciones medicamentosas serias y significativas es de vital importancia para la terapéutica racional, ya que al ser intervenidas de manera apropiada puede favorecer la prevención de reacciones adversas a futuro.

En el estudio de la Dra. Peña titulado importancia clínica de las interacciones medicamentosas, realizado en la Habana Cuba^[13], se tomaron 200 pacientes como tamaño muestral, en busca de las interacciones medicamentosas de la formulación diaria. Se encontró un total de 40 interacciones medicamentosas (20%), de las cuales el 70% eran farmacodinámicas, el 27,5%

farmacocinéticas y el 1% farmacéuticas (Administración de penicilina y gentamicina en el mismo recipiente). Se produjo una reducción del efecto en el 55% de estas interacciones y el 45% de las formulaciones tenían un sustento racional. De las interacciones farmacodinámicas el 57,5% eran por sinergismo y 12,5% antagonismo. Al comparar los resultados del estudio en cuestión, con los resultados de nuestra investigación, encontramos similitud en los resultados; en nuestro estudio las interacciones más frecuentes fueron las de tipo farmacodinámico (71,8%) de sinergismo con potenciación (55,2%); así mismo las interacciones farmacocinéticas fueron el 27,2%, no se encontraron interacciones a nivel de la biofarmacéutica.

La incidencia de las interacciones medicamentosas está en incremento, esto en relación con la edad y la disponibilidad de medicamentos que se usan de manera rutinaria cada día. Becker M, Visser L y colaboradores^[5], estudiaron la prevalencia de interacciones medicamentosas en pacientes mayores de 55 años, por un periodo de 13 años que va desde 1992 hasta el 2005. Se tomaron un total de 7842 pacientes provenientes de la base de datos del estudio Rotterdam, Países Bajos, encontrando una incidencia de 10,5 interacciones por cada 100 personas año y de 2,7 por cada 100 personas año para las interacciones que amenazan la vida del paciente. La prevalencia de interacciones en mayores de 70 años incremento de un 10,5% a un 19,2% desde 1992 hasta el 2005. La prevalencia de interacciones que amenazan la vida en pacientes mayores de 70 años incremento de un 1,5% a un 2,9% en el periodo de tiempo estudiado. Los medicamentos que más se implicaron fueron la espirolactona y los inhibidores del eje renina angiotensina. Nuestro estudio mostro resultados similares, sin embargo la prevalencia de reacciones adversas fue mucho mayor a la encontrada en este estudio, esto debido al sistema de recolección que trato de un método de Farmacovigilancia activa. Las reacciones adversas serias tuvieron un ligero incremento en la prevalencia comparado con esta investigación.

Syed Shahzad Hasan^[14], muestra que la incidencia de las interacciones farmacológicas (DDI) varían ampliamente, lo anterior depende de la selección de pacientes, su procedencia, su edad, el género (se conoce que las mujeres tienen un riesgo mayor de presentar una DDI potencial a comparación de los hombres; aunque en nuestro estudio los hombres representan la mayor frecuencia con un 71%), el estado de su enfermedad y si se consideran las interacciones como potenciales o reales en su tratamiento. El autor demostró que las DDIs están asociadas en un 6% a 30% de todas las reacciones adversas a medicamentos y en pacientes hospitalizados, las DDIs comprenden del 5% al 9% de las reacciones adversas. Nuestro estudio mostro que las interacciones ponían en riesgo de RAM al paciente, debido a que en este tipo de interacciones las significativas estaban en un 93,3%, sin embargo durante el periodo de la investigación no se documentaron reacciones adversas a medicamentos. Los datos registrados en el presente artículo, evidenciaron 702 interacciones medicamentosas serias y significativas en tan solo 130 pacientes; lo cual aumenta el riesgo de fallo terapéutico y RAM.

Jankel and Fitterman^[15] encontró que las interacciones farmacológicas podrían identificarse como una causa de hospitalización, sin embargo hasta el momento esta no superaría el 2,8% de las admisiones, lo cual podría traducirse a la hospitalización de 245,280 personas por año en un país como los Estados Unidos, y que tendría un costo aproximado de \$1.3 billones. Daniel E. Becker^[16] y colaboradores mostraron que las interacciones poten-

ciales usualmente son más probables que las interacciones reales, partiendo de la variabilidad de cada individuo ante cada medicamento. Se estima que alrededor del 10% de las personas hospitalizadas han estado en alerta de interacción medicamentosas; mientras aproximadamente el 25% han tenido un efecto adverso a un medicamento. Estos datos son muy diferentes a los encontrados en nuestra investigación debido a que se encontraron interacciones medicamentosas en el 74,6% de los pacientes siendo las significativas el 93,3%. Estos resultados son posiblemente a la farmacovigilancia intensiva que se aplicó al estudio.

Doan Julie y colaboradores^[6], realizaron un estudio donde determinaron la prevalencia y el riesgo de potenciales interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 en una cohorte de pacientes adultos con polifarmacia. De igual forma analizo la relación entre el número de medicamentos dispensados y el riesgo de interacciones medicamentosas potenciales. El estudio se realizó en un periodo de 16 semanas en un hospital de Montreal. Se encontró que de 275 pacientes la media de edad fue 83 años, el 56% eran del género femenino. Se reportó un promedio de 6,7 comorbilidades y una media de 13,9 fármacos en el tiempo de admisión. Del total de pacientes 221 tuvieron interacciones medicamentosas potenciales con una prevalencia del 80%. Una fuerte relación se encontró entre el número de fármacos dispensados y la presencia de interacciones medicamentosas potenciales. Por cada medicación adicionada a un régimen de 5 formulaciones la probabilidad de incrementar interacciones medicamentosas potenciales es del 12% (OR 1,12 con un IC 95% 1,09-1,14). El porcentaje de interacciones medicamentosas es muy similar al encontrado por nosotros, de igual forma el porcentaje de interacciones medicamentosas serias mantuvo concordancia con el estudio.

Anderso ML, Böttiguer JD y colaboradores^[17] realizaron un estudio sobre el impacto de las interacciones fármaco- fármaco y la prevalencia de las interacciones potencialmente serias. En este estudio se midió la prevalencia de interacciones farmacológicas antes y después de la aplicación del sistema SFINX (Swedish Finnish Interaction X Referencing), que es una base de datos de interacciones medicamentosas en 15 centros de atención primaria y se tomaron como controles 5 centros a los cuales no se les aplico el sistema. Entre Septiembre y Diciembre del 2006 fue la medición de los datos de pre-intervención y entre Septiembre y Diciembre del 2007 fue la medición de los datos de post-intervención. De un total de 90806 prescripciones; la edad media de los pacientes fue de 58 años; el género masculino fue el más implicado en los grupos de intervención y control; la media de formulaciones medicamentosas por pacientes fue de 3 fármacos en ambos grupos de estudio. Se encontró que el uso del sistema de alerta SFINX se asoció con una disminución del 17% de las interacciones medicamentosas potencialmente fatales identificadas en la prescripción (p: 0,042). Las interacciones más relacionadas fueron doxiciclina mas calcio, doxiciclina mas hierro, espirolactona mas potasio entre otras. Nuestra investigación comparte hallazgos similares como la edad media que fue de 63 años, el género masculino el más encontrado y la media de interacciones medicamentosas por pacientes fue de 3; esto es explicado porque la población a estudio fue muy parecida; sin embargo la media de formulación por cada individuo fue el doble a lo reportado en ese artículo.

Buckley M^[18] encontró que los antidepresivos, los fármacos cardiovasculares, gastrointestinales, antifúngicos y antipsicóticos fueron los más relacionados. Cremades J y Gonzalo M^[19] encontraron el acenocumarol en un 8,6%, las sales de calcio en un 6,1%, la hidroclorotiazida en un 4,6% entre otros. En nuestra investigación

el ácido acetil salicílico, las heparinas y los inhibidores de la angiotensina fueron los más relacionados.

Conclusiones

Se encontró que los pacientes del servicio de medicina interna presentan polifarmacia; se encuentran en riesgo de RAM tales como sangrado, mal control de las cifras presoras, falla renal, hipercalemia, sobrecarga de volumen, ataxia, extrapiramidalismo e hipotensión entre otras. Las interacciones farmacodinámicas serias y significativas fueron las más comunes y así mismo son prevenibles. Se encontró que un solo paciente puede tener múltiples interacciones. La interacción entre ácido acetil salicílico con enoxaparina y con enalapril fue las más relacionadas.

Recomendaciones

Se recomienda a las instituciones de salud la instauración de medidas de control en el tema de interacciones medicamentosas y polifarmacia. De igual manera para los pacientes de medicina interna se recomienda vigilancia de sangrado, monitoreo continuo de la presión arterial, niveles de potasio sérico y ajuste de las dosis de algunos medicamentos como la furosemida y la fenitoína ya que sus concentraciones séricas cambian debido a las interacciones.

Referencias

- Shiew MH, Lawrence J, Temple R. Efectos secundarios e interacciones de los fármacos. En: Waldman SA, Terzic A, editores. Farmacología y terapéutica, principios de la práctica clínica. México: manual moderno. 2010; p: 265-272.
- Osterhoudt KC, Penning TM. Toxicidad e intoxicaciones por fármacos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill. 12 edición. 2011; p. 73-87.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *New England Journal of Medicine* 2005;(352):2211-2221.
- Gonzalez FJ, Coughtrie M, Tukey RH. Metabolismo de los fármacos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill. 12 edición. 2011; p. 123-143.
- Becker ML, Visser LE, et al. Increasing exposure to drug – drug interaction between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 year. *Drugs Aging* 2008;(2):145-152.
- Doan J, Zakrzewski JH, Roy J. Prevalence and risk of potential cytochrome P450 mediated Drug-Drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *The annals of Pharmacotherapy*. 2013;47:324-332.
- Bonilla JD. Prevalence and risk factors related to bleeding of patients when undergoing warfarin therapy at Hernando Moncaleano Perdomo Hospital in Neiva in 2011; *Revista Facultad de Salud*; Julio-Diciembre 2011;3(2):23-31.
- Zwart-Van R Jeannette EF. Frequency and nature of drug–drug interactions in a Dutch university hospital. *Journal compilation. The British Pharmacological Society*. 2009;68(2):187-193.
- Greenblatt DJ. Preparation of Scientific Reports on Pharmacokinetic Drug Interaction Studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008;28(4):369-373.
- Machado JE, Giraldo C. Farmacovigilancia de interacciones medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. *INVESTIGACIONES ANDINA*, No. 22; 2011(13):151-161.
- Colimon KM. Tamaño Muestral. En: Fundamentos de epidemiología. Corporación para investigaciones biológicas. Tercera edición; 2010, p. 176-181.
- <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Peña CF, Menéndez OM, Rivero M, Yodu M. Importancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Revista Cubana Hig Epidemiología* 2000;38(1):48-52.
- Syed S Hasan, See C Keong, Christopher LK Choong. Patient reported adverse drug reactions and drug-drug interactions: a cross-sectional study on Malaysian HIV/AIDS patients. *Medical Principles and Practice*. 2011;(20):265-270.
- Jankel F, Saha L, Pandhi P, Malhotra S. Adverse Drug Event (ADE) related Medical Emergency Department visits and hospital admissions: a prospective study from a North Indian Referral Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2008;2(1):600-604.
- Daniel E. Becker. Pharmacodynamic Considerations for Moderate and Deep Sedation. *Anesthesia Progress*: Spring 2012;59(1):28-42.
- Andersson ML, Böttiger Y et al. Impact of the drug – drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *European journal clinical pharmacology* 2013;(69):565-571.
- Buckley M, Kazem N, Wicks L et al. Clinical decision support drug drug interaction alert overrides: A comparison between intensive care. *Critical care medicine* 2013;41(12).
- Cremades J, Gonzalo M, Arrebola S. Relationship between drug interactions and drug related negative clinical outcomes in two community pharmacies. *Pharmacy Practice* 2009;(1):34-39.