

Estudio piloto: Impacto del farmacéutico en la identificación y evaluación de interacciones potenciales fármaco-fármaco en prescripciones de pacientes hospitalizados de Medicina Interna

Alan Omar Vázquez-Alvarez¹, Cristina Pedroza-Gómez², Alberto Uribe-Sánchez³, Selene G Huerta-Olvera^{4*}.

¹Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica (INTEC). Departamento de Fisiología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Jalisco, México; ²Centro Universitario de la Ciénega. Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Universidad de Guadalajara. Jalisco, México; ³Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada. Granada, España; ⁴Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida. Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Jalisco, México

ABSTRACT

Pilot study: Impact of the pharmacist on identification and evaluation of potential drug-drug interactions in Internal Medicine inpatient prescriptions

Introduction. Potential drug interactions can contribute to therapeutic failures and/or possible iatrogenesis when prescribed with two or more drugs that may interact. In Mexico, there are few studies that allow establishing the current panorama and their importance in the validation of the prescription by the pharmacist.

Objective. To evaluate the impact of the pharmacist in the identification and evaluation of potential drug-drug interactions in prescriptions of hospitalized patients of Internal Medicine

Material and methods. Observational, cross-sectional, retrospective, continuous inclusion study. Complete prescription sheets, indistinct diagnosis, and ≥ 2 prescribed drugs were evaluated. Interactions were detected through the micromedex 2.0 software. They were grouped by frequency, severity and pharmacological group. Secondly, potential laboratory parameter drug interactions were recorded.

Results. In 94 patients, 743 different medications, an average of 8 ± 3 medications/patient, with analgesics being the most prescribed. 141 potential drug-drug interactions (IPFF) were found. 47.9 % of the patients presented some interaction, of which 38.3 % were severe; percentage that decreased to 11.4 % after pharmacist evaluation as clinically relevant. Potential laboratory parameter drug interactions were identified, 8.3 % were severe. An index of 1.5 IPFF/patient was

Historial del artículo

Recibido: 6 may 2020
Aceptado: 14 sep 2020
Disponible en línea: 1 ene 2021

Palabras clave

Interacción potencial fármaco-fármaco, interacción potencial fármaco-parámetro de laboratorio, farmacovigilancia, seguridad del paciente, interacciones.

Keywords

Potential drug-drug interaction, potential drug-laboratory parameter interaction, pharmacovigilance, patient safety, interactions.

Copyright © 2021 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Selene G. Huerta-Olvera MD, PhD., Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. C.P. 47810. Ocotlán, Jalisco, México. Teléfono: +52 (392) 925 9400 ext. 48357
Email: selene.huerta@academicos.udg.mx
<http://revistabiomedica.mx>

observed, which was reduced to 0.20 IPFF/patient after their evaluation by the pharmacist.

Conclusions. 47.9 % presented IPFF, which, regardless of its severity, constitutes an unrecognized problem during hospital care. Identifying those potential interactions, validating their clinical relevance by the clinical pharmacist, showed a reduction of 88.7 % of the observed interactions; allowing for more targeted surveillance.

RESUMEN

Introducción. Las interacciones potenciales medicamentosas pueden contribuir a fracasos terapéuticos y/o posibles iatrogenias, cuando son prescritos dos o más medicamentos susceptibles a interactuar. En México, existen pocos estudios que permitan establecer el panorama actual e importancia en la validación de la prescripción por parte del farmacéutico.

Objetivo. Evaluar el impacto del farmacéutico en la identificación y evaluación de interacciones potenciales fármaco-fármaco en prescripciones de pacientes hospitalizados en Medicina Interna en un hospital de Guadalajara, Jalisco a través de un estudio piloto.

Material y métodos. Estudio observacional, transversal, retrospectivo, de inclusión continua. Se evaluaron hojas de prescripción completas, diagnóstico indistinto y ≥ 2 medicamentos indicados. Se detectaron las interacciones a través del software micromedex 2.0. Agrupándose por frecuencia, gravedad y grupo farmacológico. De manera secundaria, se registraron las interacciones potenciales fármaco-parámetro de laboratorio.

Resultados. En 94 pacientes, 743 medicamentos distintos, promedio de 8 ± 3 medicamentos/paciente, siendo los analgésicos los más prescritos. Se encontraron 141 interacciones potenciales fármaco-fármaco (IPFF). El 47.9 % de los pacientes presentó alguna interacción, de las cuales 38.3 % fueron graves; porcentaje que disminuyó a 11.4 % post-evaluación del farmacéutico como clínicamente relevantes. Se identificaron las interacciones potenciales fármaco parámetro de laboratorio, el 8.3 % fueron graves. Se observó un índice de 1.5 IPFF/

paciente, el cual se redujo a 0.20 IPFF/paciente post-evaluación de las mismas por el farmacéutico.

Conclusiones. El 47.9 % presentó interacciones fármaco-fármaco que, independientemente de su severidad, constituyó un problema no reconocido durante la atención hospitalaria. Identificar aquellas interacciones potenciales validando su relevancia clínica por el farmacéutico clínico, mostró una reducción del 88.7 % de las interacciones observadas, permitiendo una vigilancia más dirigida.

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida del ser humano se ha visto incrementada a lo largo de los últimos 50 años, sobre todo en los países desarrollados. Uno de los principales promotores de este logro ha sido la disponibilidad de medicamentos que han conseguido erradicar o controlar muchos de los factores causantes de muertes prematuras. Sin embargo, este incremento subsecuente de la esperanza de vida viene acompañada de una gran prevalencia de enfermedades crónicas, las cuales necesitan el empleo de una farmacoterapia más compleja para poder controlarlas y mejorar sus síntomas. Contamos con innumerables grupos terapéuticos, tales como los antiinflamatorios, antihipertensivos, analgésicos, hipolipemiantes, antiácidos, por mencionar algunos, para contrarrestar o controlar en lo posible las patologías para las cuales éstos son empleados. (1). Por ende, la creciente complejidad en el tratamiento farmacológico de los pacientes ha provocado un cambio de paradigma en la actividad del farmacéutico, la cual constituye un elemento fundamental en el equipo de salud, para el tratamiento de los pacientes, especialmente de aquellos que están afectados por enfermedades crónicas (2).

Las interacciones fármaco-fármaco, pueden ser del tipo benéfico o perjudicial para un paciente, dependiendo de la interacción como tal y de los medicamentos indicados (3). Las interacciones potenciales fármaco-fármaco definidas como la modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro, es un problema relacionado con los medicamentos que puede ser la causa de fracasos terapéuticos y/o posibles problemas iatrogénicos cuando son

prescritos dos o más medicamentos susceptibles a interactuar, mientras que las interacciones potenciales fármaco-parámetro de laboratorio (IPFPL) son aquellas interacciones que pueden ocasionar falsos positivos o falsos negativos a consecuencia de un determinado reactivo o método utilizado en la cuantificación de dicha prueba de laboratorio (3-5). Una revisión sistemática, mostró que puede haber un re-ingreso hospitalario desde un 3 hasta un 64 %, ocasionado por problemas relacionados con medicamentos, reacciones adversas a medicamentos o a interacciones fármaco-fármaco y que cualquiera de estos motivos, podía ser prevenible desde entre el 5 y el 87 % de los casos (6). Uno de los primeros estudios realizados, para evaluar el impacto de las interacciones como riesgo para desarrollar reacciones adversas, fue realizado por el Programa Cooperativo de Farmacia de Boston (BCDSP) a cargo de Borda en 1968, donde concluyeron que el 22 % de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son ocasionadas por interacciones farmacológicas (7). Otros investigadores como Vargas y col., cuyos estudios son pioneros en el campo, datan de 1997, donde evaluaron en los servicios de Cardiología y Medicina Interna, la incidencia de interacciones en una población de 2,093 pacientes, observando un total de 1,660 interacciones potenciales en 531 pacientes (25.4 %) (8).

La farmacia clínica es una disciplina de las ciencias de la salud, en donde los farmacéuticos proporcionan atención al paciente, optimizando su terapia farmacológica y promoviendo la salud, el bienestar y la prevención de enfermedades. Los farmacéuticos clínicos son responsables de la terapia farmacológica de los pacientes. Y constituyen una fuente esencial de información científicamente válida sobre el uso seguro, apropiado y costo-eficiencia de los medicamentos (9, 10).

La Atención Farmacéutica, definida por Faus y Martínez, es la realización del seguimiento farmacológico en el paciente, con dos objetivos:

1. Responsabilizarse con el paciente de que el medicamento le va a hacer el efecto deseado.
2. Vigilar que, a lo largo del tratamiento, no aparezcan o aparezcan en menor frecuencia

problemas relacionados con los medicamentos y, de presentarse, resolverlos de forma mutua o con ayuda de su médico (11).

La mayoría de los fallos de la farmacoterapia se pueden atribuir a una mala utilización de los medicamentos por parte de los pacientes. Diversos estudios han mostrado, que el incorporar al farmacéutico clínico como parte del equipo de salud, en donde éste evalúe de manera previa a la administración de medicamentos, la farmacoterapia del paciente, disminuye de manera considerable las interacciones que puedan causar daño al paciente (12).

En México, son escasos los estudios que permiten establecer el panorama actual de interacciones farmacológicas además de enfatizar que las recientes actualizaciones en el campo regulatorio de la Farmacia de este país, hacen mención de la inclusión del farmacéutico clínico en el equipo de salud (13).

El propósito de este estudio fue el conocer la importancia del farmacéutico en la identificación y evaluación de interacciones potenciales fármaco-fármaco en prescripciones de pacientes hospitalizados de Medicina Interna en un hospital de Guadalajara, Jalisco a través de un estudio piloto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo, de inclusión continua en el servicio de Medicina Interna de un hospital del Occidente de México, el cual brinda atención de segundo y tercer nivel. Se realizó una evaluación de hojas de prescripción médica de pacientes hospitalizados o con altas hospitalarias, en el periodo de un mes rutinario del servicio, incluyendo sólo en una ocasión la farmacoterapia de cada paciente. Se incluyeron las hojas de prescripción que se encontraban completas, con diagnóstico de egreso indistinto y con al menos dos medicamentos prescritos para ser evaluados. Al finalizar el registro de la información recabada durante el tiempo de estudio, se procedió a analizarla, conforme a las interacciones encontradas y clasificarlas de acuerdo con su gravedad. La detección de IPFF e IPFPL se realizó a través del software especializado Micromedex 2.0 Truven Health Analytics.

Posteriormente, aquellos hallazgos de relevancia clínica fueron analizados por un miembro del equipo para corroborar o descartar las interacciones relevantes. En este análisis se consideraron las distintas características del paciente como la patología, medicamentos concomitantes, entre otros, así como las guías terapéuticas. Se definió como interacción de relevancia clínica o clínicamente importante, todas aquellas que por sus características o riesgo potencial, pueden ocasionar alteraciones importantes o afectar el estado de salud. Para evaluar el impacto del fármaco en la reducción de las interacciones detectadas, se consideró la frecuencia de las interacciones post-evaluación del fármaco, la cual se calculó dividiendo el número de interacciones potenciales totales encontradas, entre las interacciones clínicamente relevantes restantes, posterior al análisis del fármaco

Las distintas variables cualitativas de las interacciones farmacológicas detectadas se agruparon por frecuencia, gravedad y grupo farmacológico implicado, tomando en cuenta las 10 más frecuentes para cada grupo de interacciones evaluadas. Los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics para Windows, versión 21.0 (Chicago, ILL).

Consideraciones éticas

Este estudio fue clasificado como “sin riesgo”. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación del Hospital, con el número de registro 1225-12. Debido a la naturaleza del estudio, se acordó con los Comités que no se revelaría el nombre de la Institución.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 94 hojas de prescripción de pacientes del servicio de Medicina Interna. El 54.25 % (n=51) de los pacientes fueron hombres y el 45.74 % (n=43) mujeres. Se consideró un caso como paciente especial, ya que se le administraron más de 15 medicamentos diferentes y las interacciones

potenciales entre ellos en su mayoría, fueron categorizadas como graves.

Se registraron 743 medicamentos de 26 grupos farmacológicos diferentes, siendo los grupos de analgésicos y anestésicos los más frecuentes (22.88 % respectivamente), seguido de los antibióticos (22.34 %) y cardiovasculares (16.82 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Grupos farmacológicos (Encontrados en las 94 hojas de prescripción evaluadas)

Grupo (Código ATC)	Total (%)
*Analgésicos y anestésicos (S)	170 (22.88)
-Acetaminofen	64
-Tramadol	39
-AAS	24
-Otros	43
*Antiinfecciosos (J)	166 (22.34)
-Levofloxacino	29
-Cefotaxima	25
-Clindamicina	24
-Otros	88
*Cardiovasculares (C)	125 (16.82)
-Nifedipino	27
-Enalapril	26
-Metoprolol	26
-Otros	46
*Agentes antitrombóticos (B)	119 (16.03)
-Heparina	49
-Enoxaparina	33
-Clopidrogel	21
-Warfarina	16
*Trastornos acidopépticos (A)	80 (10.76)
-Omeprazol	49
-Ranitidina	31
*Otros	83 (11.17)
-Furosemida	33
-Senósidos AB	25
-Metoclopramida	25
Total	743

ATC: Sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química. AAS: Ácido acetilsalicílico

El promedio de medicamentos administrados para cada paciente fue de 8 ± 3 medicamentos. Posterior al análisis del perfil farmacoterapéutico de cada paciente a través del software empleado, se identificaron 550 interacciones potenciales, de las cuales, 141 fueron fármaco-fármaco y 409

fármaco-parámetro de laboratorio. En 49 pacientes no se identificó algún tipo de IPFF, representando el 52.1 % de la población total evaluada.

De las IPFF identificadas (141), el 18.4 % estuvieron relacionadas con el ácido acetilsalicílico (AAS), seguido de metoprolol (7.8 %) y por furosemida (5.7 %). El principal efecto secundario a la interacción de ácido acetyl salicílico (AAS) con otros medicamentos, fue un aumento en el riesgo de hemorragias severas. En la tabla 2 se numeran las 10 IPFF más frecuentes identificadas a través del software y se describen con más detalle en la Tabla 3.

Tabla 2. Interacciones potenciales fármaco-fármaco más frecuentes (IPFF)

Interacción F-F	Frecuencia n (%)
AAS-Clopidrogel	7 (4.96)
AAS-Enoxaparina	7 (4.96)
Clopidrogel-Enoxaparina	6 (4.25)
AAS-Enalapril	5 (3.54)
Furosemida-Hidralazina	4 (2.83)
AAS-Furosemida	4 (2.83)
Hidralazina-Metoprolol	4 (2.83)
Metoprolol-Nifedipino	4 (2.83)
Midazolam-Omeprazol	3 (2.17)
AAS-Metoprolol	3 (2.17)

AAS: Ácido acetilsalicílico

De acuerdo con la severidad de las IPFF, el 51.77 % fueron clasificadas como moderadas, y el 38.29% se catalogaron como graves. El 1.42 % se clasificaron como contraindicadas. (Tabla 4).

Tabla 4. Interacciones farmacológicas clasificadas por su severidad (software y post-evaluación del farmacéutico)

Clasificación por severidad	Frecuencia determinada por software especializado	Frecuencia post-evaluación del farmacéutico
Interacciones Potenciales Fármaco-Fármaco	n (% total)	n (% post-reducción/total)
Leve	11 (7.80)	0 (100.0)
Moderado	73 (51.77)	4 (5.47)
Grave	54 (38.29)	10 (18.52)
Contraindicado	2 (1.42)	2 (0.0)
Desconocido	1 (0.71)	0 (100.0)
TOTAL	141 (100.0)	16 (11.35)
Relación interacciones/paciente	1.5	0.20
Interacciones Potenciales Fármaco-Parámetro de Laboratorio		
Leve	300 (73.35)	0 (100.0)
Moderado	75 (18.34)	1 (1.33)
Grave	34 (8.31)	0 (100.0)
TOTAL	409 (100.0)	1 (0.25)
Relación interacciones/paciente	4.4	0.002

Tabla 3. Interacciones potenciales fármaco-fármaco (IPFF), su frecuencia, posible implicación clínica y categoría

IPFF	Frecuencia	Posible implicación clínica	Categoría
AAS-Clopidrogel	7	Incremento de riesgo hemorrágico	Grave
AAS-Enoxaparina	7	Incremento de riesgo hemorrágico	Grave
Clopidrogel-Enoxaparina	6	Incremento de riesgo hemorrágico	Grave
Enalapril-Espironolactona	3	Puede producir hiperpotasemia	Grave
Metoclopramida-Tramadol	4	Puede haber riesgo de convulsiones	Grave
Clopidrogel-Omeprazol	2	Aumenta el riesgo de trombosis	Grave
Salbutamol/Ipatropio-Metamizol	1	Puede resultar en un severo broncoespasmo y se disminuye la efectividad de los β agonistas	Grave
Enalapril-KCl	1	Incrementa el riesgo de hiperpotasemia	Grave
Biperideno-KCl	1	Riesgo de lesiones gastrointestinales	Contra-indicado
Claritromicina-Fluconazol	1	Aumenta el riesgo de cardiotoxicidad	Contra-indicado

AAS: Ácido Acetilsalicílico, KCl: Cloruro de potasio.

Posterior a la evaluación por severidad de las IPFF, se enlistaron las principales interacciones potenciales graves, así como las interacciones clasificadas como contraindicadas, describiendo los posibles efectos de acuerdo al software empleado. Estas IPFF fueron sometidas a una verificación por parte del equipo de trabajo para determinar cuáles eran clínicamente significativas, corroborando la posible gravedad de la interacción o descartándola. De las 141 interacciones globales identificadas por el software y posterior a la evaluación del fármaco, se clasificaron como clínicamente importantes 16 IPFF, representando el 11.35 % (mostrando una reducción del 88.7 % de las interacciones iniciales identificadas), tabla 4. Adicionalmente, la evaluación permitió identificar interacciones benéficas,

presentándose en el 4.25 % de las 141 interacciones evaluadas, las cuales se presentaron clasificadas con una severidad leve y moderada.

Dado que el objetivo del estudio no fue corroborar si las IPFF realmente se llevaban a cabo dependiendo de la técnica empleada en el laboratorio ni cotejar si ese estudio lo había solicitado el médico tratante, sólo se identificaron por el software empleado tales interacciones y se registraron conforme a los medicamentos prescritos para el paciente.

En la tabla 5 se describen las IPFF presentadas con categoría moderada y grave. De las 409 interacciones identificadas, 300 (73.35 %) presentaron una categoría de severidad leve; 75 de severidad moderada (18.34 %) y 34 como graves (8.31 %).

Tabla 5. Interacciones potenciales Fármaco-Parámetro de laboratorio detectadas por el software.

Fármaco	Metabolito analizado	Efecto	Categoría	Frecuencia n(%)
Omeprazol	Cromogranina A	Puede interferir con el diagnóstico de tumores neuroen-dócrinos	Grave	34 (8.31)
Aceta-minofén	Ácido úrico	Falso incremento	Moderada	50 (12.22)
Cefotaxima	Glucosa	Falso positivo en muestra de orina	Moderada	5 (1.22)
Rifampicina	Test de opiáceos	Falso positivo en orina con test de KIMS	Moderada	6 (1.46)
Ampicilina	Glucosa	Falso positivo en orina por solución de Benedict Felhing	Moderada	1 (0.24)
Cefa-lotina	Crea-tinina	Falso aumento en muestra de suero	Moderada	1 (0.24)
Isoniazida	Citotoxicidad dependiente del complemento	Falso positivo	Moderada	1 (0.24)
Piperacilina	Galactomanano	Falso positivo	Moderada	2 (0.48)
Sertralina	Benzodiazepinas	Falso positivo en muestra de orina	Moderada	1 (0.24)
Trime-toprim/ Sulfametoxasol	Creatinina	Falso incremento por picrato alcalino Jaffe	Moderada	4 (0.97)
Indometacina	Dexametasona	Falso negativo en prueba con metabolito	Moderada	1 (0.24)
Atripla	Benzodiazepinas	Falso positivo en muestra de orina	Moderada	1 (0.24)
Levo-dopa	Cetonas	Falso positivo en test en cinta	Moderada	1 (0.24)
TOTAL				105 (25.67)

Las interacciones con mayor relevancia clínica, estuvieron relacionadas con 10 medicamentos distintos, en donde la mayoría correspondían al grupo farmacológico de antibióticos (4 fármacos distintos; 40 %), seguido por paracetamol y omeprazol.

El índice de IPFF observado en nuestro estudio, fue de 4.4, mientras que en IPFF identificadas en nuestro estudio, como se había mencionado previamente, fue de 1.5 interacciones por paciente. Considerando aquellas interacciones que presentaban un efecto clínicamente significativo posterior a la evaluación objetivo de las interacciones, este índice en IPFF se redujo a 0.20 interacciones por paciente (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El área de Medicina Interna alberga pacientes pluripatológicos y en general de edad avanzada. Por ende, estos pacientes son propensos a recibir una gran cantidad de medicamentos, incrementando proporcionalmente la posibilidad de presentar interacciones medicamentosas y sospechas de reacciones adversas a medicamentos. En nuestro estudio, los medicamentos administrados con mayor frecuencia fueron los analgésicos y anestésicos, seguido de los antibacterianos y cardiovasculares. Sugiriendo que muchos de los diagnósticos o síntomas principales de los pacientes son secundarios a procesos crónico degenerativos o infecciosos y/o con afectación del sistema hemodinámico. Algunos estudios como el de Almodovár *et al* en la ciudad de Ohio, evaluaron el efecto de la polifarmacia, en el desarrollo de problemas relacionados con medicamentos, en más de 27 pacientes que utilizaban ≥ 11 medicamentos, encontraron que presentaban un riesgo mayor de 1.86 veces de desarrollar algún evento adverso, en donde por cada medicamento adicionado incrementaba un 10 % más este riesgo (1). En nuestro estudio, el promedio fue de 8 ± 3 medicamentos, lo que podría ser un reflejo de esta incidencia elevada de IPFF observada en nuestro estudio previo al análisis del farmacéutico, la cual fue de 1.5.

Estudios como el de Ibáñez *et al*, realizado en España, reportaron en pacientes hospitalizados de un servicio de medicina interna, porcentajes de

interacciones farmacológicas entre el 0.4 y 39 % en los pacientes medicados (14). Otros estudios han evaluado si esta incidencia podría estar relacionado con padecimientos crónicos como diabetes, no identificando alguna diferencia entre los grupos (44.5 % en pacientes con diabetes vs. 41.5 % en aquellos sin diabetes) al detectar al menos una interacción clínicamente importante (15). En nuestro estudio, el 47.9% de los pacientes presentaron algún tipo de IPFF, que fue más elevado al reportado por Ibáñez, posiblemente por el tipo de evaluación realizada y los tipos de interacciones consideradas e inclusive al compararlo con los resultados observados en pacientes con padecimientos crónicos como en nuestro estudio.

La mayoría de las IPFF observadas fueron moderadas (51.77 %), seguidas de aquellas graves (38.29 %) y en menor proporción las contraindicadas (1.42 %). En un estudio llevado a cabo en Granada, España, de todas las interacciones potenciales registradas, el 14 % estuvieron asociadas con una reacción adversa a medicamento (RAM), el 12 % de éstas, eran de pronóstico grave (16). En nuestro estudio, esto sugiere que aquellas interacciones catalogadas como graves y contraindicadas pudieran estar relacionadas a una RAM no identificada, debido a la relevancia de la interacción.

Otros investigadores también han evaluado la proporción de IPFF con polifarmacia en pacientes del área de urgencias. Con base en la estratificación por grupos de edad [menores y mayores de 65 años] estimaron una incidencia de interacciones fármaco-fármaco del 25 %, la cual se presentó con una proporción mayor (48 %) en toda la población del estudio sin importar el grupo de edad, siendo el AAS, lisinopril y clopidogrel los medicamentos mayormente implicados. Algunos factores predictivos identificados fueron: la polifarmacia, y algunas enfermedades crónicas como: diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular (17). En nuestro estudio se presentaron IPFF en el 47.9 % de los pacientes estudiados, lo que coincide con el hallazgo de este grupo de investigación, sin embargo, es importante resaltar que la población podría no tener las mismas características por el

sitio en donde fueron evaluados (área de urgencias vs. medicina interna).

El medicamento implicado con mayor frecuencia en las interacciones fue el AAS, el cual fue prescrito de forma concomitante con clopidogrel. Los resultados obtenidos en un estudio realizado con 12 pacientes donde a la mitad de ellos se les indicó como tratamiento el uso concomitante de AAS y clopidogrel, mostró un número significativamente más alto de casos de hemorragias mayores, comparado con los del grupo que sólo recibió AAS (3.7 % de casos frente a 2.7 % respectivamente) (18). Otros estudios clínicos evaluaron a su vez el uso concomitante de clopidogrel 75 mg/día y AAS 75-325 mg/día hasta por un año. Esta combinación se asoció con una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal (1.3 % vs. 0.7 % con AAS solo) (19); resaltando el riesgo de la interacción observada en nuestro estudio.

El uso concomitante de clopidogrel y enoxaparina puede provocar un aumento del riesgo de sangrado por un efecto aditivo, por lo tanto, en caso de ser necesaria la coadministración de estos fármacos se deben realizar controles clínicos y de laboratorio (20).

La AAS como uno de los medicamentos que más frecuentemente presentó estas IPFF se ha identificado en otros estudios. Por ejemplo, en una revisión sistemática con meta análisis en donde se evaluaron IPFF en unidades de cuidados intensivos, se identificó que en promedio la manifestación de una interacción por paciente se presentaba en un rango de uno a cinco, obteniendo una exposición del 58% de manera global (al menos una IPFF) durante su estancia hospitalaria, en donde el principal medicamento implicado en estas interacciones fue el AAS (21).

Es muy importante aclarar que, existen diversos estudios clínicos y literatura internacional que evalúa la efectividad del uso de AAS más clopidogrel, así como AAS más enoxaparina o enoxaparina más clopidogrel en pacientes con indicaciones específicas (periodo post-isquémico agudo o enfermedad intracraneal sintomática) (22, 23). De esta forma, cuando el farmacéutico evalúa tal interacción a través de la literatura o de diversos

software especializados en el tema, es de esperar que este último reporte la interacción presentada, debido al grupo farmacológico o indicación autorizada. Sin embargo, la evaluación por el farmacéutico clínico capacitado en el conocimiento de los medicamentos, permite determinar aquellos pacientes y combinaciones de medicamentos que pueden ser útiles en el paciente, convirtiéndose en una interacción potencialmente benéfica por el sinergismo entre ambos, por lo que el farmacéutico deberá ser sumamente cuidadoso al momento de la interpretación de cada interacción, puesto que no se deben generalizar los resultados obtenidos por un software o por la literatura en sí, sin considerar las características de cada paciente y consultarlo en caso necesaria con el médico tratante, así como por guías terapéuticas y documentos vigentes.

A pesar de que en nuestro estudio estos tres tipos de combinaciones fueron identificadas como interacciones graves por el software empleado, el análisis específico del total de las interacciones de tipo grave, identificadas en nuestro estudio, de un 38.29 %, se redujo a 18.52 % a través del análisis objetivo de la información.

En otro punto, el uso concomitante de espironolactona y enalapril puede ocasionar hiperpotasemia. En un estudio realizado, se encontró que 22 de 262 pacientes tratados con estos medicamentos presentaron hiperpotasemia, en ellos la dosis media de espironolactona fue de 57mg/día y dos de estos pacientes fallecieron debido a esta interacción (24), lo cual debiera considerarse para los pacientes con este tipo de prescripción.

En otro estudio, se evaluó la asociación entre AAS y enalapril con dosis de 100-300 mg diarios y 20 mg cada 12 horas respectivamente. La dosis de 100mg de AAS no modificó el efecto antihipertensivo del enalapril, sin embargo, la dosis de 300mg de AAS redujo el efecto antihipertensor del enalapril (25).

El metoprolol en uso conjunto con hidralazina (25-50mg), tiene como resultado que la concentración plasmática del metoprolol incrementa un 30 %, elevando así su riesgo de toxicidad (26). Sin embargo, al administrar conjuntamente metoprolol y nifedipino en dosis de 100 y 10 mg respectivamente

cada 12 horas, no se observó el mismo efecto que la combinación metoprolol más hidralazina, es decir, la farmacocinética no se vio afectada. Dosis mayores de nifedipino 30-60 mg pueden aumentar el efecto de los medicamentos hipotensores administrados de forma concomitante como lo es el metoprolol (26, 27).

La administración de benzodiazepinas e inhibidores de la bomba de protones, en estudios *in vitro*, sugieren que el omeprazol es capaz de inhibir el metabolismo del diazepam, y aunque no es concluyente, algunos estudios indican que su administración conjunta, puede aumentar los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas (28).

Respecto a las IPFPL observadas en nuestro estudio, su análisis se describe de manera muy limitada, ya que no fue posible conocer de manera específica los métodos analíticos o técnicas empleadas en el laboratorio de esta Institución, pero es importante señalar que pudiera ser que el personal médico desconozca este tipo de información y por tanto, como farmacéuticos debiéramos de explicar el tema y buscar mayor cantidad de información, así como el seguimiento a las interacciones para saber si pudieran presentarse de manera real en los pacientes.

Se pueden utilizar múltiples enfoques y tipos de estudios para evaluar las IPFF a lo largo del proceso de uso del medicamento, con especial énfasis durante el desarrollo de nuevos fármacos (29). Diversos estudios han mostrado que el incorporar al farmacéutico clínico como parte del equipo de salud, en donde éste evalúe de manera previa a la administración de medicamentos la farmacoterapia del paciente, disminuye de manera considerable las interacciones que puedan alcanzar al paciente y causarle algún daño. De los estudios más recientes en la literatura, se muestra que uno realizado en pacientes oncológicos, en donde se evaluaron 736 medicamentos concomitantes, se identificaron 34 interacciones fármaco-fármaco, de las cuales el 56 % fueron prevenidas, sin alcanzar al paciente, mediante la detección oportuna por el farmacéutico. De éstas, el 44% fueron descartadas mediante el análisis del farmacéutico al no ser consideradas

clínicamente importantes (12). En nuestro estudio, la capacidad de reducción identificada mediante el análisis del farmacéutico fue del 88.7 % [tabla 4], esta mayor reducción podría estar relacionada con el tipo de paciente evaluado, ya que los pacientes oncológicos pueden tener características muy distintas a los pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna.

En el caso de las IPFPL, la tasa de reducción de las interacciones identificadas fue debida a la evaluación por parte del farmacéutico con algunos elementos fácilmente identificables, tales como, el tipo de método utilizado, la patología, la indicación o no de la prueba de laboratorio para dicho paciente. No obstante, no fue posible contar con suficiente información que permitiera hacer un análisis con mayor profundidad como en el caso de las IPFF.

El impacto obtenido en nuestro estudio, reflejado por la reducción de IPFF e IPFPL posterior a la evaluación del farmacéutico favorece la atención hospitalaria del paciente, garantizando menor estancia, evitar complicaciones o costos añadidos secundarios a estas interacciones. Este efecto también prevendría reingresos hospitalarios subsecuentes a reacciones adversas o interacciones, las cuales en revisiones sistemáticas se han establecido con una tasa de aparición del 3 al 64 % y que podrían ser prevenibles hasta en un 87 % de los casos (6).

A pesar de tratarse de un estudio piloto retrospectivo, donde la muestra fue pequeña nos permite tener una visión del tema de estudio en esta muestra y con ello considerar que en los próximos estudios habrá de incluirse un mayor número de pacientes y separarlos por los tipos de patologías, medicamentos, así como por la comorbilidad que podrían presentar. Además se debe valorar la posibilidad de realizar un estudio prospectivo para poder realizar la intervención farmacéutica en caso necesario. Al tratarse de un tema poco abordado en nuestro país, resulta trascendental el sentar las bases y la importancia de este tipo de estudios descriptivos.

CONCLUSIONES

El emplear distintas bases de datos o libros para la detección de interacciones medicamentosas no es

suficiente, ya que se requiere de un análisis clínico donde a la par de la farmacoterapia del paciente se analice su correlación con el diagnóstico, dosis, duración del tratamiento, alimentos que consume y los horarios de administración. Este estudio reflejó que a pesar de haberse obtenido un índice de 1.5 IPFF/paciente, una vez analizadas con detalle por el farmacéutico, se logró obtener una reducción a 0.2 IPFF/paciente, que fueron las clínicamente relevantes.

La incorporación del farmacéutico al equipo de salud permite la detección, prevención y análisis oportuno de las IPFF. Se requieren más estudios que permitan corroborar estas IPFF identificadas en nuestro estudio, así como las IPFF para realizar la intervención farmacéutica correspondiente.

REFERENCIAS

- Almodóvar AS, Nahata MC. Associations Between Chronic Disease, Polypharmacy, and Medication-Related Problems Among Medicare Beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(5):573-577. doi:10.18553/jmcp.2019.25.5.573
- Wai Yin Lam and Paula Fresco. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*, Volume 2015, Article ID 217047, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/217047>
- Introducción a las interacciones farmacológicas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; SEFH. 1 edición, diciembre 2013. ISBN: 978-84-695-9254-0. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
- Beers M., Storie M., Lee G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality of care. *Ann Intern Med* 1990; 112: 61-64.
- Kwan T.C., Nahba W.W., Wildeman R.A. Drug interactions: a prospective study of its epidemiology, clinical significance and influence upon hospitalization. *Can J Hosp Pharm* 1979; 32: 12-16.
- El Morabet N, Uitvlugt EB, van den Bemt BJJ, van den Bemt PMLA, Janssen MJA, Karapinar-Çarkit F. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(3):602-608. doi:10.1111/jgs.15244.
- Borda I.T., Sloane D., Jick H. Assessment of adverse reactions with a drug surveillance program. *JAMA* 1968; 205: 645-647.
- Vargas E., Navarro M.I., Laredo L., Garcia-Arenillas M., Garcia-Mateos M., Moreno A. Effect of drug interactions on the development of adverse drug reactions. *Clin Drug Invest* 1997; 13 (5): 282-289.
- Jacobi Judith, ACCP, MCCM, BCPS, BCCCP. Farmacéuticos clínicos: Profesionales esenciales del equipo de atención clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2016; Vol. 27(5): 578-584.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; Mar, 47(3): 533-43.
- Dudik Néstor H, Osicka Rosa M. Atención farmacéutica: un modelo de ejercicio profesional. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas* 2006. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/08-Exactas/2006-E-047.pdf>.
- Riu-Viladoms G, Carcelero San Martín E, Martín-Conde MT, Creus N. Drug interactions with oral antineoplastic drugs: The role of the pharmacist. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(1): e12944. doi:10.1111/ecc.12944
- Diario Oficial de la Federación. Reforma del primer párrafo del artículo 79 de la Ley General de Salud. Consultado el 21 de agosto 2020. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5584753&fecha=24/01/2020
- Ibáñez A. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farmacia Hospitalaria*. España 2008; 32(5): 293.
- Ikäheimo I, Karjalainen M, Tiihonen M, et al. Clinically relevant drug-drug interactions and the risk for drug adverse effects among home-dwelling older persons with and without type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):735-741. doi:10.1111/jcpt.12854
- Arthur, C. Guyton; John, E. Hall. Tratado de fisiología médica. Décimo tercera edición. Editorial Elsevier. España 2017; (22): 255-257.
- Darren Dookeeram, Satish Bidaisee, Joanne F. Paul, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. *Int J Clin Pharm* (2017) 39:1119–1127. (doi:10.1007/s11096-017-0520-9)
- Stockley, H, I. Interacciones farmacológicas; Pharma Editores; Barcelona España 2007; (2) 6:135.
- Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D, Graff J, Mahnel R, Breddin HK, Harder S “Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A.” *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 305-13.
- Price AJ, Frerking DO. Is there a clinical interaction between low molecular weight heparin and non-steroidal analgesics after total hip replacement? *Ann R Coll Surg Eng* 1995; 77: 395.
- Fitzmaurice, M.G., Wong, A., Akerberg, H. et al. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 42, 1035–1044 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00829-y>

22. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1305–16.
23. Thalia S. Field, Makoto Nakajima, Oscar R Benavete. Combination Aspirin and Clopidrogrel for Secondary Prevention of Schemic Stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014; 15(3): 348-359.
24. Juurlink DN, Mandani M, Lee D, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
25. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20: 1015-1022.
26. Stockley, H, I. Interacciones farmacológicas. Pharma Editores. 11va edición. Barcelona España 2016; (2)30: 846-847.
27. Laboratorios Rubio S.A. Ficha técnica Hydrapres (Hidrocloruro de hidralazina). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55961/FT_55961.pdf . Fecha de revisión del texto el 01 de marzo de 2020.
28. Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, et al. Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 79-85.
29. Dinko Rekić, Kellie S. Reynolds, Ping Zhao, et al. Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 106 (2017) 2214-2218. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.016>