

Estudio farmacoepidemiológico de potenciales interacciones farmacológicas y sus determinantes, en pacientes hospitalizados

Dolores Mino-León,* Ma. Eugenia Galván-Plata,**
Svetlana V. Doubova,** Sergio Flores-Hernandez,** Hortensia Reyes-Morales***

* Instituto de Geriátría, Institutos Nacionales de Salud. ** Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades.

** Unidad de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud. ** Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. *** Centro de Investigación en Sistemas de Salud. Instituto Nacional de Salud Pública.

A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients

ABSTRACT

Background. Prescription with more than one drug increases the risk of drug-drug interaction (D-DI), therapeutic failure, high pharmacological effect, or adverse events. The objectives of this study were to estimate the frequency of potential drug-drug interactions in prescriptions for hospitalized patients, and to identify the associated factors for these prescriptions. **Material and methods.** A secondary data analysis of a cohort was carried out, including 284 patients at the internal medicine ward in a third level hospital in Mexico City. Age, gender, diagnosis at admission, days of hospitalization, prescription and administration of the drugs were analyzed. The potential D-DI were identified and registered according to the severity. Descriptive and crude association analyses including the outcome variable and co variables, and Poisson regression analysis for adjusting the variables were performed.

Results. The median of age was 53 ± 18 years old; 53% of the patients were women, and 34% were older than 65 years of age. Sixty-three percent of the patients received one prescription identified as potential D-DI, and 33.5% of these prescriptions were "major D-DIs". The most frequently pairs of drugs prescribed were: fluoroquinolones-hypoglycemics (20.5%), enoxaparín- nonsteroidal antiinflammatory drugs or anticoagulants (18.1%), furosemide- angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitor) (12.2%), allopurinol- ACE inhibitor (9%), and spironolactone- ACE inhibitor (9%). Thirty-three percent of patients older than 65 years of age received a prescription including one potential D-DI. Gender and the number of drugs received were associated factors to the potential D-DI. **Conclusions:** High percentage of prescriptions with potential D-DI makes necessary to implement educational programs or alert

RESUMEN

Antecedentes. Prescribir conjuntamente varios medicamentos favorece la presencia de interacciones fármaco-fármaco (IF-F), fracaso terapéutico, aumento del efecto farmacológico o aparición de reacciones adversas. El objetivo de este trabajo fue estimar la frecuencia de prescripción de combinaciones medicamentosas con potenciales IF-F y factores asociados, en pacientes hospitalizados. **Material y métodos.** Se realizó un análisis secundario de una cohorte de 284 pacientes ingresados al servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de atención en la ciudad de México. Se analizó edad, sexo, diagnósticos de ingreso, periodo de hospitalización, medicamentos prescritos y administrados. Se identificaron y describieron los potenciales IF-F según su severidad y se realizó análisis descriptivo, medidas de asociación crudas y regresión de Poisson para ajustar la variable de interés y las covariables. **Resultados.** La edad fue de 53 ± 18 años; 53% fueron mujeres y 34% mayores de 65 años. En 63% de los pacientes se identificó una prescripción con potencial IF-F; el 33.5% de éstas fueron "mayores". Los pares de medicamentos prescritos con mayor frecuencia fueron: fluoroquinolonas-hipoglucemiantes (20.5%), enoxaparina-antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes (18.1%), furosemide-inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (12.2%), allopurinol-IECA (9%) y espironolactona-IECA (9%). El 37% de los pacientes mayores de 65 años tuvieron una prescripción con una potencial IF-F. Los factores asociados a la prescripción con potencial IF-F fueron sexo y número de medicamentos recibidos. **Conclusiones.** Debido al elevado porcentaje de prescripciones con potenciales IF-F es necesario implementar programas educativos y estrategias de alerta que incluyan los factores asociados, para mejorar la calidad de la prescripción y disminuir los riesgos a los pacientes hospitalizados.

strategies including the identified associated factors, aimed to improve the quality of prescriptions and to reduce the risks for hospitalized patients.

Key words. *Drugs interactions. Prescriptions. Drugs utilization. Quality. Risk.*

Palabras clave. *Interacciones farmacológicas. Prescripciones. Utilización de medicamentos. Calidad. Riesgo.*

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son una de las principales herramientas terapéuticas y su empleo resulta esencial en la mayor parte de los actos médicos. La prescripción de los medicamentos tiene como objetivo curar o aliviar al paciente con la menor probabilidad de ocasionarle efectos indeseados. No obstante, la prescripción de varios medicamentos puede favorecer la presencia de interacciones fármaco-fármaco (IF-F), las cuales pueden definirse cuando la respuesta farmacológica o clínica a la administración de una combinación de medicamentos es diferente de la que se espera por los efectos conocidos de los dos medicamentos prescritos de manera individual.¹ Las IF-F pueden ocasionar fracasos terapéuticos, aumento del efecto farmacológico y/o presencia de eventos adversos a medicamentos.²⁻⁴ Sin embargo, debido a que éstas tienen un determinado curso en el tiempo (inicio y duración), son predecibles y prevenibles y se pueden evitar.²

En la práctica diaria no todas las IF-F tienen relevancia clínica y su efecto y severidad pueden variar de un paciente a otro debido a la variabilidad interindividual, por lo que una misma interacción puede no tener la misma importancia en diferentes pacientes y puede o no presentarse (potencial IF-F). Algunas características del paciente, como edad, sexo, aspectos genéticos, dieta, estado nutricional, enfermedades concomitantes, así como los factores relacionados con el fármaco (inicio y fin del tratamiento, dosificación, vía de administración, secuencia de administración y duración del tratamiento) pueden relacionarse con la susceptibilidad de un paciente a las I-F-F.⁵ Entre los factores de riesgo descritos que favorecen la presentación de interacciones clínicamente relevantes, se mencionan: tratamientos que involucran fármacos con margen terapéutico estrecho, con amplio margen terapéutico pero relación dosis-respuesta con pendiente pronunciada, fármacos que requieren estricto control de la dosis, fármacos inductores o inhibidores enzimáticos, polimedicación, pacientes psiquiátricos, edad avan-

zada, enfermedades graves, inmunodepresión y empleo de sustancias de abuso.^{6,7}

Las IF-F son muy frecuentes tanto en la práctica ambulatoria como hospitalaria; entre 25% y 80% de pacientes ambulatorios reciben prescripciones con combinaciones de medicamentos que pueden ocasionar IF-F clínicamente importantes las cuales son causantes hasta del 4.8% de las hospitalizaciones atribuidas a medicamentos.⁸⁻¹¹ Por otro lado; algunos autores han reportado que las IF-F pueden ser la causa desde un 7% hasta un 43% de todos los eventos adversos a medicamentos que se producen en un hospital.^{2, 5-6, 12-13}

En México, el problema de la prescripción inapropiada de medicamentos con potenciales IF-F clínicamente relevantes ha sido poco estudiada. Los trabajos dirigidos a este tema han sido principalmente en pacientes ambulatorios y en el caso de pacientes hospitalizados, se han analizado principalmente combinaciones específicas de medicamentos.^{8-9, 14}

Este estudio tuvo como objetivo estimar la frecuencia con que se prescriben combinaciones de medicamentos con potenciales IF-F y los factores asociados a ésta en una muestra de pacientes ingresados al servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de atención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo el análisis secundario de los datos de una cohorte prospectiva de pacientes que fueron ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México de julio de 2003 a febrero de 2004. Este hospital se caracteriza por ser centro de enseñanza y es sede del programa de especialización en Medicina Interna y varias subespecialidades; el servicio de Medicina Interna tiene 26 camas censables y la prescripción de los medicamentos depende principalmente del médico adscrito; sin embargo, los residentes están facultados para modificar el tratamiento en el transcurso de los turnos vesper-

tino y/o nocturno. La cohorte analizada incluyó datos de pacientes hospitalizados de ambos sexos y mayores de 16 años que aceptaron participar mediante consentimiento informado verbal y en quienes durante su estancia hospitalaria se les registraron los fármacos prescritos y recibidos, pauta terapéutica (dosis, intervalo de administración, duración del tratamiento), modificaciones al tratamiento previo, fecha de ingreso y egreso hospitalario.

Para la identificación de las potenciales IF-F, una farmacéutica revisó la información de la base de datos relacionada con los fármacos y la pauta terapéutica para identificar y describir la severidad de éstas, con base en el programa Micromedex® DrugReax® System (Healthcare series 2007);¹⁵ posteriormente esta información fue validada por un grupo de expertos (dos médicos internistas y un farmacoepidemiólogo), quienes incluyeron en su análisis información reportada en la literatura (Pub-Med y Martindale¹⁶) y la revisión clínica del caso. Se calificó la severidad de cada potencial IF-F acorde a la que reporta el programa de Micromedex y consta de tres categorías: “mayor” cuando la potencial IF-F amenaza la vida y/o necesita de una intervención médica para reducir o prevenir efectos adversos serios; “moderada” cuando se exacerba la condición clínica del paciente y/o requiere cambio en el tratamiento y “menor” cuando se presentan efectos clínicos limitados y no ocasiona cambios importantes en el tratamiento. Se empleó el Sistema de Clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC)¹⁷ en el análisis de los pares de fármacos involucrados en las potenciales IF-F.

Para el análisis de asociaciones la variable de resultado fue “recibir una prescripción con potencial IF-F” y las variables de exposición fueron sexo, edad del paciente, número de fármacos prescritos, número de diagnósticos al ingreso al hospital, número de días de estancia hospitalaria, antecedente de ser portador del virus de la inmunodeficiencia humana o del síndrome de inmunodeficiencia humana (sida). Esto último se sustentó en el hecho de que en la literatura se ha descrito que los fármacos retrovirales se asocian con elevada frecuencia a potenciales IF-F y a que el número de portadores de este padecimiento en la cohorte fue considerable. Se identificó edad y sexo, diagnósticos de ingreso, duración de la hospitalización, número de medicamentos prescritos y recibidos, frecuencia de prescripciones con potenciales IF-F, combinaciones de fármacos involucrados y severidad de cada interacción descrita en Micromedex. Se determinó la correlación entre la presencia de una prescripción con una potencial IF-F

con el número de fármacos prescritos y número de días de estancia hospitalaria. Se obtuvieron medidas de asociación crudas para la variable de interés y de cada una de las covariables. Las variables con relevancia clínica y/o que resultaron con un valor de $p = 0.20$ se incluyeron en un modelo de regresión de Poisson como modelo alternativo a la regresión logística para estimar directamente la razón de prevalencias y tener una mayor precisión en la estimación de la asociación y de su intervalo de confianza al 95%.¹⁸ Por último se realizó un análisis exploratorio en la sub-muestra de pacientes de 65 años o más. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico STATA versión 10.0.¹⁹

RESULTADOS

La cohorte incluyó 284 pacientes, de los cuales el 53% fueron mujeres, la mediana de edad fue de 53 años y el 34% fueron pacientes de 65 años o más. Los principales diagnósticos de ingreso hospitalario fueron enfermedades crónico-degenerativas (28.5%), procesos infecciosos (20.4%) y problemas gastrointestinales (9.5%). La mediana de hospitalización fue de siete días (intervalo de 2 - 58 días). (Cuadro 1)

Durante el periodo de estudio se prescribieron 1,977 fármacos, con una mediana de siete medicamentos por paciente. En el 63% del total de los pacientes incluidos en la cohorte se detectó al menos una prescripción que contenía una potencial IF-F. En las 1,977 prescripciones se detectaron 373 potenciales IF-F, de las cuales el 33.5% correspondieron a la clasificación de severidad “mayor”, 53% “moderada” y 13.5% “menor”. La mediana del número de potenciales IF-F detectadas en las prescripciones por paciente fue de dos; sin embargo, en el 46% de los pacientes se detectó en sus prescripciones al menos una interacción, en 22.5% dos, en el 17% tres y más de tres en el 14.5% (Cuadro 2).

Los principales grupos farmacológicos involucrados en las potenciales IF-F de severidad “mayor” de acuerdo con el sistema de clasificación ATC fueron J01MA fluoroquinolonas, B01A agentes antitrombóticos, C09AA inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona y N02A opioides y en las de severidad “moderada” C03C diuréticos de techo alto, C09AA inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, C07AB agentes beta bloqueadores selectivos, C01AA glucósidos digitálicos y H02AB glucocorticoides.

Los principales pares de fármacos que estuvieron presentes en las 125 potenciales IF-F de severidad “mayor” fueron: fluoroquinolonas con insulina o hipoglucemiantes orales (20.8%); enoxaparina con AI-

Cuadro 1. Características generales y de hospitalización.

	n	n = 284	%
Características demográficas			
• Edad	53(16-90)		
Mediana (min-máx)			
• Grupo de edad (años)			
16-24	17		5.9
25-34	39		13.7
44-45	40		14.0
45-54	49		17.2
55-64	43		15.1
≥ 65	96		33.8
• Sexo			
Masculino	134		47.1
Femenino	150		52.9
Datos de la hospitalización			
• Principales diagnósticos de ingreso			
Crónico-degenerativas	81		28.5
Infecciosas	58		20.4
Gastroenterológicas	27		9.5
Pérdida de peso en estudio	25		8.8
Inmunológicas	22		7.7
Pulmonares	15		5.3
Endocrinológicas	9		3.2
Neoplásicas	7		2.5
VIH-SIDA	7		2.5
Neurológicas	6		2.1
Síndrome febril en estudio	6		2.1
Hematológicas	3		1.1
Otras	18		6.3
• Días de hospitalización	7 (2-58)		
Mediana (min-max)			

NEs, anticoagulantes orales, clopidogrel o heparina (18.4%) y trimetoprim-sulfametoxazol con fluconazol, octeótrido, haloperidol o fluoxetina (10.4%) (Cuadro 3).

En las prescripciones con potenciales IF-F de severidad “moderada” (198) predominaron las combinaciones de fármacos que ocasionan hipotensión postural secundaria (22.2%); combinaciones que aumentan el riesgo de intoxicación por digital (10.1%) y las que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (10.6%). El resto de las interacciones “moderadas” (113) fueron combinaciones que disminuyen la eficacia de uno de los fármacos involucrados (15.6%) o que favorecen el riesgo de toxicidad de uno de los medicamentos (8.5%) (Cuadro 4).

Cuadro 2. Medicamentos prescritos y frecuencia y tipo de potenciales interacciones fármaco-fármaco.

	n	n = 284	%
Número total de medicamentos prescritos y recibidos	1977		
Número de medicamentos por paciente (Mediana)	7 (1-17)		
Pacientes con potenciales interacciones			
• Si	178		62.7
• No	106		37.3
Número de potenciales interacciones por paciente			
• Mediana (min-max)	2 (1-10)		
1	82		46.1
2	40		22.5
3	30		16.9
> 3	26		14.5
Total de prescripciones con potenciales interacciones fármaco-fármaco y frecuencia de acuerdo a su severidad	n	n = 373	%
• Mayor	125		33.5
• Moderada	198		53
• Menor	50		13.5

Las principales combinaciones de fármacos que pueden ocasionar interacciones de severidad “menor” fueron; AINE-captopril (22%), ya que el primero disminuye el efecto antihipertensivo y natriurético del captopril; trimetoprim/sulfametoxazol-lamivudina (18%), que favorece el riesgo de presentar efectos adversos por lamivudina; fluoroquinolona-metoprolol (16%), bradicardia e hipotensión; ranitidina-teofilina (8%), con el que se favorece la toxicidad por teofilina; amikacina-dicloxacilina (6%), que disminuye la eficacia del aminoglucósido; trimetoprim/sulfametoxazol-zidovudina (6%), en el que el primero favorece el aumento de la concentración sérica de zidovudina; furosemide-teofilina (4%), con lo se alteran las concentraciones de teofilina; AINE-metoprolol (4%), que disminuye el efecto antihipertensivo del beta bloqueador; metoprolol-ciprofloxacina (4%), que puede presentar bradicardia e hipotensión; otras combinaciones con menor frecuencia correspondieron al 16%.

Se observó correlación positiva entre el número de potenciales IF-F y el número de medicamentos

Cuadro 3. Potenciales interacciones de severidad "mayor"

Potencial IF-F mayor	n = 125 n (%)	Posible efecto secundario por la potencial interacción
Fluoroquinolonas + hipoglucemiantes	26 (20.8)	Incrementa el riesgo de hipo o hiperglucemia, lo que depende de la fluoroquinolona.
Enoxaparina + AINE* + anticoagulantes orales + clopidogrel + heparina	23 (18.4)	Esta combinación aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal, hematoma espinal o epidural.
TMP/SMX† + fluconazol + octeótrido + haloperidol + ISRS§ (fluoxetina)	13 (10.4)	Incrementa el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo Q-T, torsión de punta y paro cardíaco).
IECA ^c + alopurinol	12 (9.6)	Aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad por alopurinol en pacientes con alteración de la función renal.
IECA + diuréticos ahorradores de potasio	11 (8.8)	Al aumentar el nivel sérico de potasio se favorece la presencia de arritmias cardíacas y muerte.
Dextropropoxifeno + benzodiazepinas	10 (8)	Aumenta el riesgo de neurotoxicidad que se manifiesta por somnolencia, hipotensión severa y coma.
Digoxina + diuréticos ahorradores de potasio	7 (5.6)	Aumenta el riesgo de intoxicación por digoxina (náuseas, vómitos y arritmias cardíacas).
Nalbufina + dextropropoxifeno	6 (4.8)	Aumenta el riesgo de que se presenten crisis de abstinencia (dolor abdominal, náusea, vómito, rinorrea, ansiedad e hipertermia).
Pravastatina + bezafibrato	4 (3.2)	Aumenta el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis.
Stavudina + didanosina	3 (2.4)	Aumenta el riesgo de daño hepático severo con esteatosis, acidosis láctica y pancreatitis.
Rifampicina + efavirenz	3 (2.4)	La rifampicina incrementa el metabolismo del efavirenz con lo cual se disminuye su efecto terapéutico.
TMP/SMX† + Pirimetamina	3 (2.3)	Aumenta el riesgo de eventos adversos por primetamina (dolor, hinchazón o quemazón de la lengua; sangrado o moretones inusuales; cansancio o debilidad inusual)
Pirimetamina + zidovudina	2 (1.6)	Aumenta el riesgo de supresión de médula ósea
Fluconazol + nevirapina	1 (0.8)	Aumenta el riesgo de intoxicación por nevirapina y ocasionar hepatotoxicidad y reacciones cutáneas graves.
Venlafaxina+ISRS§ (fluoxetina)	1 (0.8)	Aumenta el riesgo de reacción anticolinérgica

* AINE: Analgésico antiinflamatorio no esteroideo; † TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoxazol; ‡ IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. § ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

Cuadro 4. Potenciales interacciones de severidad "moderada"

Potencial IF-F moderada	n = 198 n (%)	Posible efecto secundario por la potencial interacción
Furosemda + IECA Diuréticos tiazidicos + IECA Prazosin + metoprolol Prazosin + verapamilo	44 (22.2)	Aumenta el riesgo de hipotensión postural severa
Enoxaparina + ácido acetilsalicílico + mesalazina Acenocumarina + AINE Anticoagulantes orales + omeprazol Ácido acetilsalicílico + AINE + clopidogrel	21 (10.6)	Aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal, hematoma espinal y/o epidural.
Digoxina + furosemide + metoprolol + omeprazol	20 (10.1)	Aumenta el riesgo de toxicidad por digitálicos
Metoprolol + calcioantagonistas n o dihidropiridínicos	15 (7.6)	Efecto sinérgico sobre la actividad cardiaca (hipotensión arterial, bradicardia, trastornos de conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda)
Diurético + AINE Amikacina + vancomicina	11 (5.6)	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad
Omeprazol + benzodiazepinas	9 (4.5)	El omeprazol aumenta el riesgo de toxicidad por clonazepam (depresión del SNC, sedación)
Furosemide + amikacina	7 (3.5)	Incrementa el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad.
Prednisona + hidrocortizida	6 (3.0)	Aumenta el riesgo de hipopotasemia debido a que ambos fármacos favorecen la pérdida de potasio.
Metoprolol + hidralazina	5 (2.5)	La hidralazina favorece el riesgo de toxicidad por el metoprolol
Rifampicina + paracetamol	4 (2)	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad
Prednisona + ciprofloxacina	4 (2)	Aumenta el riesgo de ruptura de tendón.
Otros	52 (25.3)	

Cuadro 5. Estimación de razón de prevalencias ajustada (aRP) e intervalos de confianza (obtenidos de Regresión de Poisson con estimadores robustos) para recibir una prescripción con potenciales IF-F durante la hospitalización.

VARIABLES	aRP		IC 95%	Valor de p
Edad (65 años y más (1))	0.956	0.791	1.155	0.643
Sexo hombres (1)	1.207	1.005	1.449	0.044
Portadores de HIV + (1)	0.996	0.800	1.239	0.973
Número de días de estancia hospitalaria	1.001	0.991	1.011	0.729
Número de medicamentos recibidos durante la hospitalización	1.093	1.006	1.121	0.000
Número de diagnósticos al ingreso a hospitalización	1.092	0.915	1.304	0.328

($r = .469$; $p < 0.001$, IC 95% 0.34-0.55). En el análisis de regresión se encontró que los hombres tienen 20% más veces la probabilidad de recibir una prescripción con potenciales interacciones farmacológicas en comparación con las mujeres (IC 95%, 1.01-1.45) y por cada medicamento más que reciba un paciente tiene 9% más veces de probabilidad de recibir una prescripción con potenciales interacciones farmacológicas (IC 95%, 1.07-1.12), independientemente de ser mayor de 65 años, tener diagnóstico de sida, de los días de estancia hospitalaria y del número de diagnósticos al ingreso al hospital (Cuadro 5).

El análisis de los pacientes con 65 años o más, mostró que el 37.5% de ellos tenían al menos una prescripción con una potencial IF-F, 13.5% dos y 12.5% tres o más. En el 34.3% (33) de los casos las potenciales IF-F tuvieron severidad "mayor" y en el 44.8% (43) la severidad fue "moderada". El dextropropoxifeno fue el único fármaco que se empleó en las combinaciones con potenciales IF-F clasificadas como de severidad "mayor" que de acuerdo con los criterios de Beers²⁰ no es recomendado su uso en esta población.

DISCUSIÓN

Este estudio permitió estimar la magnitud del problema de prescripciones con potenciales IF-F, los fármacos relacionados y algunos factores asociados con estas interacciones que se presentan en pacientes hospitalizados en un tercer nivel de atención, lo cual aporta evidencia para el planteamiento de acciones encaminadas a mejorar la calidad de la atención con respecto al uso correcto de medicamentos. La proporción de pacientes que recibieron una prescripción con una potencial IF-F, que fue mayor entre 15 y 20 puntos porcentuales a lo reportado en

otros estudios realizados en pacientes hospitalizados (43% - 49.7%),^{6-7, 21} pone de manifiesto el elevado riesgo que pudo ser evitado, de una práctica hospitalaria sin una adecuada evaluación de las interacciones potenciales en los tratamientos indicados, así como la necesidad de establecer mecanismos de supervisión de los mismos. Acorde con lo mencionado en otros trabajos, los grupos terapéuticos (ATC) que con mayor frecuencia estuvieron involucrados en las potenciales IF-F "mayores" fueron los grupos "J", "B" y "C" los cuales se han descrito como los más propensos para generar interacciones en pacientes hospitalizados,^{7, 22} lo que es relevante ya que orienta hacia la supervisión de estos grupos terapéuticos como parte fundamental de la atención hospitalaria. Asimismo, los pares de fármacos involucrados en las potenciales IF-F "mayores" y "moderadas" incluyeron medicamentos cuyos niveles sanguíneos pueden ser monitorizados, manifiestan sintomatología que puede ser vigilada, es factible el inicio con dosis terapéuticas bajas y sólo en unos cuantos casos la sugerencia es no combinarlos; lo anterior justifica la inclusión como parte del equipo de atención hospitalaria de personal experto en medicamentos como licenciados en farmacia o farmacólogos clínicos, para brindar el apoyo necesario para contar con la información oportuna y actualizada del efecto farmacológico de los esquemas terapéuticos que se prescriben, así como de identificar las modificaciones necesarias para que los esquemas sean adecuados en términos de pauta terapéutica y de ausencia de potenciales interacciones y así disminuir el riesgo del paciente ante los efectos del tratamiento.^{12, 23, 24}

A diferencia de lo reportado en otros estudios; en esta cohorte de pacientes el análisis de regresión no mostró asociación entre la edad y la frecuencia de potenciales IF-F, aunque se encontró que los hom-

bres tuvieron mayor probabilidad de recibir una prescripción de este tipo con respecto a las mujeres lo cual ha sido descrito por otros autores.²⁵⁻²⁹ Otro dato importante fue que únicamente el dextropropoxifeno, cuyo uso no se recomienda en personas de 65 años o más, estuvo involucrado en las potenciales IF-F “mayores”. Estos hallazgos son relevantes ya que pueden manifestar condiciones propias del contexto en el que la práctica hospitalaria se otorga y que deben ser considerados como elementos para orientar hacia la identificación de situaciones de mayor riesgo para prescripciones con potenciales IF-F.

Aunque no todas las IF-F son clínicamente relevantes, es importante que el médico esté atento para evitar las más frecuentes y de impacto sobre la salud del paciente; es por ello que los resultados de este estudio sugieren la necesidad de implementar programas de prevención y detección oportuna de potenciales IF-F de severidad “mayor”, entre ellos la inclusión de “alertas” en los sitios con sistemas de expediente clínico electrónico o el establecimiento de comités de vigilancia hospitalaria para el uso de medicamentos. Por otro lado y debido a que en general los hospitales de alta especialidad son de enseñanza, en los que los médicos en formación pueden modificar el esquema terapéutico planteado por el médico adscrito, será importante la realización de investigación adicional que permita evaluar por separado los problemas de prescripción de los médicos residentes con respecto a los adscritos, con el propósito de reforzar tanto los programas de educación de las especialidades como los de educación continua de los propios hospitales mediante la inclusión de cursos de farmacología clínica con especial énfasis en temas de interacciones farmacológicas, con el fin de mejorar la calidad de la prescripción.

En conclusión, este estudio pone en evidencia la necesidad de estrategias con múltiples acciones, entre las que deberán considerarse las adecuaciones regulatorias, de recursos humanos para la atención con formación en farmacología clínica, de las innovaciones en los sistemas electrónicos hospitalarios para la incorporación de vigilancia farmacológica y de la revisión y actualización de los programas educativos a los médicos.

REFERENCIAS

1. Quin DI, Day RO (1997): “Clinically important drug interactions” en Speight TM, Holford NHG (eds.) Avery’s Drug Treatment. Cap 7, Adis International; Barcelona, Spain: p. 301-338.
2. Crucial-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in Brazilian teaching hospital. *Clinics* 2006; 61: 515-20.

3. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* [Revista electrónica] junio 2002 [consultado 05/01/10]: Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/ADRM.pdf>
4. Becker ML, Caspers PWJ, Kallewaard M, Bruinink RJ, Kylstra NB, Heisterkamp S et al. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2007; 29: 51-7.
5. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Wallley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
6. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp* 2008; 32: 293-97.
7. Crucial-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2006; 9: 427-33.
8. Doubova SV, Reyes H, Torres L, Suárez M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research* 2007, 7:147-54.
9. Mino-León D, Reyes-Morales H, Galván Plata ME, Ponce-Monter H, Palma-Aguirre JA, Amato D, et al . Drug treatment of hipertensión: compliance and adverse reactions in a cohort of hypertensive patients in primary care setting. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 8-14.
10. Costa AJ. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. *Fam Prac* 1991; 8: 234-36.
11. Doubova SV, Torres-Arreola LP, Rosas-Carrasco O, Pérez-Cuevas R. Calidad de la prescripción en los adultos mayores con síndrome doloroso de origen no oncológico usuarios de los servicios de medicina familiar. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 428-36.
12. Mahmood M, Malone DC, Skrepnek GH, Abarca J, Armstrong EP, Murphy JE, et al . Potential drug–drug interactions within Veterans Affairs medical centers. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 1500-05.
13. Passarelli MC, Jabcob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalized population. Inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005; 22: 767-77.
14. Viramontes-Madrid JL, Jerjes-Sánchez C, Pelaez-Ballestas I, Aguilar-Chiu A, Hernández-Garduño A. Riesgo de Interacciones medicamentosas. Combinaciones de medicamentos asociados a arritmia ventricular. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 192-97.
15. Klasco RK (editor): DRUG-REAX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 2008).
16. Parfitt K. Martinadale. The complete drug reference. 32 ed. London: Pharmaceutical Press, 1999.
17. WHO – World Health Organization. Anatomic Therapeutic and Chemical Classification of Drugs. [Consultado 11/01/2009 en: <http://www.whocc.no/atcdd>].
18. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003; 20: 21-33.
19. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 10.0. College Station, TX: Stata Corporation, 2007.
20. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
21. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects

- of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 504-13.
22. Braga TB, Pfaffenbach G, Peterson D, Berteli de Azevedo M, Bergsten-Mendes G. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 48-52.
23. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al . Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095-1106.
24. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions benefits and barriers to using automated drug alerts. *Medical Care* 2002; 40: 1161-71.
25. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 205-10.
26. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12: 485-94.
27. Moura C, Acurcio F, Belo N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharmacol Sci* 2009; 12: 266-72.
28. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 141- 51.
29. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-81.

Reimpresos

Dolores Mino León

Economía No. 15.
Col. Copilco Universidad.
04360, México, D.F.
Tel.: 5659-4130
Correo electrónico: minod_mx@yahoo.com

*Recibido el 23 de abril de 2010.
Aceptado el 08 de octubre de 2010.*