

Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática

J. Peral Aguirregoitia, U. Lertxundi Etxebarria, M. J. Martínez Bengoechea, O. Mora Atorrasagasti, E. Franco Lamela, I. Gabilondo Zelaia

Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya

Resumen

Objetivo: Describir la puesta en marcha, el funcionamiento y los resultados de un sistema automatizado de monitorización prospectiva de interacciones de relevancia clínica en pacientes ingresados en un hospital de 400 camas en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de marzo de 2006.

Método: Una aplicación informática en Access® 97 realizada *ad hoc*, chequea, dos veces al día, los tratamientos farmacológicos de todos los pacientes ingresados en busca de las 198 parejas de fármacos previamente seleccionadas desde: una fuente terciaria contrastada (Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's Drug Interactions Analysis and Management. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2001 and updates), fuentes primarias más relevantes, opinión de expertos y alertas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El farmacéutico clínico valora la interacción fármaco-fármaco (IFF) teniendo en cuenta la secuencia temporal, dosis, vía de administración, posibilidad de manejo, diagnósticos del paciente, relevancia clínica, etc. Si es necesario, contacta con el médico por teléfono y/o carta para informarle del tipo de interacción, el mecanismo y su posible manejo. El programa archiva diariamente las variables: interacción, sexo, edad, servicio, número de fármacos, intervención farmacéutica y respuesta del médico.

Resultados: En un 3% de los pacientes se detectaron interacciones de potencial relevancia clínica durante el ingreso. Estos

pacientes eran 10 años mayores y recibían 4 fármacos más de media que el resto de los pacientes. Se detectaron un total de 538 interacciones en 15 meses. Cuarenta y tres de 198 IFF posibles aparecieron alguna vez. El farmacéutico intervino en 126 (23%) ocasiones. El médico aceptó la recomendación en al menos 66 (52%) ocasiones. Catorce fármacos fueron responsables del 81% de las interacciones informadas.

Conclusiones: Los pacientes con interacciones son mayores y reciben más fármacos. La intervención previa del farmacéutico eliminó un 77% de alertas innecesarias.

Palabras clave: Farmacoterapia. Dosis unitaria. Acontecimiento adverso por medicamentos. Interacción fármaco-fármaco.

Summary

Objective: To describe the implementation, functioning and results of a prospective automated system monitoring clinically relevant interactions in hospitalised patients in a 400-bed hospital for the period between 1 January 2005 and 31 March 2006.

Method: We created a computer programme in Access® 97 that checks, twice daily, the drug treatments of all of the patients admitted to the hospital in order to search for the 198 pairs of drugs previously selected from: a validated tertiary source (Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's Drug Interactions Analysis and Management. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2001 and updates), most relevant primary sources, expert opinions and alerts from the Spanish Agency of Medicines and Health Products. The clinical pharmacist will assess the drug-drug interaction (DDI) taking into account the timeline sequence, dose, administration route, management opportunities, patient diagnosis, clinical relevance, etc. If necessary, the doctor is contacted by phone and/or letter to inform him/her of the type of interaction, the mechanism and possible management. The programme files the following variables every day: interaction, sex, age, service, number of drugs, pharmaceutical intervention and doctor response.

Results: Clinically relevant drug interactions were detected in 3% of patients during their stay in hospital. These patients were an average of 10 years older and received an average of four drugs more than other patients. A total of 538 interactions were detected in 15 months. Forty-three of 198 possible DDIs appeared at some time. The pharmacist intervened on 126 (23%) occa-

Este estudio ha sido presentado como póster en el 50 Congreso Nacional de la SEFH en Oviedo en septiembre de 2005.

Peral Aguirregoitia J, Lertxundi Etxebarria U, Martínez Bengoechea MJ, Mora Atorrasagasti O, Franco Lamela E, Gabilondo Zelaia I. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. Farm Hosp 2007; 31: 2

Recibido: 11-09-2006
Aceptado: 27-02-2007

Correspondencia: Javier Peral Aguirregoitia. Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao-Usansolo. Barrio Labeaga, s/n. 48960 Galdakao. Vizcaya. e-mail: gfarmaci@hgda.osakidetza.net

sions. The doctor accepted the recommendation on at least 66 (52%) occasions. Fourteen drugs were responsible for 91% of the interactions reported.

Conclusions: The patients with interactions are older and receive more drugs. The prior intervention of the pharmacist eliminated 77% of unnecessary alerts.

Key words: Pharmacotherapy. Unitary doses. Adverse drug event. Drug-drug interaction.

INTRODUCCIÓN

Las interacciones fármaco-fármaco (IFF) clínicamente relevantes son una causa de acontecimiento adverso por medicamentos (AAM) generalmente prevenible. Son motivo del 2,8 a 4,6% de los ingresos hospitalarios¹⁻³. Durante la hospitalización, hasta un 4,6% de los AAM han sido asociados a IFF⁴. La probabilidad de sufrir una IFF aumenta con la edad, el número de fármacos prescritos y las enfermedades concurrentes en el paciente, todos ellos factores preponderantes a nivel hospitalario⁵⁻⁷.

La detección y el manejo de las IFF es una responsabilidad compartida entre farmacéuticos y médicos prescriptores⁸. El problema es la limitada capacidad de ambos profesionales para conocer y detectar IFF de forma manual⁹⁻¹¹. Recordemos que las posibles combinaciones de dos fármacos a partir de un tratamiento con n fármacos son: $[n \times (n-1)]/2$. Así, en un paciente tratado con 12 fármacos distintos existirían 66 posibles parejas de fármacos, lo cual parece complicado de controlar sin ayuda de medios informáticos. Pero, generalmente, los programas disponibles en el mercado tanto para prescripción electrónica como para dispensación en oficinas de farmacia comunitarias no están permanentemente actualizados y avisan en exceso generando muchos falsos positivos, lo que se conoce como una pobre relación "señal/ruido". Esto genera fatiga de alertas y favorece que todas las IFF, tanto las clínicamente relevantes como las menos importantes, sean sistemáticamente ignoradas^{9,12-14}.

Estas razones nos impulsaron a diseñar un sistema informático que analizase diariamente los tratamientos de los pacientes ingresados en busca de interacciones de teórica importancia clínica.

Los objetivos de este trabajo fueron: primero, describir el desarrollo, puesta en marcha, evaluación y mejora continua de un programa informático de detección prospectiva, registro y generación de informes sobre interacciones a los prescriptores, previa evaluación del farmacéutico. Segundo, analizar las interacciones detectadas y comparar las características de los pacientes con interacciones respecto del total de pacientes ingresados. Tercero, evaluar la respuesta de los médicos a los informes del farmacéutico.

MÉTODOS

El hospital

El sistema se implantó en un hospital general docente de 400 camas que da cobertura a una población de 300.000 habitantes. En el año 2005 hubo 19.871 altas y 122.243 estancias. El peso medio fue 1,4525 según la clasificación GRD (Grupos Relacionados por el Diagnóstico). En nuestro hospital, las órdenes médicas de todos los pacientes ingresados son informatizadas en farmacia. Se puede acceder por la intranet del hospital a los datos de laboratorio, radiología y anatomía patológica; notas de enfermería; pruebas complementarias e informes de alta de episodios anteriores.

Diseñamos una aplicación informática que chequea los tratamientos de todos los pacientes, dos veces al día, en busca de alguna de las 198 parejas de fármacos seleccionadas previamente. El programa debía ser ágil, con una aceptable relación "señal/ruido". Debía también permitir la generación de informes escritos, almacenar en ficheros las estadísticas diarias y estar permanentemente actualizado. La fase piloto abarcó los meses de septiembre a diciembre de 2004¹⁵. Actualmente el programa de interacciones sigue operativo y en mejora continua.

Interacciones clínicamente relevantes

En la fase piloto, de septiembre a diciembre de 2005 se seleccionaron 128 interacciones consideradas como clínicamente relevantes (grado 1, evitar siempre; grado 2, usar sólo en circunstancias especiales) por una fuente terciaria de amplia difusión¹⁶ que ya ha sido utilizada como referencia por estudios anteriores^{2,5} en su selección de fármacos interaccionantes. Posteriormente, se buscó en la base de datos biomédica Medline el descriptor "drug interactions", en cualquier idioma y sin limitación de fechas. De esta forma se añadieron 55 IFF^{5,11,17,18}. Se incluyeron también 12 IFF consideradas de importancia por los farmacéuticos del servicio, así como las 3 IFF que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó mediante alertas.

Con el objetivo de mantener actualizada la base de datos, se solicitaron dos búsquedas automáticas en Medline con los criterios de búsqueda "drug interactions" como término MeSH y "drug interactions" en el título. De este modo, recibimos un correo electrónico cuando Pubmed registra algún artículo que cumple dichos criterios, lo que permite mejorar nuestro sistema.

El programa informático

La aplicación fue creada por nosotros en Access[®] 97. La tabla de interacciones, disponible solicitándola al primer autor, consta de los siguientes campos: par de fármacos

cos implicados en la IFF, grado de relevancia clínica de la IFF según Hansten¹⁶, Micromedex¹⁹, Lexi-Comp²⁰, otras fuentes bibliográficas, mecanismo de la IFF, observaciones (p. ej. manejo de la interacción).

Una macro pone en marcha el proceso completo dos veces al día (08:00 a.m. y 16:00 p.m.): La primera consulta de la macro genera todas las posibles combinaciones de dos fármacos en todos y cada uno de los pacientes ingresados (incluidas la unidad de cuidados intensivos y la reanimación), las compara con la tabla de interacciones y detecta si hay alguna combinación que coincida con las parejas preseleccionadas. La segunda consulta guarda las variables correspondientes a las interacciones detectadas: número de historia, fecha de ingreso, servicio, cama, edad, sexo, fecha actual, número de medicamentos que toma el paciente, fármacos implicados en la IFF, farmacéutico responsable, intervención sí/no, motivo de la intervención sí/no, resultado y fecha. Una tercera consulta guarda las variables sobre los pacientes ingresados: número de historia, fecha, servicio, cama, edad, sexo y número de medicamentos que toma el paciente.

La consulta final presenta al farmacéutico las interacciones detectadas que están pendientes de evaluar. Se nombró como responsables del mantenimiento y actualización de la base de datos a un adjunto de Farmacia y a un residente de 4º año.

La intervención del farmacéutico

El farmacéutico revisa el tratamiento del paciente, las analíticas, las notas de enfermería y los informes médicos de episodios anteriores. Esto le posibilita conocer las dosis de los fármacos interaccionantes, las vías de administración, la secuencia temporal, los diagnósticos del paciente, los valores de parámetros analíticos, el estado general del paciente, etc... lo cual le ayuda a valorar la necesidad de intervención. Si es necesario, contacta con la enfermera o el médico por teléfono. En los casos en que se considera oportuno enviar un informe escrito, existen notas prediseñadas de las IFF más frecuentes donde se detalla el mecanismo de la IFF, el problema derivado, su relevancia clínica y el posible manejo de la IFF.

La información relativa al modo de intervención y su resultado ha de ser introducida en la base de datos por el

farmacéutico. Se definió como respuesta positiva del médico la suspensión del fármaco o cambio de tratamiento, ajuste de dosis o petición al laboratorio de niveles plasmáticos de fármaco u otras pruebas analíticas relacionadas en un plazo de 48 horas posteriores a la recomendación del farmacéutico.

Análisis estadístico

Como estadísticos descriptivos, se emplearon porcentajes para variables discretas y la media con su desviación estándar (DE) para variables continuas. Para la comparación de variables continuas, se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes, considerándose significativo un valor $p < 0,05$. Los resultados se muestran como diferencia de medias con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Los resultados que se presentan a continuación se refieren al periodo de quince meses posteriores a la fase piloto, comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de marzo de 2006. El programa chequeó los tratamientos completos de $335,4 \pm 57,9$ pacientes cada día en busca de IFF. En total fueron 15.667 pacientes, el 54,4% de los cuales fueron hombres. El 62,6% de los días aparecieron nuevas interacciones. El farmacéutico evaluó un promedio de $1,2 \pm 1,4$ (rango 0-12) nuevas IFF al día. Los pacientes con interacciones eran significativamente mayores que la población ingresada, siendo la diferencia de medias de edad (IC 95%) de 10,3 años (de 8,5 a 12,1 años). También era significativamente mayor el número de fármacos prescritos a los pacientes con interacciones, siendo la diferencia en el número medio de medicamentos prescritos por paciente de 4,3 (de 4,0 a 4,6 medicamentos). Estas diferencias se observaron tanto en hombres como en mujeres (Tabla I).

Se detectaron un total de 538 IFF en 462 pacientes, media $1,2 \pm 0,5$ interacciones por paciente con IFF (rango 1-6). Esto supone que un 3% (462/15.667) de los pacientes ingresados presentaron interacciones de potencial relevancia clínica durante su ingreso.

Tabla I. Características de los pacientes con interacciones y de los pacientes en unidosis

	Pacientes con interacciones			Pacientes en unidosis		
	Hombres	Mujeres	Todos	Hombres	Mujeres	Todos
Pacientes (nº)	247	215	462	8.427	7.072	15.667 (*)
(%)	53,50%	46,50%	100%	54,40%	45,60%	100%
Edad (media \pm DE)	69,4 \pm 13,9	74,9 \pm 12,7	71,9 \pm 13,6	60,0 \pm 19,2	63,3 \pm 19,7	61,6 \pm 19,5
(rango)	(28,4-93,3)	(21,8-95,0)	(21,8-95,0)	(3,0-106,0)	(3,0-105,0)	(3,0-106,1)
Fármacos prescritos	12,0 \pm 4,5	11,3 \pm 4,4	11,7 \pm 4,4	7,2 \pm 3,2	7,6 \pm 3,2	7,4 \pm 3,2
Media \pm DE (rango)	(4-34)	(4-34)	(4-34)	(1-52)	(1-44)	(1-52)

(*) La suma de pacientes no coincide por desconocerse el sexo de 168 pacientes.

De las 198 combinaciones de fármacos a monitorizar, 43 (21,7%) se detectaron al menos una vez. Las parejas de fármacos implicadas y el porcentaje de las mismas que motivaron intervención farmacéutica se describen en la tabla II. El farmacéutico clínico estimó oportuna la intervención en 126 de las 538 alertas (23,4%). Las IFF con un mayor número de intervenciones fueron: potasio-espironolactona 31 (24,6% de las IFF informadas), simvastatina-verapamilo 21 (16,7%), claritromicina-simvastatina 17 (13,5%), alopurinol-captoprilo 11 (8,7%) y teofilina-ciprofloxacino 6 (4,8%).

Del total de 126 intervenciones realizadas se obtuvo una respuesta positiva en 66 ocasiones, no hubo cambio de tratamiento en 44 y el paciente se fue de alta ese día o el siguiente en 16. Esto supone que en un 52% del total de informes (60% de los resultados valorables) el médico prescriptor

tuvo en consideración la recomendación del farmacéutico.

Las IFF en las que el farmacéutico no intervino (412 de las 538 detectadas) y los motivos se describen en la tabla III. Destacan: potasio-espironolactona en pacientes con potasio sérico bajo o normal, que supuso 164 IFF (39,8% de no-intervenciones); acenocumarol-ácido acetilsalicílico a dosis bajas por estar indicada la asociación de un anticoagulante con un antiagregante en situaciones concretas 97 IFF (23,5%); verapamilo-simvastatina a dosis de hasta 20 mg/24 h de simvastatina con 46 IFF (11,2%) y acenocumarol-levotiroxina como tratamiento habitual controlado por el INR con 22 IFF (5,3%).

Por servicios fue en cardiología, neumología y digestivo donde más interacciones se detectaron: 191, 89 y 51 interacciones respectivamente. Los pacientes con mayor riesgo de interacción detectada estaban ingresados en los ser-

Tabla II. Interacciones detectadas, informadas y respuesta del prescriptor a los informes

Combinación de fármacos	IFF* totales		IFF* informadas		Resultados informes		
	Nº	%	Nº	%	Alta	No acción	Sí acción
Potasio + espironolactona	200	37,20%	31	24,60%	2	11	18
Simvastatina + verapamilo	67	12,50%	21	16,70%	5	9	7
Claritromicina + simvastatina	25	4,60%	17	13,50%	3	4	10
Alopurinol + captoprilo	20	3,70%	11	8,70%		7	4
Teofilina + ciprofloxacino	10	1,90%	6	4,80%		2	4
Carbamazepina + diltiazem	8	1,50%	4	3,20%	1	1	2
Hierro + micofenolato mofetilo	6	1,10%	4	3,20%			4
Acenocumarol + acetilsalicílico	102	19,00%	3	2,40%	3		
Atazanavir + omeprazol	3	0,60%	3	2,40%			3
Linezolid + noradrenalina	3	0,60%	3	2,40%		2	1
Acenocumarol + levotiroxina	25	4,60%	2	1,60%	1	1	
Alprazolam + fluconazol	2	0,40%	2	1,60%	1	1	
Gemfibrozilo + repaglinida	2	0,40%	2	1,60%			2
Potasio + triamtereno	4	0,70%	2	1,60%			2
Acenocumarol + metronidazol	2	0,40%	1	0,80%			1
Atorvastatina + gemfibrozilo	1	0,20%	1	0,80%			1
Carbamazepina + claritromicina	1	0,20%	1	0,80%		1	
Ciclosporina + danazol	1	0,20%	1	0,80%			1
Claritromicina + midazolam	2	0,40%	1	0,80%		1	
Clonidina + mirtazapina	16	3,00%	1	0,80%			1
Clorpromazina + l-dopa + carbidopa	1	0,20%	1	0,80%			1
Digoxina + claritromicina	3	0,60%	1	0,80%		1	
Fluoxetina + tioridazina	1	0,20%	1	0,80%		1	
Fólico ácido + pirimetamina	2	0,40%	1	0,80%			1
Itraconazol + fenitoína	2	0,40%	1	0,80%		1	
Itraconazol + simvastatina	1	0,20%	1	0,80%			1
Pimozida + ziprasidona	1	0,20%	1	0,80%		1	
Rifampicina + simvastatina	1	0,20%	1	0,80%			1
Simvastatina + gemfibrozilo	2	0,40%	1	0,80%			1
Otras (**)	24	4,00%	0				
Total	538	100,00%	126	100,00%	16	44	66
% del total	100,00%		23,40%		3,00%	8,20%	12,30%
% de las informadas			100,00%		12,70%	34,90%	52,40%
% de las informadas evaluables						40,00%	60,00%

*IFF: interacción fármaco-fármaco. **Otras interacciones detectadas, pero no informadas (nº): acenocumarol + gemfibrozilo (2), acenocumarol + primidona (1), acetilsalicílico + metotrexato (1), alopurinol + mercaptopurina (1), carbamazepina + verapamilo (1), claritromicina + rifabutina (1), diclofenaco + metotrexato (4), disulfiram + lopinavir/ritonavir (1), eritromicina + simvastatina (1), indometacina + metotrexato (2), ketoconazol + simvastatina (4), metotrexato + cotrimoxazol (1), acenocumarol + fenobarbital (2), acenocumarol + fenofibrato (2).

Tabla III. Interacciones sin intervención del farmacéutico y motivos

<i>Interacción</i>	<i>Número de NO informadas</i>	<i>Causa de NO intervención</i>
Potasio + espironolactona	164	Niveles adecuados de potasio
Acenocumarol + AAS	97	Prescripción adecuada
Verapamilo + simvastatina	46	≤ 20 mg/24 h de simvastatina
Acenocumarol + levotiroxina	22	Controlado por INR
Clonidina + mirtazapina	14	No hipertensión arterial
Claritromicina + simvastatina	7	≤ 20 mg/24 h de simvastatina
Alopurinol + captoprilo	6	Captoprilo según tensión arterial
Ketoconazol + simvastatina	4	Ketoconazol tópico
Diclofenaco + metotrexato	3	Dosis de metotrexato no de quimioterapia
Alopurinol + captoprilo	2	Tratamiento crónico
Indometacina + metotrexato	2	Dosis de metotrexato no de quimioterapia
Acenocumarol + gemfibrocilo	2	Gemfibrocilo tratamiento crónico
Potasio + furosemida/triamtereno	2	Niveles adecuados de potasio
Teofilina + ciprofloxacino	2	Dosis ajustadas previamente
Carbamazepina + diltiazem	2	Médico ya conoce la interacción
Acenocumarol + fenobarbital	2	Tratamiento habitual controlado por INR
Digoxina + claritromicina	2	Digoxina monitorizada
Gemfibrocilo + simvastatina	1	Dosis bajas de simvastatina
Metotrexato + cotrimoxazol	1	Metotrexato en dosis única
Disulfiram + lopinavir/ritonavir	1	Cápsulas no llevan etanol, no procede
Aspirina + metotrexato	1	Dosis de metotrexato no de quimioterapia
Claritromicina + midazolam	1	Paciente terminal, no relevante
Eritromicina + simvastatina	1	Eritromicina vía oftálmica
Acenocumarol + metronidazol	1	Controlado por INR
Acenocumarol + fenofibrato	1	Inicio de tratamiento con acenocumarol
Hierro + micofenolato mofetilo	1	Ambos vía i.v.
Hierro + micofenolato mofetilo	1	Separados en el tiempo, no procede
Acenocumarol + primidona	1	Tratamiento habitual
Alopurinol + mercaptopurina	1	Dosis única
Carbamazepina + diltiazem	1	Tratamiento crónico
Carbamazepina + verapamilo	1	Dosis de carbamazepina ajustada
Carbamazepina + diltiazem	1	Dosis de carbamazepina ajustada
Errores de transcripción	5	Fármaco no prescrito
Paciente alta/exitus/stop fármaco	13	No procede
<i>Total</i>	<i>412</i>	

vicios de cardiología (7,3% de pacientes con interacciones), unidad de desintoxicación (5,2%), medicina interna (4,3%), hematología (4,2%) y neumología (4%). Por otro lado calculamos el ratio de intervenciones por cada 1.000 pacientes ingresados en cada servicio con el objeto de resaltar la probabilidad de intervención en función del servicio al que pertenezca un paciente y poder comparar los servicios médicos y quirúrgicos. En nuestro caso el ratio de intervención era casi tres veces superior en el caso de los servicios médicos comparando con quirúrgicos (IFF informadas por 1.000 pacientes: 10,6 vs. 2,9), siendo, hematología, neumología y cardiología los servicios con mayor probabilidad de intervención por IFF (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Que conozcamos, hasta la fecha, este es el primer estudio en España que evalúa, de forma prospectiva y con la ayuda de una aplicación informática propia permanente-

mente actualizada, las IFF clínicamente relevantes en todos los pacientes ingresados, así como las intervenciones del farmacéutico para prevenir acontecimientos adversos debidos a dichas interacciones.

A nivel internacional existe una gran variedad tanto en las IFF consideradas relevantes como en la clasificación en cuanto a la gravedad de las mismas. Peng y cols.¹⁷ consideran 51 IFF como clínicamente relevantes basándose en 5 fuentes terciarias contrastadas. Malone y cols.⁵ estiman oportuna la monitorización de 59 IFF tomando como referencia 4 fuentes terciarias y su propio criterio profesional. Otras veces las IFF se eligen en base al consenso de los propios autores o en función de las IFF contempladas en las bases de datos nacionales². También son frecuentes los estudios en los que las IFF se monitorizan en función de bases de datos comerciales como Drugreax^{®18,21} o aquellas en las que se confía en las parejas seleccionadas por el programa de prescripción y/o dispensación^{11,13,22-24}. En nuestro caso elegimos 198 parejas de fármacos basándonos principalmente en las que Hansten¹⁶ considera se deben evitar

Tabla IV. Pacientes monitorizados, interacciones detectadas, informes y resultados de los informes por servicios

Servicio	Pacientes en unidosis		Pacientes con IFF* por servicio		IFF* detectadas		IFF* informadas		Resultado de la intervención farmacéutica			
	Nº	% del total de pacientes	Nº	% de pacientes con IFF en el servicio	Nº	% del total de IFF detectadas	Nº	% IFF informadas en el servicio	IFF informadas por 1.000 pacientes	Alta	No acción	Respuesta positiva
Servicios quirúrgicos												
Cirugía general	2.002	10,7%	15	0,7%	21	3,9%	4	19,0%	2,0		3	1
Cirugía vascular	703	3,7%	10	1,4%	11	2,0%	2	18,2%	2,8			2
Digestivo	1.548	8,2%	46	3,0%	51	9,5%	9	17,6%	5,8	2	4	3
Ginecología	770	4,1%	2	0,3%	2	0,4%	0	0,0%	0,0			
ORL	875	4,7%	5	0,6%	5	0,9%	2	40,0%	2,3		2	
Reanimación	495	2,6%	3	0,6%	3	0,6%	1	33,3%	2,0			1
Traumatología	2.311	12,3%	18	0,8%	20	3,7%	7	35,0%	3,0		2	5
Urología	859	4,6%	8	0,9%	8	1,5%	3	37,5%	3,5	1	1	1
Subtotal quirúrgicos	9.563	50,9%	107	1,1%	121	22,5%	28	23,1%	2,9	3	12	13
Servicios médicos												
Cardiología	2.274	12,1%	167	7,3	191	35,5%	33	17,3%	14,5	6	10	17
Endocrinología	182	1,0%	3	1,6%	3	0,6%	1	33,3%	5,5			1
Enf. Infecciosas	458	2,4%	9	2,0%	9	1,7%	2	22,2%	4,4			2
Hematología	240	1,3%	10	4,2%	10	1,9%	5	50,0%	20,8		1	4
Medicina interna	667	3,5%	29	4,3%	33	6,1%	5	15,2%	7,5	1	1	3
Nefrología	499	2,7%	10	2,0%	10	1,9%	5	50,0%	10,0	1	1	3
Neumología	1.903	10,1%	77	4,0%	89	16,5%	31	34,8%	16,3	5	11	15
Neurología	1.255	6,7%	24	1,9%	24	4,5%	3	12,5%	2,4		1	2
Psiquiatría	576	3,1%	3	0,5%	3	0,6%	1	33,3%	1,7		1	
U. desintoxicación	349	1,9%	18	5,2%	19	3,5%	2	10,5%	5,7			2
UCI	830	4,4%	26	3,1%	26	4,8%	10	38,5%	12,0		6	4
Subtotal médicos	9.233	49,2%	376	4,1%	417	77,5%	98	23,5%	10,6	13	32	53
Total general	18.796 (&)	100,0%	483 (**)	2,6%	538	100,0%	126			16	44	66
% del total general IFF					100,0%		23,4%			3,0%	8,2%	12,3%
% de las IFF informadas							100,0%			12,7%	34,9%	52,4%
% de las IFF informadas evaluable										40,0%	60,0%	

*IFF: interacción fármaco-fármaco. (&): el número de pacientes por servicio (18.796) no coincide con el total de pacientes de la tabla I (15.667) porque un mismo paciente ha podido ingresar en varios servicios; (**): el número de pacientes con IFF por servicio (483) no coincide con el total de pacientes con IFF de la tabla I (462) porque un mismo paciente ha podido ingresar en varios servicios.

siempre (grado 1) o casi siempre (grado 2). Obviamente se trata de una selección arbitraria basada en el criterio de los propios autores y por lo tanto no pretende ser una lista exhaustiva. Por este motivo cada servicio deberá considerar aquellas interacciones más relevantes en su medio. Sin embargo consideramos nuestra selección un posible punto de partida que deberá ser actualizado de forma permanente. En nuestra opinión la monitorización de IFF basada en bases de datos comerciales como Drugreax®, que considera un número mucho mayor de IFF, conduce inevitablemente a un excesivo número de alertas.

La interrelación entre la edad, las pluripatologías, la polifarmacia y las interacciones ha sido comentada por numerosos autores^{6,7,25,26}. Los ancianos suelen tener varias enfermedades concurrentes²⁶. En consecuencia, el número de fármacos para tratarlas es mayor y, a mayor número de fármacos, más posibilidades de interacción. Malone y cols.¹¹, usando la base de datos de recetas de una compañía

aseguradora estadounidense con 46 millones de afiliados, estudiaron retrospectivamente la prevalencia de 25 interacciones clínicamente relevantes. Encontraron que los afiliados de 70 años o más constituían el 7,1% de su población pero sufrían el 44,8% del total de interacciones.

En lo que respecta a las interacciones detectadas, otros estudios sin intervención del farmacéutico encontraron más interacciones en los servicios de cardiología (27,9% de las IFF detectadas), hematología (23,4%), neurología (2,7%), psiquiatría (5,3%) y digestivo (5,1%)²⁷. Ellos observaron 14 ingresos diarios en los que aparecía alguna interacción. Detectaron 151 IFF en 3 meses de seguimiento. Las interacciones que hallaron con mayor frecuencia fueron: digoxina-furosemida, furosemida-corticoide, AAS-heparina de bajo peso molecular, amiodarona-furosemida, omeprazol-diazepam, fenitoína-corticoide y AAS-antidiabético oral.

Una vez puesto en marcha el sistema los tiempos empleados son pequeños, si bien el sistema exige una

labor constante y armonizada de todo el grupo de trabajo.

La necesidad de valoración humana de las potenciales IFF detectadas por sistemas informáticos ha sido descrita en numerosos estudios^{2,5,14,17,21}. En nuestro caso, la evaluación previa del farmacéutico permitió eliminar un 76,6% de IFF falsos positivos, porcentaje similar al obtenido por Peng y cols.¹⁷. De este modo, se mejora la relación señal:ruido, ya que de cada cuatro señales tres son falsos positivos (ruido) y se evita la fatiga de alertas, problema frecuente de los programas de ayuda a la prescripción médica electrónica^{9,12-14,22,23,28,29}. Van der Sijs y cols.²⁹ estiman que los médicos ignoran los avisos de estos programas de un 49 a 96% de los casos.

Raschke y cols.³⁰ estiman en 400 horas el desarrollo de un programa informático de alertas para prevenir AAM. Se centran en el seguimiento de 37 problemas relacionados con los medicamentos (PRM), la mayoría de los cuales se refieren a la necesidad de ajuste de dosis según la función renal. De sus 37 PRM, sólo en la hiperpotasemia puede estar implicada una IFF. Sus farmacéuticos emplearon $15,9 \pm 12,8$ minutos en la evaluación de cada alerta y encontraron un 53% de respuestas positivas en los médicos³⁰, porcentaje similar al nuestro. El coste incremental de cada respuesta positiva fue de 30 minutos de farmacéutico (15,9/0,53). Extrapolando estos datos a nuestro caso, el coste de nuestro programa sería: 66 respuestas positivas en 15 meses x 30 minutos = 33 horas de farmacéutico x 28,54 € = 941,82 €.

Los beneficios clínicos y económicos de nuestro programa de seguimiento de IFF se pueden estimar de forma indirecta. Si los AAM aparecen en 7% de los pacientes ingresados^{25,31}, y el 4,6% de los AAM son debidos a IFF⁴, en nuestro hospital, con 19.871 altas en el año 2005, se podrían esperar 64 AAM debidos a interacciones (19.871 x 0,07 x 0,046) en ese año, que podrían evitarse con nuestro programa. En cuanto al ahorro económico, Classen⁴ estima que los AAM aumentan 3,3 días la estancia, mientras que Bates²⁵ sitúa el incremento en 4,6 días. En nuestro hospital, con un coste por estancia de 520 €, se podrían haber ahorrado en el año 2005 entre 109.824 y 153.088 € (entre 64 x 3,3 x 520 y 64 x 4,6 x 520). Si se compara con lo que cuesta el programa de seguimiento de IFF se puede argumentar que esta actividad farmacéutica es sumamente eficiente.

La puesta en marcha de un sistema automático de monitorización de interacciones no termina una vez diseñado el programa, sino que debe someterse a un proceso de mejora continua. La base de datos ha de mantenerse actualizada, conforme nuevos fármacos y/o nuevas interacciones son puestos de manifiesto. De ahí la importancia de designar un responsable del programa de interacciones. El equipo farmacéutico y médico debe estar concienciado para comentar en las sesiones bibliográficas o clínicas aquellas interacciones que consideren de importancia y revisar regularmente la literatura que vaya apareciendo al respecto. También son imprescindibles la formación continuada en la materia de todos los facultativos y la evaluación periódica de los resultados.

Nosotros hemos detectado las siguientes áreas de mejora, que pueden evitar que el lector repita nuestros errores:

—La alerta debe aparecer también en el momento de la transcripción (a día de hoy ya han sido añadidas). Gracias a la infraestructura disponible, la evaluación de la alerta y la generación del informe puede hacerse en 3-5 minutos, si esa interacción ya ha sido informada anteriormente.

—Informar a los médicos de los resultados. Labor educativa y de concienciación con el problema de las interacciones. Trabajo en equipo. Integración con el equipo clínico para mejorar la fiabilidad y adecuación de las recomendaciones y evitar la fatiga de alertas.

—Mejorar la aplicación informática añadiendo filtros secundarios adicionales¹⁷. Tras detectar la interacción, se deberían tener en cuenta otros factores como: las dosis de ambos fármacos (p. ej.: no avisar de simvastatina-verapamilo si la dosis de simvastatina es < 20 mg diarios); duración del tratamiento (p. ej.: no avisar de acenocumarol-levotiroxina si el INR es adecuado y no es inicio o final de tratamiento ni cambio de dosis); analíticas (p. ej.: no avisar de potasio-espironolactona si el potasio sérico es normal); tratamientos concomitantes (p. ej.: no avisar de potasio-espironolactona si además está tomando fármacos que producen hipopotasemia y siendo el potasio sérico normal o bajo).

—Ampliar la revisión sistemática a las interacciones medicamento-patología (contraindicaciones).

—Evaluar los efectos clínicos de las interacciones detectadas.

Aunque nuestro objetivo era evaluar la respuesta de los médicos a las recomendaciones del farmacéutico, una posible limitación de este estudio es no haber evaluado el efecto clínico de las interacciones detectadas.

Otra posible limitación es la diferencia entre las IFF detectadas por medios informáticos y las detectadas mediante vigilancia intensiva humana. Egger y cols.²⁶ refieren que su base de datos detectaba el 58,3% de las IFF encontradas por el equipo de farmacoepidemiólogos en pacientes ancianos hospitalizados. Por el contrario, generaba un promedio de 12 avisos de interacciones por paciente frente a 0,16 eventos por paciente debidos a IFF encontrados realmente por el equipo. Concluyen que, para reducir el número de falsos positivos de las aplicaciones informáticas, es necesario incluir en los algoritmos de decisión datos demográficos, de laboratorio, diagnósticos y observaciones respecto al curso clínico tanto del médico como de la enfermera.

Por otro lado, se consideró un plazo de 48 horas para obtener una respuesta positiva de los prescriptores pero hemos observado que, en ocasiones, la respuesta del médico (cambio de tratamiento, solicitud de analítica, etc.) se producen en días posteriores a dicho intervalo, lo cual puede haber subestimado el porcentaje de aceptación de las intervenciones.

En conclusión, un 3% de los pacientes ingresados sufrieron una IFF de potencial relevancia clínica durante su estancia, llegando hasta un 7,3% en el caso de los

pacientes ingresados en cardiología. Los pacientes con interacciones eran un promedio de diez años mayores y tomaban un promedio de cuatro medicamentos más que la población total de pacientes ingresados. Las IFF más frecuentes fueron: potasio-espironolactona, acenocumarol-acetilsalicílico, simvastatina-verapamilo, acenocumarol-levotiroxina, claritromicina-simvastatina, alopurinol-captoprilo, clonidina-mirtazapina y teofilina-ciprofloxacino. Estas IFF supusieron el 86,4% de las interacciones detectadas y el 73% de las informadas.

La evaluación previa del fármaco permitió eliminar un 76,6% de IFF falsos positivos, mejorando la relación alerta:ruido y evitando la fatiga de alertas que se

describe como un problema de los programas de ayuda a la prescripción médica electrónica. El médico respondió positivamente al 52,4% del total de recomendaciones del farmacéutico y al 60% de las recomendaciones valorables. La aplicación informática desarrollada por nosotros permite detectar IFF rápidamente y en todos los pacientes. Es sencilla de poner en funcionamiento y el registro de las intervenciones farmacéuticas es fácil; guarda automáticamente las estadísticas diarias, requiere un tiempo mínimo de dedicación, y está al alcance de cualquier servicio con informatización de la orden médica. El enfoque de mejora continua asegura la permanente calidad del programa.

Bibliografía

- Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacother* 1998; 18: 1112-20.
- Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB and the PEER group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-81.
- Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp* 2002; 26: 77-89.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-6.
- Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Berger RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 142-51.
- Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 197-202.
- Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin B. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 260-5.
- Cahill JA. Responsibilities of physicians and pharmacists in preventing drug interactions. *JAMA* 2002; 287: 586-7.
- Glassman PA, Simon B, Belpeiro P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002; 40: 1161-71.
- Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1524-9.
- Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, Hansten P, Duncan B, Van Berger RC, et al. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 1983-91.
- Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist and computer. *JAMA* 1998; 280: 1249-52.
- Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GP's views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 377-82.
- Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 156-60.
- Peral Aguirregoitia J, Lertxundi Etxebarria U, Martínez-Bengochea MJ, Ibarra Barrueta O, Corcóstequi Santiago B, Mora Atorrasagasti O. Puesta en marcha de un sistema automatizado de monitorización de interacciones. Comunicación póster en el 50 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Oviedo. 2005. *Farm Hosp* 2005; 29 (ext.1): 40.
- Hansten PD, Horn JR. *Hansten and Horn's Drug Interactions Analysis and management*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2001 and updates.
- Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Managed Care Pharm* 2003; 9: 513-22.
- Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 773-8.
- Micromedex® Healthcare Series (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/09/2006).
- Bachmann KA. *Drug interactions handbook*. 2nd ed. Ohio: Lexi-comp; 2004.
- Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: Impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 85-96.
- Elanjian S, Gora ML, Symes LR. Methods used by pharmacy departments to identify drug interactions. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 2546-9.
- Chui MA, Rupp MT. Evaluation of online prospective DUR programs in community pharmacy practice. *J Manag Care Pharm* 2000; 6: 27-32.
- Cavuto NJ, Woosley RL, Sale M. Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions. *JAMA* 1996; 275: 1086.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
- Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Azaz-Livshits T, Neubert A, et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging* 2003; 20: 769-76.
- García Batlle C, Pla Poblador R. Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General. *Farm Hosp* 2002; 26: 110-8.
- Abookire SA, Teich JM, Sandige H, Paterno MD, Martin MT, Kuperman GJ, et al. Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. *Proc AMIA Symp* 2000: 2-6.
- Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13: 138-47.
- Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA* 1998; 280: 1317-20.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.