

ARTICULO

Informática en el estudio de interacciones medicamentosas en un servicio de hospitalización pediátrica

Richard Mora ¹, Mercedes Materán ², Luisa Morales ³, Sama Mouhtar ⁴, Laila Mouhtar ⁵, Nadia Mouhtar ⁶

Servicio de Hidratación Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga. Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera. Valencia, Edo. Carabobo

¹ Servicio de Nefrología y Toxicología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera.

² Servicio de Pediatría de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Carabobo.

³ Departamento de Farmacología de la Universidad de Carabobo.

⁴ Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Medicina.

⁵ Médico residente- Postgrado de Cirugía del Hospital Universitario Ángel Larralde.

Correspondencia: Samar Mouhtar H.

Email: samarmh@hotmail.com

Tlf: + 58- 414-6855532

Recibido: Marzo 2006 **Aceptado:** Octubre 2006

RESUMEN**Informática en el estudio de interacciones medicamentosas en un servicio de hospitalización pediátrica**

A nivel hospitalario ingresan niños con múltiples patologías que conducen al médico a prescribir diversas asociaciones de fármacos, con riesgo de suscitar interacciones medicamentosas con el consiguiente alto potencial de generar reacciones adversas, siendo su detección oportuna de vital importancia. **Objetivo:** Determinar y caracterizar la ocurrencia de potenciales interacciones medicamentosas en un servicio pediátrico mediante la aplicación de un programa informático. **Metodología:** Los datos se obtuvieron de indicaciones médicas de pacientes hospitalizados durante dos meses continuos, procesados en el programa informático "Praxis Médica", detectando y caracterizando las interacciones medicamentosas. Los datos obtenidos se procesaron estadísticamente con el paquete comercial SPSS 10 para Windows, expresándose los resultados en cuadros y gráficos. **Resultados:** Se evaluaron 750 indicaciones médicas,

detectándose 450 interacciones medicamentosas, promediando 0,6 interacciones y 4,3 fármacos por indicación.. En la fase farmacodinámica se detectó la mayoría de las interacciones con 70,7% (Chi^2 337; $p < 0.01$), representando el sinergismo su principal vía de producción con 78,9% (Chi^2 337; $p < 0.01$). La vía metabólica constituyó el principal mecanismo de interacciones farmacocinéticas con 70 % (Chi^2 80,2; $p < 0,01$). Las interacciones con potencial para producir consecuencias adversas en el organismo fueron mayores, que las beneficiosas, en un 68,9 % (Chi^2 64; $P < 0.01$). Los antimicrobianos fueron los fármacos más implicados tanto en interacciones potencialmente beneficiosas 38,5% (Chi^2 54; $p < 0,01$) como en interacciones potencialmente adversas 33.5 % (Chi^2 134; $p < 0.01$), y en un 44,3% (Chi^2 248.4; $p < 0,01$) en interacciones por sinergismo. Los medicamentos del Sistema Nervioso Central participaron en la mayoría de las interacciones farmacocinéticas, con 33,3 % (Chi^2 53.5 $P < 0,01$). **Conclusiones:** Las interacciones medicamentosas representan un riesgo de generar reacciones adversas en salas de hospitalización pediátrica. La aplicación de un programa informático puede constituir un medio eficaz para su detección, redundando en la optimización de la farmacomedicación y por tanto en un potencial beneficio para el paciente

Palabras Clave: Interacciones medicamentosas. Programas informáticos, Pediátrico.

ABSTRACT

Application of a data processing program for the study of drug interactions in a pediatric hospitalization ward.

Commonly, hospitals admit children with multiple pathologies which take doctors to prescribe various drug compounds, with an increased risk of generating adverse reactions from drug interactions that require timely detection..

Objective: To determine and characterize the occurrence of potential drug interactions in a pediatric ward by means of a data processing program. **Methodology:** Data were obtained from medical indications for patients hospitalized during two continuous months. The data processing program "Praxis Medical" was used to detect and characterize drug interactions. The collected data were processed statistically with the commercial package SPSS 10 for Windows, results being expressed in charts and graphs. **Results:** 750 medical indications were evaluated, and 450 drug interactions were detected, with an average of 0.6 interactions and 4.3 drugs by indication, the majority of the interactions, 70.7%, was detected in the pharmacodynamic phase (Chi^2 337; $p < 0.01$) synergism being its main way of production with 78.9% of cases (Chi^2 337; $p < 0.01$). The metabolic path constituted the main mechanism of pharmacokinetic interactions, with 70% (Chi^2 80,2; $p < 0,01$). Potentially harmful interactions were more common than beneficial ones, the former occurring in 68.9% of the cases (Chi^2 64; $P < 0.01$). Antimicrobial medications were most commonly involved in both potentially beneficial interactions, 38.5% (Chi^2 54; $p < 0,01$), and potentially harmful ones, 33.5 % (Chi^2 134; $p < 0.01$), as well as in 44.3% (Chi^2 248.4; $p < 0,01$) of synergistic interactions. CNS medications were involved in most of the pharmacokinetic interactions, with 33.3 % (Chi^2 53.5 $P < 0,01$).

Conclusions: Drug interactions pose the risk of generating adverse reactions in pediatric hospitalization wards. A data processing program constitutes an efficient detection tool.

INTRODUCCIÓN

El uso racional de los medicamentos implica obtener una óptima respuesta farmacológica, con el menor número de fármacos (1). Actualmente salen al mercado numerosos medicamentos que se convierten de una valiosa alternativa terapéutica, pero en inconvenientes para el médico por la dificultad de memorizar la totalidad de sus acciones y sus posibles reacciones perjudiciales (2)

En un estudio realizado en el Instituto de Medicina de Harvard, se señala a las reacciones adversas por drogas como un problema de tal magnitud, que causa más defunciones que los accidentes de automóvil, el cáncer de mama o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (3).

Una de las principales causas de las reacciones adversas está representada por las interacciones medicamentosas, las cuales se definen como la acción que ejerce un fármaco sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos, pudiendo ocurrir inconvenientes de diversos grados, que pueden ser de carácter transitorio y sin secuelas, o bien lesiones permanentes, capaces de poner en peligro la vida del paciente. Sin embargo, en muchas oportunidades, no se manifiesta clínicamente ningún efecto, a pesar de que la cinética o el metabolismo de los fármacos se altere de manera considerable (4,5). En fin, cuando se hace referencia a las consecuencias de las interacciones, éstas se pueden expresar en: a) Incremento de la toxicidad; b) Disminución de la actividad terapéutica; c) Incremento de la actividad terapéutica. Esta última puede ser deseable y es la única justificación de las asociaciones medicamentosas (4,5).

Es importante destacar que desde el punto de vista estadístico, la frecuencia de las interacciones depende de la población, metodología y definición que el investigador utilice para realizar su estudio (5).

Diversos autores han planteado distintas formas de clasificación de las interacciones medicamentosas; siendo una de las más adoptada las que se agrupan en: a) Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas); b) Interacciones farmacocinéticas; c) Interacciones farmacodinámicas y terapéuticas; d) Interacciones nutrientes-medicamentos (4-6).

El problema de las interacciones medicamentosas es muy pertinente en la población pediátrica que ingresa a las salas de hospitalización en los centros de salud, ya que por sus condiciones fisiológicas de base, y la inmadurez de sus mecanismos de procesamiento farmacocinético y farmacodinámico, son más susceptibles de padecer reacciones adversas por medicamentos, sobre todo cuando se administran fórmulas combinadas, pudiendo devenir en un problema tan serio como la enfermedad que condicionó su ingreso al área de salud (7,8). Por otra parte, hay implicaciones médicas y legales imputables por mala praxis médica, debido a errores en la fármaco-medicación (9). Sin

embargo, a pesar de la importancia del tema, hay escasas publicaciones referentes al estudio de interacciones medicamentosas en salas de hospitalización pediátrica.

En tal sentido, para dar respuesta al problema de las interacciones medicamentosas que potencialmente pueden derivar en reacciones adversas a medicamentos, se han propuesto y creado programas computarizados que ofrecen información rápida de interacciones, no solo entre medicamentos, sino con alimentos, cigarrillos, alcohol y tabaco (10). Programas como el Dbase III plus comand, creado y aplicado en la India, Computerized Patient Record System empleado en el sureste de California EEUU son ejemplo de ello (11,12). En este mismo orden de ideas, actualmente se está implementando este recurso tecnológico como apoyo a la farmacovigilancia en entidades sanitarias como la Comunidad Europea, Canadá, Estados Unidos, y en Sur América, países como Brasil y Argentina ya la han constituido, obteniendo buenos resultados en cuanto a impacto sanitario se refiere (13).

Por lo antes expuesto, el objetivo de esta investigación consistió en determinar y caracterizar a través de un programa informático, la ocurrencia de potenciales interacciones medicamentosas de diversa naturaleza que se puedan presentarse cuando se asocian medicamentos a los pacientes del servicio de Hidratación del hospital de niños Dr. Jorge Lizarraga de la Ciudad Hospitalaria Dr. "Enrique Tejera", Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de la investigación, población y muestra. Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal. La población estuvo conformada por las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Hidratación del Hospital de Niños, "Dr. Jorge Lizarraga", de la Ciudad Hospitalaria Dr. "Enrique Tejera", Valencia, Estado Carabobo, durante el año 2003. Este Servicio es considerado dentro del organigrama funcional de la institución, como un área de emergencia, donde se ingresan niños: lactantes, preescolares y escolares, que están en su mayoría en condiciones de cuidados intermedios o críticos de salud. Para el año 2002, en el Servicio se hospitalizaron 1572 niños, promediando 131 pacientes por mes, con una estancia hospitalaria de 3,25 días por paciente. La muestra fue intencional, escogida por conglomerados, representada por las historias clínicas de los pacientes hospitalizados durante los meses de Abril y Mayo de 2003. Se cumplieron todos los requisitos para la aprobación de la investigación por el comité de Bioética de la institución.

Recolección de la Información. Para detectar la ocurrencia de interacciones farmacológicas, la recolección de los datos se realizó a diario, en la mañana, posterior a la revista médica del servicio, a través de la observación directa de las indicaciones médicas. Se obtuvo datos referentes al paciente como edad, sexo, peso, el diagnóstico de ingreso, así como antecedentes patológicos del mismo, Asimismo se registró el nombre genérico y comercial de los fármacos indicados a cada paciente; así como datos acerca de la preparación y

administración de los medicamentos por el personal de enfermería. La información obtenida fue asentada en un formulario, previamente diseñado (Formulario A) y posteriormente incorporado en una computadora personal, que contenía el programa informático Praxis Médica, el cual fue elaborado por el Doctor Edgar Arenas del centro de investigación de Ciencias de la Salud y Toxicología Clínica de la Universidad de Carabobo (14). El programa ha sido utilizado por tesis de la Universidad de Carabobo (15). Sus requerimientos mínimos de hardware son: Computador AT-486 o superior, con 4 Mb en RAM, 12 MB en disco duro; teclado de 101 botones; monitor SVGA. 28; impresora de 80 columnas; y MSDOS 6.2, Windows 95 en adelante. Esta herramienta advierte e instruye adecuada, oportuna y automáticamente en caso de interacciones farmacológicas, (incompatibilidades física y química, sinergismo, antagonismos, metabolismo, absorción, distribución y eliminación), contando con una base de datos mayor de 64.000 registros y la probabilidad de 1.000.000 de mezclas farmacológicas. Asimismo, notifica prescripciones indebidas de fármacos, y cuando están contraindicados por razón de la edad del paciente, insuficiencias o anomalías, y hábitos individuales. Además categoriza las posibles interacciones identificadas, entre las combinaciones terapéuticas referenciadas en las indicaciones médicas, según el tipo (farmacodinámica, farmacocinética o farmacéutica), vía de producción (sinergismo o antagonismo), posible consecuencia (adversa o beneficiosa) y medicamentos involucrados en la interacción, lo cual fue recopilado igualmente en un formulario prediseñado (Formulario B) En el transcurso de la investigación, toda la información recopilada, alimentó la base de datos especialmente creadas para su análisis posterior.

Análisis de datos. Una vez aplicado el instrumento de recolección de los datos, se realizó el análisis estadístico, empleando el paquete comercial SPSS 10 para Windows, aplicando pruebas de Chi cuadrado (χ^2) con un intervalo de confianza de 99%, con el fin de determinar la significancia estadística en la distribución de frecuencias de las variables analizada. Posteriormente, los resultados fueron ordenados y expresados en cuadros y gráficos estadísticos.

RESULTADOS

En la investigación se obtuvieron los siguientes resultados: De 750 indicaciones médicas registradas, se promedió 4,30 fármacos por cada indicación. Con la aplicación del programa informático se detectaron 450 potenciales interacciones medicamentosas, promediando 0,6 interacciones por cada indicación. La fase farmacodinámica representó el mecanismo de producción de las interacciones registradas (Fig. 1), siendo un 70,7% del total, lo cual fue estadísticamente significativo con respecto a las farmacocinéticas y farmacéuticas (χ^2 337; $P < 0.01$).

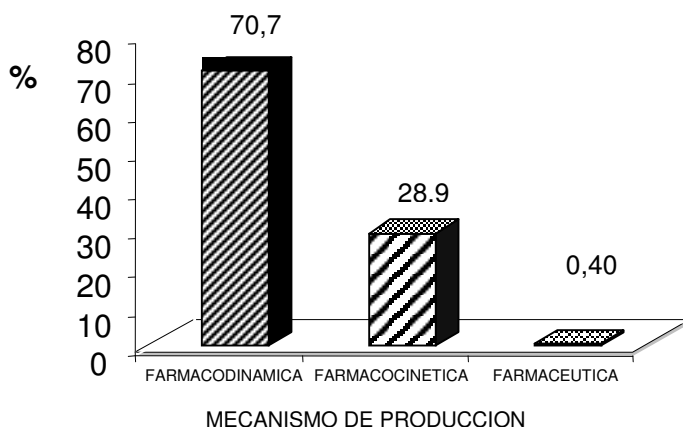


Fig.1. Interacciones medicamentosas distribuidas según el tipo (χ^2 337; $p < 0.01$)

La vía principal que generó las interacciones farmacodinámicas fue el sinergismo farmacológico entre dos o más medicamentos en un 78,9%, siendo esta presentación estadísticamente significativa (χ^2 106,65; $p < 0.01$) con respecto a las interacciones por antagonismo (Fig. 2). Por otra parte, los procesos metabólicos participaron en 91 de 130 interacciones farmacocinéticas registradas, lo que corresponde a un 70%, siendo esta frecuencia estadísticamente significativa (χ^2 80,2; $p < 0.01$) con respecto a la absorción y excreción

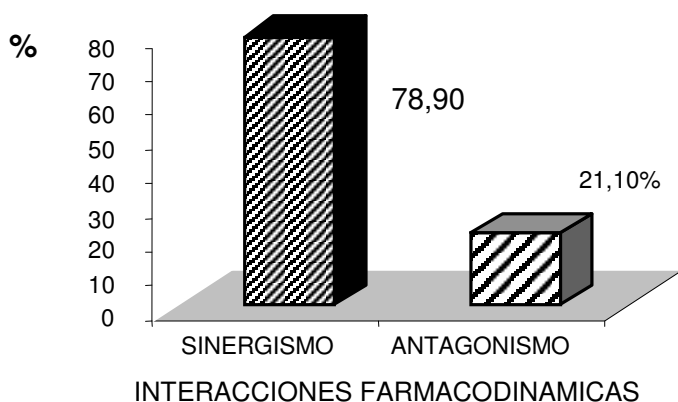


Fig.2 Interacciones medicamentosas farmacodinámicas distribuidas según la vía de producción (χ^2 106,65; $p < 0,01$)

La Fig. 3 muestra la clasificación de las interacciones medicamentosas de acuerdo a la posible consecuencia de la misma en el organismo, resaltando en el estudio las interacciones que potencialmente pueden originar reacciones adversas con una frecuencia de presentación de 310, representado un 68,9%, siendo esta presentación estadísticamente significativa (χ^2 64; $P < 0.01$) con respecto a las que pudieran tener un efecto benéfico.

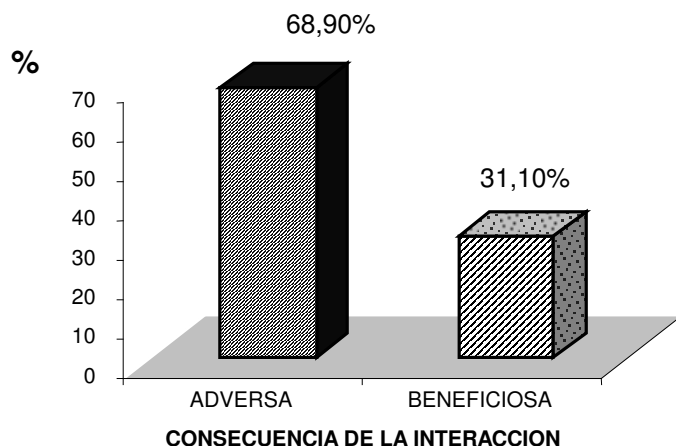


Fig. 3 Interacciones medicamentosas farmacodinámicas distribuidas según la vía de producción (Chi² 64; P<0.01)

En cuanto al tipo de fármaco implicado destaca que los fármacos antimicrobianos estuvieron involucrados en 54 de las 140 interacciones reportadas como potencialmente beneficiosas, lo cual representa un 38,5%, siendo esta frecuencia estadísticamente significativa (Chi² 54 P< 0,01), con respecto a los demás grupos de medicamentos. Asimismo, los medicamentos antimicrobianos estuvieron involucrados en 104 de las 340 interacciones potencialmente adversas o perjudiciales, registradas durante la investigación (Fig. 4), representando un 33.5%, siendo esta frecuencia estadísticamente significativa (Chi² 134; p< 0,01), con respecto a los demás grupos de medicamentos

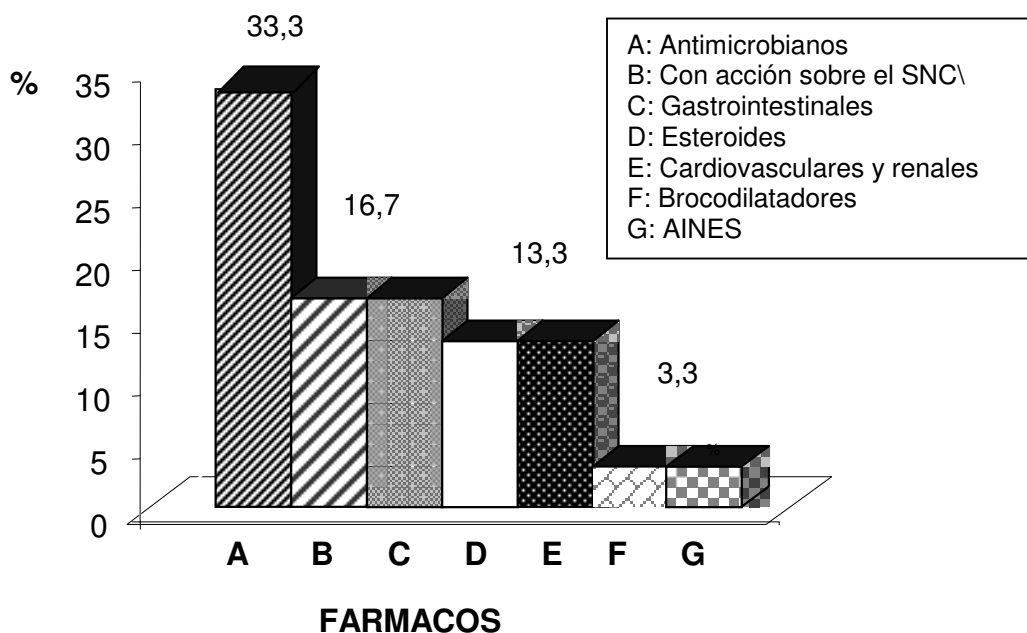


Fig.4 Distribución de los fármacos implicados en las interacciones potencialmente adversas o perjudiciales (Chi²: 134; p<0.01)

Al precisar los fármacos involucrados en la generación de interacciones según el mecanismo de producción, los medicamentos antimicrobianos estuvieron implicados en 141 interacciones farmacodinámicas representando 44,3%, siendo esta frecuencia estadísticamente significativa (Chi^2 248,4 $p < 0.01$).

En la Fig. 5 se observa que los medicamentos del Sistema Nervioso Central (SNC) participaron en 43 interacciones farmacocinéticas representando un 33,3%, siendo esta frecuencia estadísticamente significativa (Chi^2 53.5; $p < 0,01$), con respecto a los otros grupos de medicamentos. Durante el estudio se registraron dos interacciones 4% de las interacciones medicamentosas reportadas de acuerdo a los mecanismos de producción. farmacéuticas que representan el 0,4 % de las interacciones medicamentosas reportadas de acuerdo a los mecanismos de producción.

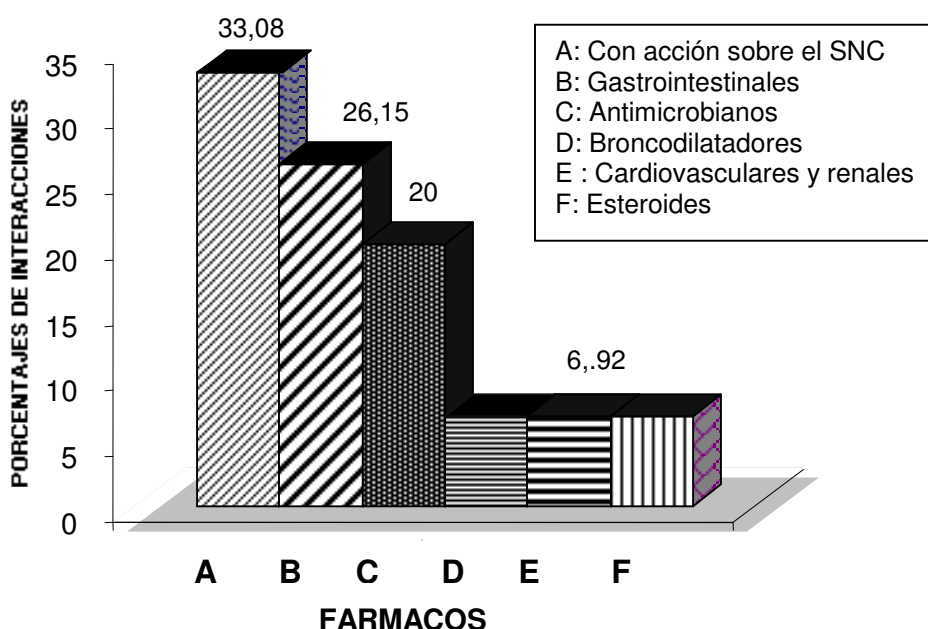


Fig.5 Distribución de los fármacos implicados en las interacciones farmacocinéticas (Chi^2 53,5; $p < 0,01$)

DISCUSIÓN

Las interacciones medicamentosas pueden constituir un evento de presentación común en cualquier paciente al que se indique más de dos medicamentos, hecho que se evidencia en esta investigación y coinciden con los resultados de otros autores que han estudiado el problema (3). La mayor detección de interacciones medicamentosas con potencialidad para producir reacciones adversas en el estudio puede ser explicada, por el hecho de que en la mayoría de las interacciones registradas uno de los fármacos indicados tuvo la capacidad de condicionar modificaciones a nivel de receptores biológicos o en algunos de los mecanismos orgánicos de absorción, metabolismo, distribución o eliminación de sustancias, con la posibilidad de alteración de la eficacia terapéutica o perfil de toxicidad, de uno o los restantes medicamentos implicados (4,5).

En la mayoría de las interacciones que detectó el programa informático, el medicamento desencadenante de la interacción, pudo haber modificado la respuesta del órgano efector a nivel del receptor, en los procesos moleculares subyacentes al receptor, o a través de sistemas fisiológicos que se contrarrestan o contraponen entre sí, con la posibilidad de haber alterado la respuesta terapéutica o tóxica de él o los medicamentos asociados (4,5). Lo anteriormente señalado explica que en una mayoría significativa de las interacciones, el mecanismo productor implicado fue el farmacodinámico, destacando dentro de estas el sinergismo farmacológico

En relación a las interacciones farmacocinéticas registradas, las mismas están significativamente asociadas a los procesos metabólicos. Esta situación puede explicarse porque en la mayor parte de las interacciones farmacocinéticas reportadas, uno de los medicamentos que participó en la interacción pudo haber conducido a la inducción o inhibición de los procesos de biotransformación, principalmente a nivel hepático o renal, conllevando a la posibilidad de modificaciones en el tiempo de vida media, y por lo tanto a variaciones en el perfil terapéutico o tóxico, del o de los medicamentos asociados (4). Los fármacos antimicrobianos fueron los más involucrados tanto en las interacciones potencialmente adversas como en las potencialmente beneficiosas. Esto puede explicarse debido a que las enfermedades infecciosas representó el motivo de ingreso más frecuente en el servicio, y los antimicrobianos, los fármacos más indicados.

En relación con los medicamentos responsables de interacciones farmacocinéticas que pudieron haber modificado los procesos de absorción, metabolismo, distribución o excreción fueron los del Sistema Nervioso Central. Durante el estudio se registraron dos interacciones farmacéuticas que representan el 0.4% de las interacciones medicamentosas reportadas de acuerdo a los mecanismos de producción, las cuales posiblemente se generaron por la mezcla en una misma solución de dos medicamentos con incompatibilidad físico y química, pudiendo haber desencadenado la neutralización del efecto farmacológico de ambos. La línea de fármacos involucrados en este tipo de interacción corresponde a los antibióticos asociados con broncodilatadores. Es importante destacar que en este estudio la discusión de los resultados no se pudo contrastar con el de otras investigaciones en el ámbito nacional (Venezuela), ya que es el primero que se realiza en su estilo.

Conclusión Las interacciones medicamentosas, principalmente las que presentan alta potencialidad de producir reacciones adversas, puede constituir un evento de presentación frecuente en una sala de hospitalización pediátrica, además de un eventual riesgo para la salud, que aumenta, en la medida que se van indicando simultáneamente más medicamentos. Asimismo, los medicamentos más indicados tienen la posibilidad de participar en la generación de la mayoría de las interacciones medicamentosas, hecho que se refleja en este estudio con los antimicrobianos y su frecuencia de presentación en las interacciones de cualquier índole.

La aplicación de un programa informático validado, contentivo de información detallada sobre medicamentos, aplicaciones y posibles interacciones adversas,

puede ser una herramienta valiosa, en las salas de hospitalización, para la detección de potenciales interacciones medicamentosas lo cual podría expresarse en la optimización de la farmacomedicación y en consecuencia deparar en beneficios tanto para el paciente, como para las instituciones por la mejor distribución de los recursos económicos existentes.

BIBLOGRAFIA

1. Laporte, JR; Tognoni, G. Estudio de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. Principios de epidemiología del medicamento, 2da ed. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona 1993; p. 1-24.
2. Ament, P. Clinically significant drug interactions. *American Family Physician*. 2000; 132 (8):210-8.
3. Organización Mundial de la Salud. Magnitud de los Eventos Adversos por Drogas. 55 Asamblea Mundial de la salud. Punto 13.9 del Orden del día provisional. A55/13 23 de Marzo del 2002.
4. De Cos, MA. **Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. Farmacología Humana.** 3era Edición Ediciones MASSON. Barcelona 1997; p. 165-6.
5. Jankel, CA; Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP: the annals of pharmacotherapy*. 1990 Oct; Vol. 24 (10), p. 982-9.
6. Reacciones Adversas e Interacciones a medicamentos. [Artículo en línea]. Disponible: <http://www.bvs.org.do/reacciones.htm>. [Consulta: 2005, Mayo 30].
7. Sullivan, JE. Medication errors in pediatrics—the octopus evading defeats. *Journal of surgical oncology*. 2004 Dec 1; Vol. 88 (3), p. 182-8.
8. Lysby, SM; Nahata MC. Medication use and potential drug interactions in pediatric patients with infectious diseases. *Hospital pharmacy* 1987 Apr; Vol 22 (4), p. 354-6.
9. Simonsmeier, LM. Legal significance of drug interactions. *Contemporary pharmacy practice*. 1981; Vol.4 (4), p. 211-5.
10. Weideman, RA; Bernstein, IH; McKinney, WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 1999 Aug; Vol. 56 (15), p. 1524 – 9.
11. Bajaj, AN; Karandikar, SM; Baichwal, MR. Computer - aided drug interaction retrieval programme. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1994 Sep; Vol. (9), p. 706-8.
12. Glassman, PA; Simon, B; Belperio, P; Lanto, A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Medical care* 2002 Dec; Vol 40 (12), p. 1161-71.
13. Tecnovigilancia, un compromiso. [Artículo en línea]. Disponible: <http://www.invima.gov.co/version1/farmaco-vigilancia/boletin2004.htm>. [Consulta: 2005, Abril 4].
14. Arenas, E. **Práxis Médica: Una joya informática** Diseñada por Médicos. Manual Práctico; Departamento de Informática (FUNDAUC). Universidad de Carabobo. Valencia. Carabobo. Venezuela 1997.
15. Eduarte G. **Asesoramiento farmacotológico en un servicio de terapia intensiva empleando informática participativa aplicada a la medicina.** [Tesis presentada ante el área de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo para optar por el título de Magíster en Toxicología Clínica] Universidad de Carabobo. Valencia. Carabobo. Venezuela 1999.