

Creación de un sistema para la detección de interacciones farmacológicas en una Historia Clínica Electrónica

Schpilberg Mónica, Luna Daniel, Garfi Leonardo, Cifarelli Germán, Martinez Marcela, Gomez Adrián, González Bernaldo de Quirós Fernán

*Departamento de Informática Médica y Servicio de Clínica Médica
Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina*

Resumen

Todos los campos del conocimiento, en los últimos años, han sido afectados por el fenómeno de la “sobrecarga de información”. La terapéutica farmacológica no está exenta y debido al creciente número de drogas disponibles, así como por la gran cantidad de literatura que trata sobre el tema, es cada vez más difícil para el profesional de la salud evaluar y considerar las posibles interacciones que se producirían al administrar más de una droga en forma concurrente. En pacientes tratados con una única droga, se calcula una incidencia de reacciones adversas que no supera el 4%. Sin embargo, este porcentaje aumenta de manera marcada si se incrementa el número de drogas que recibe un mismo paciente. Una **interacción farmacológica** ocurre cada vez que los efectos de una droga en el organismo sean modificados por la administración previa o concurrente de otro fármaco. Este trabajo trata sobre el diseño e implementación de un **Sistema Notificador de Interacciones Farmacológicas** inserto en un Sistema de Prescripción Electrónica en la historia clínica ambulatoria del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción

La información médica disponible está en constante expansión dando como resultado lo que se conoce como fenómeno de “*sobrecarga de información*”. Un profesional que intente mantenerse actualizado debería localizar la información que le es relevante en un pool de publicaciones periódicas que crece a razón de 6000 artículos por día [1]. Esta sobrecarga de información se ve claramente en el campo de la farmacoterapéutica donde la constante aparición de drogas, la creciente complejidad en las posologías, la actualización de indicaciones, efectos adversos e interacciones, hacen que la acción de prescribir se convierta en una tarea cada vez más compleja [2]. Es así que la *memoria* de los médicos

ya no debería ser un puente confiable entre los avances científicos y la práctica clínica [3]. Este es uno de los varios motivos por los cuales se producen errores médicos, siendo la prescripción médica un terreno fértil para la generación de los mismos.

En el reciente reporte del Institute of Medicine de los EEUU (IOM) “To Err Is Human: Building a Safer Health System” [4] se informa que entre 44.000 a 98.000 muertes por año son el resultado de un error médico. Entre las categorías en las que se dividen dichos errores se encuentra la de los errores producidos por la prescripción y administración de medicamentos, la cual causa cerca de 7.000 muertes anualmente. También informa que los errores médicos prevenibles por medicación cuestan entre 17 y 29 billones de dólares en dicho país anualmente. Este problema afecta tanto a los diferentes niveles de atención médica como a las especialidades [5].

Si bien se plantearon controversias en cuanto a los datos presentados en el reporte, resulta innegable buscar soluciones al respecto [6-8].

La utilización de tecnología aplicada a la información brinda el soporte necesario para disminuir la posibilidad de que se produzcan errores médicos [9-13]. La implementación de SPE ha demostrado fehacientemente cubrir las necesidades planteadas desde el punto de vista asistencial y de gestión [14-17]. Es por ello que los Sistemas de Prescripción Electrónicos (SPE) han tenido gran desarrollo en la última década y se vislumbran como una solución a los problemas inherentes al acto de prescribir. Entre las múltiples funciones médico-asistenciales que debe contemplar un SPE se encuentra la de identificar y alertar al usuario sobre las posibles interacciones que se pudieran producir entre los fármacos prescritos [18].

Desde hace aproximadamente dos años, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, el cual cubre todo el espectro de

la atención médica, implementamos una HCE centrada en el paciente y orientada a problemas médicos. La modalidad de implementación es gradual, pasando cada uno de los módulos por una etapa de diseño, programación, prueba y puesta en producción. En la actualidad, el ámbito de implementación se encuentra en el área de atención ambulatoria del prepago del hospital (Plan de Salud), que cuenta con 80.000 afiliados y sistema de médico de cabecera. Los profesionales ingresan durante la consulta los problemas médicos, las solicitudes de derivación a otras especialidades, las notas de evolución, la solicitud de exámenes complementarios [19] y las prescripciones farmacológicas [20] en los distintos módulos de la HCE.

El presente trabajo trata sobre nuestra experiencia en el desarrollo e implementación de un Sistema Notificador de Interacciones Farmacológicas (SNIF) dentro del Sistema de Prescripción Electrónica.

Interacciones Farmacológicas

En ocasiones, el uso simultáneo de varias drogas es esencial para alcanzar el objetivo terapéutico o para tratar enfermedades coexistentes. Cuando se utilizan varias drogas en forma concurrente, el médico necesita saber si una combinación específica en un paciente dado tiene el potencial de interactuar, y si esto es así, como tomar ventaja de la interacción en el caso de resultar beneficiosa, o como evitar las consecuencias de una interacción perjudicial.

Definición

Se define como *interacción farmacológica* toda vez que los efectos de una droga en el organismo son modificados por la administración previa o concurrente de otra. El resultado puede ser un aumento o reducción del efecto de una o de ambas drogas o puede, también, aparecer un nuevo efecto no visto con cada droga administrada separadamente.

Clasificación

Las interacciones farmacológicas se clasifican de acuerdo a diferentes criterios, a saber:

Según nivel en donde ocurren:

- **Farmacéutico:** actúan variando la concentración en el sitio de absorción
- **Farmacocinético:** actúan variando la concentración en la biofase
- **Farmacodinámico:** actúan modificando la relación entre una droga y sus sitios moleculares de acción

hasta alcanzar el efecto final.

Según reacciones que producen:

- **Perjudiciales:** son aquellas que resultan en una reducción del beneficio terapéutico o un aumento del riesgo de efectos adversos.
 - Letales
 - Severas
 - Moderadas
 - Leves
- **Beneficiosas:** son las que conducen a un mayor beneficio terapéutico o a una disminución del riesgo de efectos adversos.

Según frecuencia de aparición:

- Muy frecuentes
- Moderadamente frecuentes
- Infrecuentes
- Aisladas

Según significancia clínica

Esta depende del tipo de reacción que produce, de la frecuencia de aparición y de la evidencia clínica que la avala. Cabe señalar que no siempre existe *evidencia clínica directa* (estudios controlados o comunicaciones de series de casos o de casos aislados) sobre las interacciones que se describen en la literatura. Es esperable que esto sea así ya que ante el reporte de una nueva interacción no sería ético, realizar un trabajo de investigación a los fines únicos de su demostración científica. La significancia clínica de las interacciones puede ser:

- Alta
- Moderada
- Mínima
- Ausente

Epidemiología de las interacciones

En pacientes tratados con una única droga, se calcula una incidencia de reacciones adversas (consecuencias indeseables de la administración de un medicamento) que no supera el 4%. Sin embargo, este porcentaje aumenta de manera marcada, si se incrementa el número de drogas que recibe un mismo paciente. Cuanto más drogas recibe un paciente, tanto mayor es el número de pares de fármacos que pueden interactuar. Por ejemplo para 4 drogas existen 6 pares de posibles interacciones; y con 16 drogas, 120 pares. Así, el incremento para la cantidad de pares posibles es mayor que para el número de drogas, aumentando de forma considerable, la probabilidad de aparición de interacciones adversas.

Si bien es muy difícil medir la ocurrencia de interacciones farmacológicas. Se estima una incidencia de interacciones clínicas droga-droga que va del 3 al 5% en pacientes que toman pocas drogas y de hasta el 20% en pacientes que reciben 10 a 20 drogas [21]. La ocurrencia de interacciones sería aún más importante entre los pacientes añosos ya que es frecuente que se hallen polimedicados. En nuestra institución es alta la proporción de pacientes añosos atendidos, ello nos obliga a considerar el problema de las interacciones farmacológicas.

Obstáculos y soluciones

Cuando enfrentamos el desafío de diseñar e implementar el SNIF en nuestro módulo de prescripción electrónica tuvimos que franquear algunos obstáculos que se presentaban en tanto en el área de los vocabularios como en las fuentes de conocimiento.

Vocabularios

Nuestro SPE se nutre de la información brindada por diferentes bases de conocimiento [18]:

- Base de conocimiento sobre el *paciente*; contiene la información filiatoria y clínica de cada individuo.
- Base de conocimiento sobre *productos comerciales*; contiene la información con respecto a los productos farmacéuticos que se comercializan en una región. Contempla diferentes atributos de dichos productos tales como nombre comercial, presentación, precio, etcétera.
- Base de conocimiento estructurado sobre *monodrogas*; contiene la información relacionada a los componentes activos de los productos.

Cada uno de los dominios contemplados en las bases de conocimiento debe ser controlado por un vocabulario específico.

El SNIF debía trabajar con la bases de productos comerciales y monodrogas, por lo cual fue necesario controlar el vocabulario de dichos dominios.

La forma en la cual las interacciones son descriptas en la literatura es entre:

- **Monodroga – Monodroga**: este caso no reviste complejidad para el control de vocabulario ya que siempre las interacciones se producen en última

instancia entre dos principios activos. Por ejemplo: *...Aspirina interactuando con Acenocumarol puede aumentar el riesgo de sangrado...*

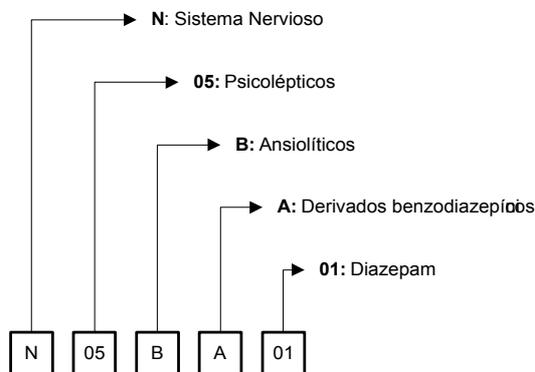
- **Monodroga – Familia**: *...Aspirina interactuando con anticoagulantes orales puede aumentar el riesgo de sangrado...*
- **Familia – Familia**: *...Antiagregantes plaquetarios interactuando con anticoagulantes orales pueden aumentar el riesgo de sangrado...*

Uno de los problemas con los cuales nos encontramos al recuperar las interacciones de la literatura era que en ocasiones alguno de los componentes estaba descripto como familias y las mismas estaban definidas según los siguientes criterios:

- Terapéutico (Ej. Griseofulvina puede reducir el efecto de los **anticoagulantes**)
- Químico (Ej. Furosemida puede aumentar el riesgo de ototoxicidad por **aminoglucósidos**)
- Farmacológico (Ej. Felodipina puede aumentar el efecto depresor sobre la conducción cardiaca y AV de los **betabloqueantes**)
- Toxicológico (Ej. Ganciclovir aumenta la toxicidad de las drogas **citotóxicas** sobre células con alto índice mitótico)

Ante esta realidad decidimos controlar nuestro vocabulario de monodrogas con el Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) [22], un sistema de clasificación que permite identificar fármacos y también familias dependiendo de la completitud del código utilizado. El ATC es un sistema taxonómico que permite agrupar monodrogas utilizando 5 niveles: el 1º nivel identifica a alguno de los 14 grupos anatómicos principales mediante una letra; el 2º y 3er nivel representan los subgrupos terapéutico principal o farmacológico con números. El 4º nivel puede identificar un subgrupo terapéutico, farmacológico o químico con una segunda letra, y el 5º nivel representa uno y sólo un principio activo agregando el último número al código.

Por ejemplo, para el Diazepam, tenemos:



Considerando los ejemplos previos tenemos la siguiente representación de los componentes de las interacciones mencionadas por medio del ATC:

Griseofulvina D01BA01	Anticoagulantes B01A	Griseofulvina puede reducir el efecto de los anticoagulantes
Furosemida C03CA01	Aminoglucósidos J01G	Furosemida puede aumentar el riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos
Felodipina C08CA02	Betabloqueantes C07	Felodipina puede aumentar el efecto depresor sobre la conducción cardíaca y AV de los betabloqueantes
Ganciclovir J05AB06	Citotóxicos L01D	Ganciclovir aumenta la toxicidad de las drogas citotóxicas sobre células con alto índice mitótico

Fuentes de conocimiento

Otro problema lo constituía la fuente de donde obtendríamos la información referida a las interacciones farmacológicas. Las posibilidades eran muchas, consistían en Libros de Farmacología y de Terapéutica Clínica, Monografías de productos, Vademécum en papel y en formato electrónico, Internet, etcétera. Pero el uso de estas fuentes implicaba gran dispersión de la información y diferencias importantes en cuanto a la forma en que se enunciaban las interacciones, la calidad, editorialización, respaldo bibliográfico y actualización de la información de las mismas. Buscamos una publicación periódica estructurada que nos asegurara mantenernos

actualizados en cuanto a las nuevas interacciones que se reportan y nos diera soporte bibliográfico de las mismas. Por este motivo nos resultó útil nutrirnos de la información aportada por el EDI, acrónimo de Evaluations of Drug Interactions, editado y publicado por el First Data Bank, el cual se actualiza en forma bimestral.

Diseño del SNIF

Una vez resueltas las cuestiones previamente planteadas se diseñó el Sistema de Notificación de Interacciones Farmacológicas (SNIF). Para ello lo primero que se hizo fue crear una base de conocimiento de interacciones de donde se nutriera nuestro sistema. Ya mencionamos la adopción del EDI.

Mediante la creación de un aplicativo para el alta, baja y modificación de las interacciones (ABM de Interacciones) fuimos generando nuestra base de conocimiento, la cual contenía los siguientes campos (Figura 1):

- **Título:** drogas que participan de la interacción.
- **Resumen:** efecto en conjunto de la interacción.
- **Drogas relacionadas:** extiende el alcance de la monografía e incluye aquellos agentes relacionados, ya sea farmacológica, farmacocinética o químicamente, con las drogas en cuestión.
- **Mecanismo de la interacción:** detalla el mecanismo propuesto o postulado para la interacción.
- **Significancia:** código que se asigna a cada interacción y que se basa en tres parámetros: potencial daño para el paciente, frecuencia y predictibilidad de ocurrencia, y calidad de documentación que la sustenta.
 1. *Alta significancia:* interacción con gran potencial para dañar al paciente, predecible o frecuente, y que está bien documentada.
 2. *Moderada significancia:* interacción potencialmente dañina para el paciente, menos predecible, menos frecuente, o documentación incompleta.
 3. *Mínima significancia:* interacción con escaso potencial para dañar al paciente, de predictibilidad variable, de presentación infrecuente, o que cuenta con poca documentación.
 4. *Sin significancia clínica:* aunque este tipo de interacción puede ocurrir, la documentación se basa en consideraciones teóricas o no es clínicamente significativa ni se puede anticipar la ocurrencia de algún efecto adverso.

Modifica Interacciones Existentes

(A) Cod. A.T.C. :
 PARACETAMOL

(B) Cod. A.T.C. que interacciona :
 ISONIAZIDA

Buscar y traer interacciones

Descripción:
 La isoniazida disminuye el clearance de Paracetamol. Esto puede provocar hepatotoxicidad. Debe tenerse cuidado en el uso concurrente de isoniazida y

Resumen :
 La isoniazida disminuye el clearance del Paracetamol.
 En un estudio, una única dosis oral de Paracetamol (500 mg) fue administrada el día

Drogas relacionadas :
 NO EXISTEN DROGAS RELACIONADAS AL PARACETAMOL E ISONIAZIDA.

Mecanismos de acción :
 LA VÍA METABÓLICA HABITUAL PARA EL PARACETAMOL ES LA FORMACIÓN DE SULFATO, FENOL, CONJUGADOS GLUCURÓNIDOS Y OXIDACIÓN MEDIADA POR EL

Recomendaciones :
 Debe tenerse cuidado en la administración concurrente de isoniazida y Paracetamol. La función hepática debería ser monitorizada en busca de signos de hepatotoxicidad por

Severidad :

Figura 1: Interfaz de ABM de Interacciones Farmacológicas

5. *Interacción beneficiosa*: son las que conducen a un mayor beneficio terapéutico o a una disminución del riesgo de efectos adversos.

- **Recomendaciones:** Pautas útiles para que el médico actuante pueda resolver el caso dada la presencia de la interacción. Puede recomendar evitar la prescripción conjunta de los elementos involucrados, utilizar un fármaco alternativo, solicitar exámenes complementarios para el monitoreo de la terapéutica en caso de instituirse, aconsejar y alertar al paciente, etcétera..
- **Citas:** incluye las referencias del Medline de los trabajos publicados que avalan los contenidos de la información mostrada. Estas se almacenan en forma local en formato MEDLARS para la consulta del abstract cuando la cita lo tuviera.

Cargado de las interacciones

Las interacciones ocurren entre monodrogas y es así como se describen. Para cargar una interacción, se deben ingresar los ATCs identificadores de las monodrogas respectivas. Los ATCs se pueden cargar directamente o pueden ser seleccionados de una lista ordenada alfabéticamente o de una lista jerárquica.

Luego se cargan cada uno de los campos descriptos más arriba. Un punto relevante es que es posible ingresar ATCs que no lleguen al último nivel de granulación, es decir, el ABM contempla la carga de interacciones por familias. El sistema permite modificar interacciones existentes, así, y con la periódica actualización del EDI, mantenemos nuestra base de conocimiento actualizada brindando al médico una mejor calidad de información.

Implementación

La implementación del SNIF se llevó a cabo en el módulo

de Indicaciones Médicas Farmacológicas. El SNIF es invocado:

- Cuando se incorpora un nuevo producto a la lista de consumo actual
- Cuando se desea imprimir una receta
- En cualquier momento que se desee mientras se esté operando con el módulo de prescripciones farmacológicas
- Cuando se desea salir del módulo de prescripciones farmacológicas

Cada vez que un médico decida indicarle a un paciente dos o más fármacos que pueden producir una interacción importante, el conocimiento previo de este riesgo le permitirá ejercer una vigilancia estrecha sobre el paciente, a los efectos de detectarla rápidamente y tomar las medidas adecuadas. En un intento de reducir la aparición de efectos indeseables provocados por interacciones farmacológicas consideramos brindarle al médico la información requerida en tiempo y forma para asistirlo al momento de prescribir. Este proceso de reporte de interacciones farmacológicas es independiente de la voluntad del operador, quien debe decidir de acuerdo a los contenidos del reporte si continúa adelante con la prescripción o la detiene para realizar alguna modificación.

Cuando se activa el SNIF, el sistema chequea las interacciones que pudieran existir entre cada monodroga de cada producto prescripto. Así, el sistema busca todas las monodrogas que componen el primer producto y las cruza con las monodrogas del segundo, obteniendo todas las potenciales interacciones almacenadas. El sistema muestra mensajes de alerta por cada interacción hallada. Articulamos una interfaz amigable con el médico para conseguir una buena adherencia al sistema. La jerarquización de las interacciones nos resulta esencial, ya que la mayoría de ellas son de baja significancia clínica y la aparición frecuente de mensajes de alarma reduciría la adherencia del usuario a la lectura de los mismos. Es por este motivo que el usuario puede personalizar el SNIF para que NO le notifique las alertas grado 3, 4 y 5 (mínima significancia, sin significancia y beneficiosa) si así lo desea.

Por otra parte pensamos que podemos ayudar más aún al médico si los mensajes de alerta son claros y cortos, por lo que agregamos un resumen a cada interacción, que es el que se muestra en forma automática, reservando el resto de los campos (drogas relacionadas, mecanismo de acción, recomendaciones y texto para la consulta opcional del médico).

Desarrollos futuros

En primer lugar contaremos en breve con la posibilidad de analizar retrospectivamente las notificaciones realizadas por el sistema, categorizándolas de acuerdo al nivel de significancia clínica con el fin de obtener una descripción detallada de las potenciales interacciones observables en nuestra práctica cotidiana. A continuación, planeamos valorar la modificación de conductas médicas en relación a los mensajes de alerta sobre interacciones ofrecidos por el SNIF. Intentaremos medir, por ejemplo, toda vez que luego de una alerta el médico decida solicitar una determinación de laboratorio, o cambiar la prescripción, reemplazando un producto por otro o modificando su posología.

Referencias

1. Arndt, KA, *Information excess in medicine. Overview, relevance to dermatology, and strategies for coping.* Arch Dermatol, 1992. 128(9): p. 1249-56. [PMID:1519941].
2. Keet, R, *Essential characteristics of an electronic prescription writer.* J Healthc Inf Manag, 1999. 13(3): p. 53-61. [PMID:20161744].
3. Weed, LL, *New connections between medical knowledge and patient care.* BMJ, 1997. 315(7102): p. 231-5. [PMID:97397211].
4. Kohn, LT, Corrigan, J and Donaldson, MS, *To err is human : building a safer health system.* 2000, Washington, D.C.: National Academy Press. xxi, 287.
5. Kaushal, R, Bates, DW, Landrigan, C, McKenna, KJ, et al., *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients.* Jama, 2001. 285(16): p. 2114-20. [PMID:11311101].
6. McDonald, CJ, Weiner, M and Hui, SL, *Deaths due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report.* JAMA, 2000. 284(1): p. 93-5. [PMID:10872021].
7. Leape, LL, *Institute of Medicine medical error figures are not exaggerated.* JAMA, 2000. 284(1): p. 95-7. [PMID:10872022].
8. Hayward, RA and Hofer, TP, *Estimating hospital deaths due to medical errors: preventability is in the eye of the reviewer.* Jama, 2001. 286(4): p. 415-20. [PMID:11466119].
9. Bates, DW, Teich, JM, Lee, J, Seger, D, et al., *The impact of computerized physician order entry on medication error prevention.* J Am Med Inform Assoc, 1999. 6(4): p. 313-21. [PMID:10428004].
10. Bates, DW, Leape, LL, Cullen, DJ, Laird, N, et al., *Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors.* JAMA, 1998. 280(15): p. 1311-6. [PMID:9794308].
11. Armstrong, EP and Chrischilles, EA, *Electronic prescribing and monitoring are needed to improve drug use.* Arch Intern Med, 2000. 160(18): p. 2713-4. [PMID:20482373].
12. Teich, JM, Merchia, PR, Schmitz, JL, Kuperman, GJ, et al., *Effects of computerized physician order entry on prescribing practices.* Arch Intern Med, 2000. 160(18): p.

- 2741-7. [PMID:11025783].
13. Bates, DW, Cohen, M, Leape, LL, Overhage, JM, et al., *Reducing the frequency of errors in medicine using information technology*. J Am Med Inform Assoc, 2001. 8(4): p. 299-308. [PMID:11418536].
 14. Gawande, AA and Bates, DW, *The use of information technology in improving medical performance. Part I. Information systems for medical transactions*. MedGenMed, 2000: p. E14. [PMID:11104460].
 15. Gawande, AA and Bates, DW, *The use of information technology in improving medical performance. Part II. Physician-support tools*. MedGenMed, 2000: p. E13. [PMID:11104459].
 16. Gawande, AA and Bates, DW, *The use of information technology in improving medical performance. Part III. Patient-support tools*. MedGenMed, 2000: p. E12. [PMID:11104458].
 17. Bates, DW, *Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals*. Bmj, 2000. 320(7237): p. 788-91. [PMID:10720369].
 18. Luna, D, Garfi, L and Bernaldo de Quiros, FG, *Sistemas de Prescripción Electrónica*. InfoSUIS, 2001(10): p. 3-6.
 19. Otero, P, Bernaldo de Quiros, FG, Luna, D, Garfi, L, et al. *Desarrollo e implementación de un sistema estructurado de solicitud de exámenes complementarios desde una Historia Clínica Electrónica Ambulatoria*. in *4to Simposio de Informática en Salud - 30 JAIIO*. 2001. Buenos Aires, Argentina: SADIO - En prensa.
 20. Bernaldo de Quiros, FG, Garfi, L, Luna, D, Gomez, A, et al. *Desarrollo e implementación de un sistema de prescripción electrónica desde una Historia Clínica Electrónica Ambulatoria*. in *4to Simposio de Informática en Salud - 30 JAIIO*. 2001. Buenos Aires, Argentina: SADIO - En prensa.
 21. Nies, AS and Spielberg, SP, *Principles of therapeutics*, in *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, L.S. Goodman, et al., Editors. 1996, McGraw-Hill Health Professions Division: New York. p. 51.
 22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system with Defined Daily Dose (DDD)*. 2000 ed, Oslo, Norway: The WHO Collaborating Centre.