

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

17



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NUMERO DE
MEDICAMENTOS Y EN LA PRESCRIPCION DE
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES
EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO EN EL SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.S.T.E.

287724

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

DR. JORGE EDUARDO COLOME RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA



ISSSTE

NOVIEMBRE DE

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

**FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NUMERO DE MEDICAMENTOS Y EN LA
PRESCRIPCION DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN
EL PACIENTE HOSPITALIZADO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.S.T.E.**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:

DR. JORGE EDUARDO COLOME RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

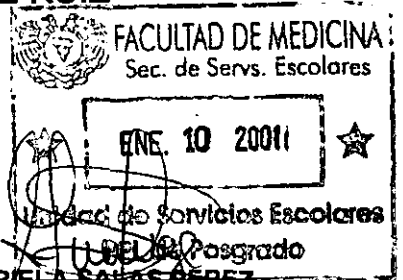
México, D.F., a 11 de Noviembre de 1999

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA

I.S.S.S.T.E.
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

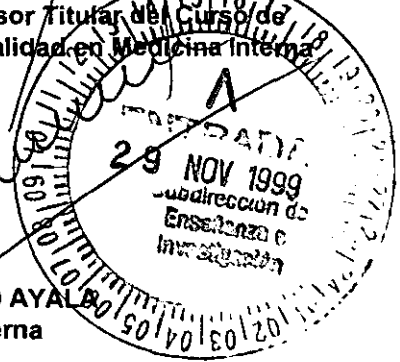
TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:

DR. JORGE EDUARDO COLOME RUIZ

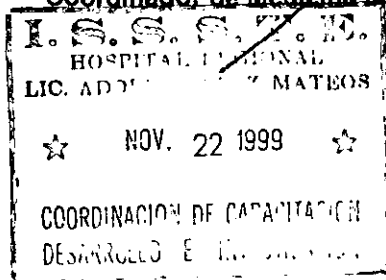


DR. OSCAR TREJO SOLORZANO
Coordinador de Capacitación y
Desarrollo e Investigación

DRA. GABRIELA SALAS BÉREZ
Profesor Titular del Curso de
Especialidad en Medicina Interna



DR. HERMENEGILDO VICENTEÑO AYALA
Coordinador de Medicina Interna



FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NUMERO DE MEDICAMENTOS Y EN LA PRESCRIPCION DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.S.T.E.

AUTOR: Dr. Jorge Eduardo Colomé Ruiz.

DOMICILIO: Gabriel Mancera 1420 Depto. 1 Colonia Del Valle, C.P. 03100, México, D.F.

ASESOR: Dr. Enrique Elguero Pineda

DRA. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ
Jefe de Investigación

DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
Jefe de Capacitación y Desarrollo

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS
NOV. 22 1999
JEFATURA DE INVESTIGACION

México, D.F. a 11 de Noviembre de 1999
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
NOV. 22 1999
COORDINACION DE CAPACITACION
DE DESARROLLO E INVESTIGACION

A DIOS:

**POR HABERME PERMITIDO LLEGAR AL FINAL DE ESTA
ETAPA DE MI VIDA**

A MIS PADRES:

**POR EL APOYO Y CARIÑO BRINDADO EN TODO
MOMENTO**

A MIS HERMANOS, FAMILIARES Y AMIGOS:

POR SU RESPALDO, COMPRESION Y ESTIMULO

**AL DR. CLEMENTE ZUÑIGA GIL:
POR SUS ENSEÑANZAS**

**A LOS DRS. GERMAN SILVA DORAME Y EVELIA
PALACIOS LORENZO:
POR SU VALIOSA AYUDA**

**A MI ASESOR:
DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
POR LA AYUDA OTORGADA DESINTERESADAMENTE EN
LA ELABORACION DE ESTA TESIS**

A MARU Y ANA PAOLA:

**POR HABER COMPARTIDO CONMIGO LOS
BUENOS Y MALOS MOMENTOS Y POR LA
COMPRESION QUE HAN TENIDO EN ESTOS
AÑOS**

INDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	12
CONCLUSIONES	13
GRAFICAS	14
ABREVIATURAS	23
BIBLIOGRAFIA	24

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales.

DISEÑO: Estudio clínico, prospectivo y observacional.

LUGAR: Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del I.S.S.S.T.E. del 1° de Diciembre de 1998 al 30 de Abril de 1999.

PACIENTES: Mayores de 16 años ingresados con cuando menos 3 días de estancia hospitalaria.

INTERVENCION: Índice de severidad de la enfermedad (APACHE II), servicios interconsultantes, número de diagnósticos, días de estancia hospitalaria y edad.

MEDICION Y RESULTADOS: Se estudiaron un total de 750 pacientes, 376 mujeres y 374 varones, el promedio de estancia hospitalaria fue de 10.48 días, se presentaron 118 defunciones, 32 transferencias y 600 egresados vivos. Los diagnósticos más frecuentes fueron las alteraciones del metabolismo hídrico y ácido-base (805), Hipertensión Arterial (408) y Diabetes Mellitus (326). Los medicamentos más empleados fueron la Ranitidina (486), Omeprazol (464), el Captopril (406) y la Ceftriaxona (323). La prevalencia de Polifarmacia antes del ingreso fue de 6.9%, durante la estancia hospitalaria fue de 77.31% y al egreso fue de 52%. Se obtuvo "p" < 0.05 en toda la estancia hospitalaria para el índice de severidad de la enfermedad; el número de servicios interconsultantes correlacionó en forma más importante a mayor tiempo de estancia hospitalaria. La edad y el número de diagnósticos presentaron correlación variable. El promedio de interacciones medicamentosas potenciales por paciente antes del ingreso fue de 0.33, durante la hospitalización fue de 1.66 y al egreso fue de 1.12. Los grupos de medicamentos que presentaron interacciones medicamentosas más frecuentes fueron las Cefalosporinas con los Antiagregantes Plaquetarios y Anticoagulantes Orales (233), las Cefalosporinas con los Aminoglucósidos (123) y los Calcio Antagonistas con el Calcio (111). Las interacciones más frecuentes fueron las de la Ceftriaxona con la Heparina (156), el Captopril con Furosemide (146) y Captopril con Potasio (112). Interacciones peligrosas como la Eritromicina con Teofilina se presentaron en 24 ocasiones, Eritromicina con Carbamazepina en 2 y la Digoxina con Calcio Antagonistas No Dehidropiridinas en 8 ocasiones.

CONCLUSIONES: 1) El índice de severidad de la enfermedad (APACHE II), el tiempo de estancia hospitalaria y el número de servicios interconsultantes son los principales factores de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales, 2) La edad de paciente y el número de diagnósticos intervienen en menor grado, 3) La aparición de Polifarmacia fue más frecuente durante el tiempo de hospitalización, 4) Se prescriben medicamentos con alta probabilidad de reacciones adversas, 5) Los medicamentos más utilizados son la Ranitidina y el Omeprazol y 6) El tiempo de estancia hospitalaria fue de 10.48 días en promedio.

PALABRAS CLAVE: Interacciones Medicamentosas Potenciales, factores de riesgo.

SUMMARY

OBJECTIVE: Define the risk factors for the prescription of potential drug-drug interactions.

DESIGN: Clinical, prospective and observative trial.

PLACE: Internal Medicine Department of Lic. Adolfo Lopez Mateos Regional Hospital. December 1st of 1998 to April 30th of 1999.

PATIENTS: All the 16 years or more patients remain in the hospital at least 3 days.

INTERVENTION: Index of disease severity (APACHE II), intercourse services, number of diagnostics, hospitalization time and age.

RESULTS: 750 patients were studied, 376 females and 374 males. The average of hospitalization time was 10.48 days, 118 patients died, 32 were transferred and 600 went out alive. The most frequent diagnostics were the hidric and acid-base balance derangements (805), Arterial Hypertension (408) and Diabetes Mellitus (326). The drugs more commonly used were Ranitidine (486), Omeprazole (464), Captopril (406) and Ceftriaxone (323). The prevalence of Polipharmacy before the admission was 6.9%, during the hospitalization time was 77.31% and when the patients went out was 52%. We obtained "p" values < 0.05 during the whole hospitalization time for index of disease severity. The relationship between the number of intercourse services and the prescription of potential drug-drug interactions was more evident when the hospitalization time was longer. The relationship between age and number of diagnostics with the prescription of potential drug-drug interactions was variable. The average of potential drug-drug interactions per patient was 0.33% before the admission, 1.66% during the hospitalization time and 1.12% when the patient went out. The most frequent drug groups that presented drug-drug interactions during the trial were the Cephalosporins with the Antiplatelets and Oral Anticoagulants (233), the Cephalosporins with the Aminoglycosides (123), and the Calcium Antagonists with Calcium (111). The most frequent drug-drug interactions were the Ceftriaxone with Heparin (156), Captopril with Frusemide (146) and Captopril with Potassium (112). High risk drug-drug interactions like Erythromycin with Theophylline was observed in 24 times, Erythromycin with Carbamazepine in 2 times and Digoxin with Central Calcium Antagonists in 8 times.

CONCLUSIONS: 1) The index of disease severity (APACHE II), the hospitalization time and the number of intercourse services are the main risk factors for the prescription of potential drug-drug interactions, 2) The patients age and the number of diagnostics are less determinant, 3) The Polypharmacy was more frequent during the hospitalization time, 4) Drugs with high probability of colateral effects are prescribed, 5) The most used drugs are Ranitidine and Omeprazole, and 6) The average of hospitalization time was 10.48 days.

KEY WORDS: Potential Drug-Drug Interactions. Risk factors.

INTRODUCCION

Uno de los problemas que surgen en el ejercicio de la medicina y que hasta últimas fechas se le ha tomado con la debida importancia es el estudio de los efectos del empleo de múltiples fármacos en un mismo paciente, esto por el hecho de que mientras más medicamentos se empleen en un mismo paciente, mayor es el riesgo de la aparición de interacciones medicamentosas, las cuales son fuente innegable ahora de múltiples accidentes en el ejercicio de la profesión. En múltiples estudios realizados en Europa y Norteamérica, se ha estimado que la posibilidad de observar interacciones medicamentosas en un paciente en particular oscila entre un 2 y un 30% y que la posibilidad que esta interacción sea clínicamente significativa se estima entre un 3 y un 8% del porcentaje anterior. En efecto, aparentemente el riesgo es bajo, sin embargo cuando estas se presentan se traduce en un aumento en la morbimortalidad y por lo tanto en un aumento en los costos al cuidado de la salud. Otro factor que hace cobrar importancia a esto es que aunque como se mencionó anteriormente, la presencia de reacciones adversas constituye una pequeña proporción de las interacciones medicamentosas, estas se pueden detectar y por tanto prevenir y tratar. (1,2,3)

Teniéndose en términos generales poca información al respecto, sobre todo en nuestro país, la importancia de este trabajo radica en reconocer a los pacientes que presentan un riesgo mayor a presentar interacciones medicamentosas y por lo tanto, evitarlas. Esto se traducirá en un mejor empleo de medicamentos, en una potencial reducción de los costos tanto por el empleo de los mismos como por la reducción de los efectos adversos en los pacientes, y en general en una mejor evolución de los mismos. Cabe mencionar, que aunque existen interacciones medicamentosas bien establecidas, estas no contraindican de ninguna manera el empleo de medicamentos con dichas interacciones, la importancia radica entonces en conocerlas para poder detectarlas en determinado paciente y por tanto evitar los potenciales efectos adversos del empleo de estos fármacos. Otro punto importante a este respecto es que no todas las interacciones medicamentosas tienen efectos deletéreos, es decir que en algunas ocasiones se buscan dichas interacciones con el fin de obtener un beneficio.(1)

FACTORES DE RIESGO

La frecuencia con la cual se presentan interacciones medicamentosas en pacientes depende de factores de riesgo bien determinados. Uno de los cuales se ha determinado con mayor exactitud es la edad. Con el aumento en las expectativas de vida de las personas, se ha observado un aumento en la aparición de múltiples condiciones patológicas en los pacientes, lo cual lleva de la mano a la aparición de polifarmacia. Esta por definición se refiere al empleo de 5 ó más medicamentos en un mismo paciente, lo cual obviamente, aumenta el riesgo de aparición de interacciones medicamentosas. Por otro lado, la edad lleva consigo también una reducción del metabolismo, lo cual implica también el metabolismo de las drogas. Los sistemas que primordialmente se ven afectados en los pacientes

de mayor edad son el sistema renal y el sistema hepático, ambos encargándose de la mayor parte del metabolismo de drogas.(1,3,4,5)

Otro de los factores de riesgo que se han establecido de manera definitiva es obviamente el empleo de múltiples fármacos, es decir, la polifarmacia. En estudios realizados se ha establecido que cuando el número de fármacos empleados en un mismo paciente es de 8 ó más, la probabilidad de presentar interacciones medicamentosas se aproxima al 100%. El tipo de pacientes en los cuales es necesario muy frecuentemente el empleo de múltiples drogas es en los pacientes graves o en los pacientes ancianos, ambos porque en términos generales presentan o bien más condiciones patológicas o por el índice de severidad de la enfermedad, condiciones de las cuales hablaremos más a fondo posteriormente.(2)

Aunque el proceso de envejecimiento es un proceso completamente fisiológico, se acompaña de alteraciones a varios niveles, lo cual lo coloca en un riesgo alto de presentar interacciones medicamentosas. Los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de desarrollar interacciones medicamentosas por varios motivos, uno de ellos y quizás uno de los más importantes es que el paciente anciano tiene una tasa de metabolismo menor que el adulto joven. Como se mencionó anteriormente, de los órganos que presentan una reducción más importante en su funcionamiento es el hígado, órgano el cual se encuentra muy involucrado en el metabolismo de las drogas. Otro sistema que presenta también declinación en su funcionamiento posterior a los 30 años es el sistema renal, el cual se encuentra involucrado más importantemente en la excreción de medicamentos, entre otras sustancias. Otro factor de riesgo que interviene en este punto, es que el paciente anciano presenta generalmente múltiples condiciones patológicas, lo cual hace necesario en algunas ocasiones el empleo de múltiples medicamentos, lo cual es factor de riesgo para el desarrollo de interacciones medicamentosas. El estado nutricional de los pacientes juega un papel importante, esto como consecuencia de la disminución de proteínas plasmáticas. Aunque no es condición del paciente geriátrico se observa con alta frecuencia en estos.(2,6)

Por otro lado, los pacientes ingresados a los servicios de Cuidados Intensivos corresponden a otro grupo de pacientes que presentan riesgo elevado de desarrollar interacciones medicamentosas, esto se explica porque son pacientes que presentan un índice de severidad de la enfermedad muy alto. Esto hace necesario a veces el empleo de múltiples medicamentos y que presentan alteraciones en el funcionamiento de varios órganos al mismo tiempo. Por otro lado, en algunas ocasiones son incapaces de expresarse, lo cual impide entonces que puedan referir síntomas anormales que puedan ser debidos al empleo de medicamentos o a sus interacciones.(1)

Todos los factores enumerados anteriormente dependen de las condiciones del paciente, sin embargo existen factores que dependen de las personas encargadas de impartir la terapéutica a estos. Estudios recientes canadienses

revelan que factores como el número de médicos a cargo de determinado paciente o incluso el sexo de los mismos influyen de manera directa con la posibilidad del desarrollo de interacciones medicamentosas. Esto es debido a que mientras más personas intervengan en el cuidado de determinado paciente, más es la posibilidad de la utilización de múltiples medicamentos, y por lo cual el riesgo al desarrollo de interacciones medicamentosas aumenta. Con respecto al sexo, se ha determinado que los médicos del sexo femenino, o bien si las personas involucradas directamente en el cuidado de determinado paciente son del sexo femenino, el riesgo aumenta. La causa parecería corresponder a que aparentemente son más propensas a prescribir un mayor número de medicamentos, aunque faltarían estudios para confirmarlo. Otro factor de riesgo que depende de los médicos o bien de las personas cuidadoras de los pacientes, esto sobre todo a nivel geriátrico, es que el empleo de múltiples medicamentos en forma innecesaria a los pacientes los coloca en riesgo alto, esto puede ser debido a que se tratan síntomas y no la enfermedad primaria, lo cual hace necesario entonces el empleo de múltiples medicamentos. Otra condición que favorece la presencia de interacciones medicamentosas sobre todo en pacientes que dependen de su cuidado de terceras personas, es que a veces el empleo de medicamentos no es el adecuado según las prescripciones médicas.(2,6)

MECANISMOS DE INTERACCION

Las interacciones medicamentosas se pueden presentar por varios mecanismos, y debido a que cada vez se describen mayor número de interacciones, el aprendizaje de las mismas es algo complicado. Los mecanismos más frecuentemente implicados en el desarrollo de interacciones medicamentosas son los referidos a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada fármaco.(1,7)

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

Las interacciones medicamentosas que surgen por este mecanismo pueden resultar de alteraciones en su absorción, en su distribución, metabolismo o excreción.(1)

Absorción: Denota la rapidez con la que el fármaco sale de su sitio de administración y el grado con el cual lo hace. Sin embargo, un término que es igual de importante es el de **Biodisponibilidad**, término que se refiere al grado con que un fármaco llega a su sitio de acción, esto es en su forma activa.(8)

Los mecanismos de interacciones medicamentosas con respecto a la absorción se deben a múltiples causas, y se puede afectar tanto la velocidad de absorción de la droga como el grado del mismo. De estos factores, la velocidad de absorción raras veces tiene efectos adversos, no así como el grado de absorción, el cual la mayor parte de las veces juega un papel importante en el desarrollo de

interacciones medicamentosas, esto secundariamente a que se pueden causar considerables reducciones en el estado estable de las drogas.(1,9)

La absorción de las drogas tiene múltiples determinantes, entre las cuales se incluyen las propiedades físico-químicas de la droga, el sitio de absorción, del cual se incluyen el mismo, la extensión del mismo, el pH, el tiempo de contacto de la droga con la superficie de absorción, la función de la mucosa y el flujo sanguíneo en el área de contacto. El sitio de administración de las drogas la mayor parte de las veces es la oral, por lo tanto es donde más se pueden presentar interacciones medicamentosas a este nivel.(1,6,8)

Distribución: Se refiere al paso que sigue a la absorción de medicamento, en el cual el fármaco llega a todos los tejidos corporales. Esto depende del flujo sanguíneo de cada órgano y la velocidad en que difunde el fármaco a través de las membranas corporales y sobre todo la unión a proteínas de las drogas. De las interacciones que se deben al volumen de distribución el factor más importante es la unión a proteínas, ya sea por una disminución en su número o bien por el desplazamiento de una droga por la afinidad de una segunda droga a las proteínas..(1,8,9)

Metabolismo: Se refiere a las modificaciones que el organismo le debe realizar a la droga para facilitar su excreción. En la mayor parte de las veces se culmina con la formación de sustancias inactivas, aunque en otras ocasiones se tienen como productos finales metabolitos activos, esto siendo particularmente cierto con la administración de prodrogas. Por lo común el metabolismo de los fármacos es tarea de las enzimas, y uno de los órganos que más actividad enzimática posee es el hígado, aunque también podemos encontrar sistemas enzimáticos en riñones, piel y pulmones, entre otros. Las interacciones medicamentosas que se presentan por alteraciones en la biotransformación son las más importantes y las más estudiadas.(8)

La familia de enzimas que forman el complejo Citocromo P-450 constituyen el principal sistema catalizador de reacciones de biotransformación de medicamentos. Esta familia se conoce desde hace muchos años, sin embargo, cada día se encuentran más componentes de esta familia. En los seres humanos se han identificado al menos 30 familias del gen Citocromo P-450, y a su vez estas familias se subdividen en familias. Las familias 1, 2 y 3 del Citocromo P-450 se encargan de catalizar la mayor parte de las reacciones que intervienen con la biotransformación de medicamentos, las otras familias se encargan del metabolismo de sustancias endógenas como esteroides y ácidos grasos. La subfamilia que ahora se sabe tiene un papel muy importante en el metabolismo de fármacos es la CYP3A4, la cual se encuentra ampliamente distribuida en el intestino, y que se sabe juega un papel importante en la poca biodisponibilidad de algunos fármacos. Esto explica que el efecto de primer paso de los fármacos no solamente depende del hígado, sino que también se da en el intestino..(8,10,11,12)

La administración simultánea de dos fármacos como se ha venido mencionando, puede ocasionar cambios en las propiedades farmacocinéticas de uno de ellos, y esto se puede dar en la absorción, la distribución, la excreción, pero las reacciones más intensas se dan en el metabolismo de las mismas.(1)

Existen factores que intervienen directamente en este sentido. Entre estos factores se pueden citar obviamente la administración de dos o más drogas, la exposición a sustancias ambientales, alimentos, enfermedades, estado general, edad y sexo..(8)

- **Inhibición:** Esta ocurre más frecuentemente como resultado de inhibición competitiva del sitio de unión enzimático. Esto depende de varios factores como la afinidad de una droga por el receptor, la concentración de la sustancia inhibitoria y la vida media de la misma. El inicio y el fin de la interacción medicamentosa depende también del tiempo en que una droga alcance un nuevo estado estable. Otro factor determinante con respecto a este punto es el tiempo en que el hígado tarde en eliminar a la sustancia inhibitoria. Otro tipo de inhibición se da por inhibidores suicidas, los cuales se encargan de la destrucción del receptor o bien por el agotamiento de cofactores necesarios para el funcionamiento del sistema enzimático.(8,10)
- **Inducción:** La inducción enzimática se da cuando se encuentra incrementado el flujo sanguíneo glandular o bien cuando se encuentra incrementada la producción del sistema enzimático.. Otro factor que también tiene importantes repercusiones en este punto es el tiempo que demorará en degradarse los sistemas enzimáticos inducidos..(8,10)

Otro factor que influye en el metabolismo de drogas es la presencia de polimorfismos genéticos, que a fin de cuentas es el factor que mejor explica las diferencias que se observan en la biotransformación de medicamentos. Estos polimorfismos dependen de la raza y se ven afectadas algunas subfamilias, no en sí todo el grupo del Citocromo P-450.(3)

Excreción: Se refiere a la vía por la cual los fármacos son eliminados del organismo, y puede ser en forma de metabolitos o en forma inalterada. Los órganos que se encargan de eliminar los fármacos son los riñones, pulmones y los intestinos, siendo mucho más importante la vía renal para esta función. La mayoría de las drogas se eliminan entonces por vía renal, ya sea por filtración glomerular o bien por secreción tubular. Las interacciones medicamentosas se pueden dar entonces por fármacos que interfieran con dichas funciones, o bien que modifiquen las propiedades de la orina o de los fármacos que se eliminarán.(1)

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Este tipo de interacciones medicamentosas envuelven principalmente a los cambios biológicos que la droga le ocasiona al organismo, y al igual que las interacciones de origen farmacocinéticas, pueden tener efectos benéficos o letales en los pacientes. En términos generales son más difíciles de predecir que las debidas a la farmacocinética y los mecanismos por los cuales se pueden presentar se deben a 4 factores principales: a) interacciones con receptores (farmacológicos), b) interacciones con los mecanismos celulares (fisiológicos), c) interacciones con el medio ambiente en el cual un medicamento debe de funcionar y, d) neutralización química de algunas drogas. Este tipo de interacciones son particularmente frecuentes en los pacientes ancianos, debido a sus reservas homeostáticas están más alteradas que en el paciente joven.(2,9)

INTERACCIONES REALES VS INTERACCIONES POTENCIALES

Una interacción medicamentosa potencial es aquella que se puede predecir debido al conocimiento de las propiedades farmacológicas de determinado medicamento, una interacción real es aquella que se presenta en la clínica y que en ocasiones es lo suficientemente importante como para discontinuar el uso de determinado medicamento. De hecho, en estudios realizados se ha observado una incidencia baja de las interacciones medicamentosas reales sobre las potenciales predecidas, y en esto parecen haber factores determinantes los cuales fueron comentados en el apartado de factores de riesgo de esta revisión. Además, cada día se predicen nuevas interacciones potenciales debido a la intensa búsqueda de medicamentos para combatir enfermedades, lo cual dificulta aún más el aprendizaje y el entendimiento de este tema.(2,3,13)

El propósito de este trabajo de investigación es determinar los factores de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales, y por lo tanto saber reconocer a los pacientes en riesgo y así tratar de evitarlas en lo posible.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó un estudio clínico, prospectivo y observacional en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del I.S.S.T.E. de la Ciudad de México, D.F. con un periodo de seguimiento del 1° de Diciembre de 1998 al 30 de Abril de 1999.

Se incluyó a todos los pacientes ingresados al área de Hospitalización del servicio de Medicina Interna con edad de 16 años ó más, no hubieron criterios de exclusión y se eliminaron a todos los pacientes que no hayan cumplido como mínimo tres días de estancia intrahospitalaria.

Se revisó el expediente clínico de los pacientes y se analizaron la edad, el índice de severidad de la enfermedad basado en la clasificación de APACHE II, los servicios involucrados en el tratamiento, el número de diagnósticos, los días de estancia intrahospitalaria y los medicamentos prescritos a los pacientes. Se obtuvieron estos datos al ingreso y en los días 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y al egreso de los pacientes.

Se realizó el análisis estadístico con medidas de tendencia central y dispersión así como análisis de regresión lineal múltiple para determinar la correlación entre los factores de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales con significancia estadística de $p < 0.05$.

RESULTADOS

POLIFARMACIA: Utilización de más de 5 fármacos a la vez ó incluir dos medicamentos ó más con el mismo efecto en un esquema de 3 fármacos.

Se estudiaron un total de 750 pacientes en el periodo de tiempo referido de los cuales 376 fueron mujeres (50.13%) y 374 fueron varones (49.86%). Se presentaron 118 defunciones (15.73%), de estas 63 fueron mujeres y 55 fueron hombres. Se realizaron 32 transferencias a otros servicios y/o unidades y 600 pacientes fueron egresados vivos, 298 mujeres y 302 varones. La moda del tiempo de estancia intrahospitalaria fue de 4 días con un promedio de estancia de 10.48 días.(Gráfica 1)

Con respecto a los diagnósticos, el grupo de enfermedades endocrinológicas y metabólicas fue el más frecuente con 1757 casos, seguido de patología cardiovascular con 1164 casos y las enfermedades infecciosas ocuparon el tercer lugar en frecuencia con 787 casos. Individualmente las alteraciones del metabolismo hídrico y ácido-base fueron las más frecuentes con un total de 805 casos, seguidas de Hipertensión Arterial con un total de 408 casos y Diabetes Mellitus con un total de 326 casos.(Gráficas 2 y 3)

El grupo de medicamentos más frecuentemente indicados correspondió al grupo de los Antihipertensivos con un total de 1482 prescripciones, de los cuales 480 correspondieron al subgrupo de los IECAS, 383 fueron Diuréticos y 270 fueron Calcioantagonistas; el grupo de los Antibióticos fue el segundo grupo más frecuentemente indicado con un total de 1334 prescripciones, correspondiendo a las Cefalosporinas el primer lugar como subgrupo con un total de 451 indicaciones, antibióticos misceláneos con un total de 304 y las Quinolonas con un total de 159 prescripciones. El tercer grupo de medicamentos más empleado fue el de los Protectores de Mucosa Gástrica con un total de 967 prescripciones, correspondiendo a los Inhibidores H₂ el subgrupo más frecuentemente prescrito con un total de 486 prescripciones, seguido por Inhibidores de Bomba de Protones y por los locales con un total de 464 y 17 prescripciones respectivamente. Con respecto a los agentes individuales, el más frecuentemente indicado fue la Ranitidina en 486 ocasiones, seguida por el Omeprazol, el Captopril y la Ceftriaxona con un total de 464, 406 y 323 prescripciones respectivamente.(Gráficas 4 y 5)

El promedio de medicamentos prescritos por paciente antes a su ingreso fué de 1.5 medicamentos, durante su estancia intrahospitalaria fué de 6.6 medicamentos por paciente, y al egreso fue de 4.7 medicamentos con unas modas de 1, 7 y 4 respectivamente. Antes al ingreso un total de 52 pacientes ingerían 5 ó más medicamentos para un porcentaje de 6.9%, durante la estancia en el servicio el promedio de pacientes con 5 ó más medicamentos fue de 77.31% y al egreso fue del 52%.(Gráfica 6)

Los factores de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales observadas fueron, el índice de severidad de la enfermedad (APACHE II) ($r = 0.70$, $p < 0.05$) durante toda la estancia hospitalaria, el número de diagnósticos presentó una correlación variable de acuerdo a los días de estancia hospitalaria (r de 0.57 a 0.76), el número de servicios interconsultantes correlacionó en forma más importante a mayor tiempo de estancia hospitalaria, y la edad presentó una correlación variable. Al egreso se observó buena correlación en los rubros de número de diagnósticos, índice de severidad de la enfermedad y edad; antes del ingreso sólo hubo buena correlación con el número de diagnósticos.(Gráfica 7)

Antes al ingreso el promedio de interacciones medicamentosas potenciales por paciente fue de 0.33 con una moda de 1; durante la estancia intrahospitalaria el promedio de la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales por paciente fue de 1.66, aunque observando los promedios en cada fecha de corte observamos un incremento progresivo del promedio de estas en base al tiempo de estancia hospitalaria, es decir, que a mayor tiempo de estancia hospitalaria, el promedio de prescripción de interacciones medicamentosas aumentó. La moda fue siempre constante en 1. Fueron egresados con un promedio de 1.12 interacciones medicamentosas potenciales con una moda de 1. En todos los casos la determinación de p fue menor a 0.05 con valor de r en 0.71.

Los grupos de medicamentos que más frecuentemente se asociaron para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales fueron las Cefalosporinas con los Antiagregantes Plaquetarios y Anticoagulantes Orales, seguidos por las Cefalosporinas con los Aminoglucósidos y en tercer lugar los Calcio Antagonistas con el Calcio, con un total de 233, 123 y 111 prescripciones respectivamente. Con respecto a los agentes individuales la asociación de Ceftriaxona con Heparina fue la más frecuente con un total de 156 prescripciones, seguidos por la asociación de Captopril con Furosemide, Captopril con Potasio, Captopril con Isosorbide y Ciprofloxacino con Omeprazol con un total de 146, 112, 105 y 71 prescripciones respectivamente. Interacciones como Eritromicina con Teofilina y Eritromicina con Carbamazepina, así como Digoxina con Calcio Antagonistas del tipo No Dehidropiridinas se presentaron con cierta frecuencia (24, 2 y 8 ocasiones respectivamente) las cuales tienen interacción clínicamente significativas.(Gráficas 8 y 9)

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio revelan que el principal factor de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas en nuestro hospital es el índice de severidad de la enfermedad medido en base a la clasificación de APACHE II esto junto con el tiempo de estancia hospitalaria. El tercer factor de riesgo en importancia para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales es el número de servicios involucrados en el tratamiento de los pacientes. Factores como el número de diagnósticos y la edad de los pacientes obtuvieron valores de p con significancia estadística en algunos momentos en la evolución de los pacientes, pero a diferencia de los tres factores mencionados anteriormente, estos no fueron constantes. De lo anterior observamos que a mayor severidad de la enfermedad, mayor tiempo de estancia hospitalaria y a mayor número de médicos involucrados en el tratamiento de los pacientes, el riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales aumenta en forma directamente proporcional. El número de diagnósticos y la edad de los pacientes también influyen en esto aunque de manera menos consistente.

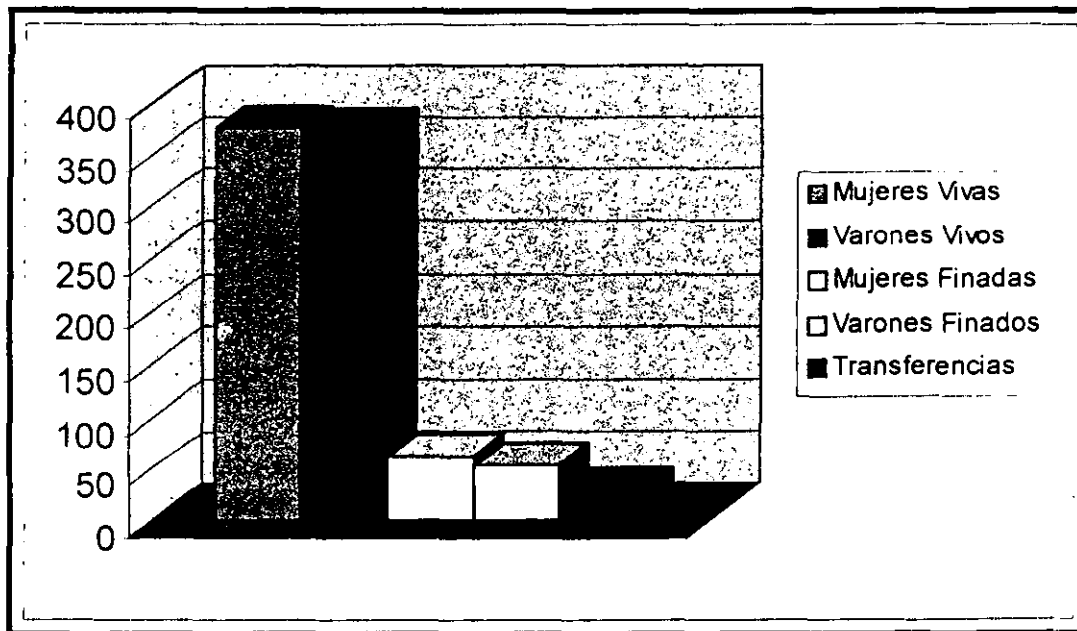
Existe una clara tendencia a la prescripción de fármacos Protectores de la Mucosa Gástrica, siendo que la enfermedad Acido Péptica ocupa el lugar número 9 en la frecuencia de patología individual por lo cual no se justifica su empleo. Tampoco observamos relación proporcional entre la frecuencia de presentación de Diabetes Mellitus y el uso de fármacos Hipoglucemiantes. Esto no se presenta con respecto a la frecuencia de aparición de Hipertensión Arterial y el uso de Antihipertensivos, en la cual sí hay relación entre su frecuencia de aparición y el uso de fármacos Antihipertensivos.

Aunque no se contraindica en la mayoría de los casos la utilización de 2 ó más fármacos con interacción medicamentosa potencial conocida, llama la atención la aparición de algunas de ellas que no se deben utilizar por sus posibles efectos adversos tan importantes que no justifican el riesgo de su uso conjunto. Como ejemplo citamos la indicación conjunta de Eritromicina con Teofilina y con Carbamazepina. La primera de ellas pudiendo ocasionar paro respiratorio y la segunda contraindicada formalmente por potencial incrementado para el desarrollo de nistagmus, ataxia y crisis convulsivas. Otra asociación claramente peligrosa es la indicación conjunta de Digoxina con Antagonistas Centrales de los Canales del Calcio, que puede ocasionar Bloqueo AV completo.

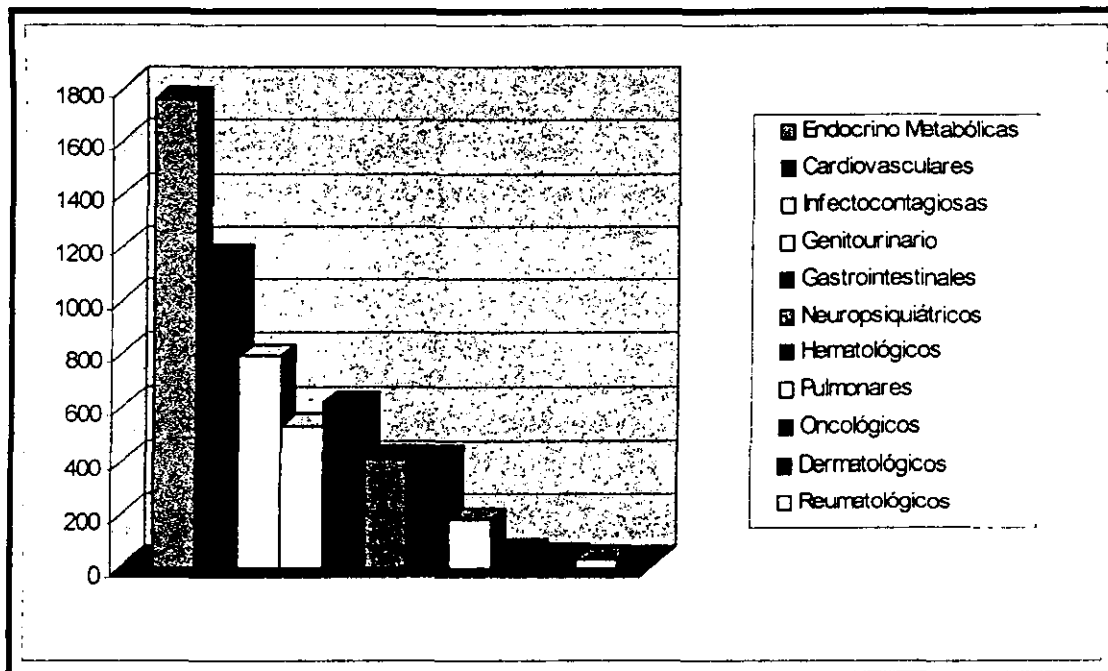
Por otro lado, observamos que antes del ingreso de los pacientes la presencia de Polifarmacia tenía un porcentaje bajo (6.9%), el cual se incrementaba significativamente durante el internamiento para alcanzar un porcentaje del 77.31%, para disminuir al egreso hasta un 52%. Esto último es importante debido a que aunque el porcentaje de Polifarmacia disminuía al egreso, el valor continúa siendo elevado. Este fenómeno se debe al mayor número de servicios interconsultantes al egreso.

CONCLUSIONES

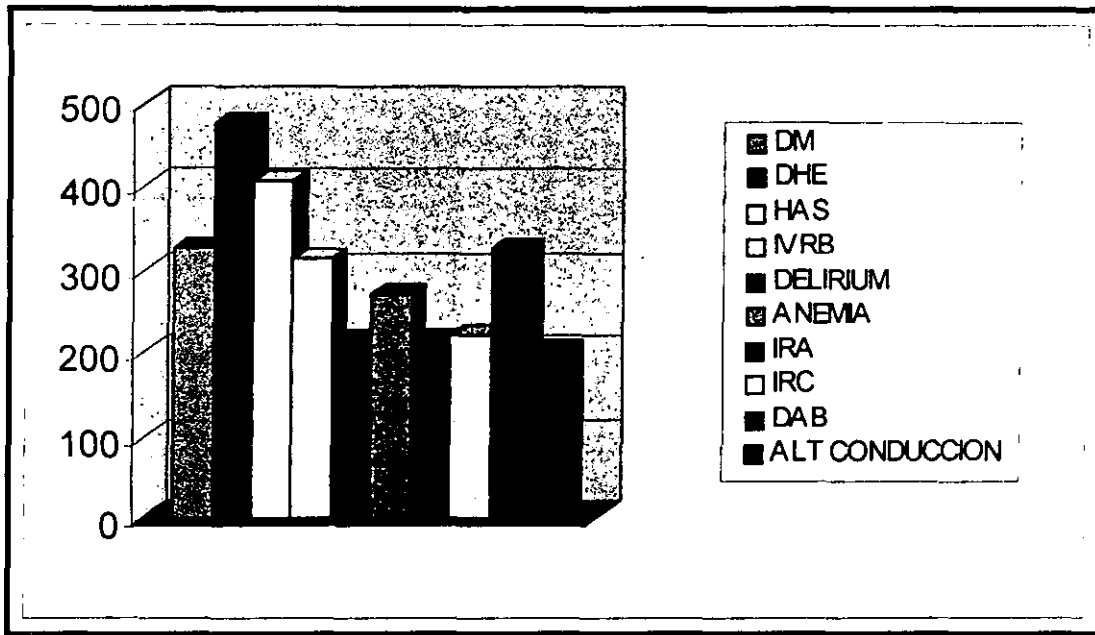
1. El índice de severidad de la enfermedad, medido por la clasificación de APACHE II, el tiempo de estancia hospitalaria y el número de servicios interconsultantes son los principales factores de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales.
2. La edad del paciente y el número de diagnósticos aunque sí intervienen, juegan un papel de menor importancia como factor de riesgo para la prescripción de interacciones medicamentosas potenciales.
3. La aparición de Polifarmacia fue mayor durante el periodo de internamiento de los pacientes con 77.31%. Esta disminuyó al egreso (52%). Un porcentaje bajo de Polifarmacia predominó antes del internamiento de los pacientes (6.9%).
4. Se prescriben medicamentos con alta probabilidad de reacciones adversas clínicamente significativas, aunque en bajo índice como la prescripción de Eritromicina con Teofilina, Eritromicina con Carbamazepina y Digoxina con Antagonistas Centrales de los Canales del Calcio con un total de 24, 2 y 8 prescripciones respectivamente.
5. Los medicamentos más frecuentemente prescritos fueron la Ranitidina y el Omeprazol con un total de 486 y 464 indicaciones respectivamente.
6. El tiempo de estancia intrahospitalaria fue en promedio de 10.48 días.



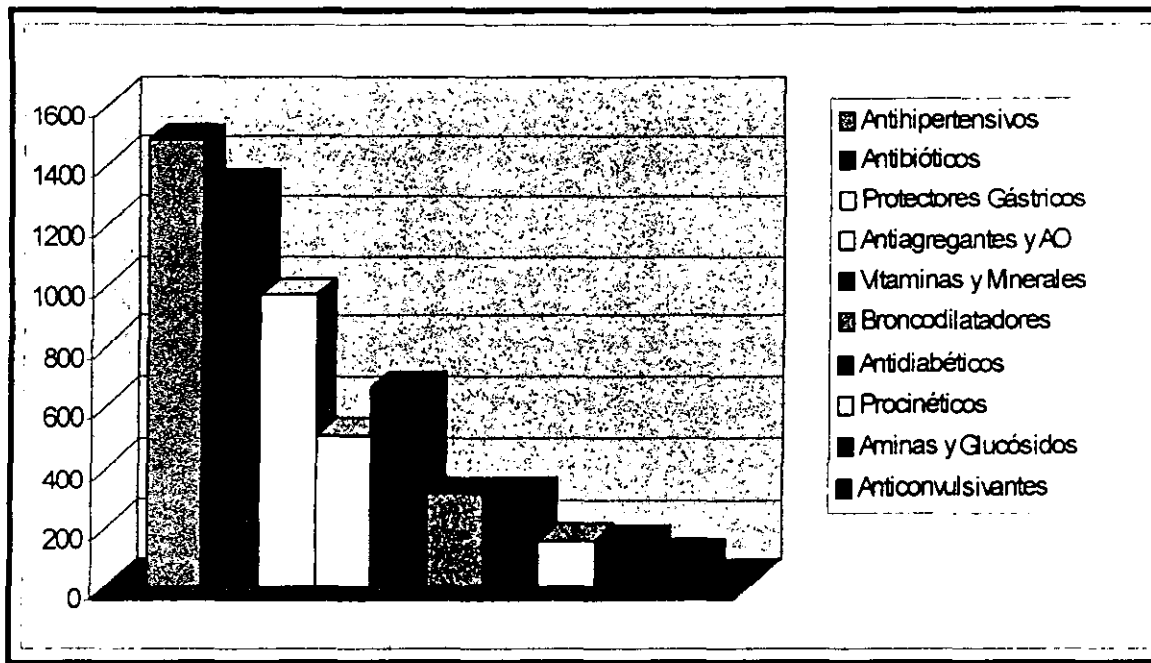
**GRAFICA 1.- CONDICIONES DE EGRESO DE LOS PACIENTES
INGRESADOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.T.E. DEL 1° DE
DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999**



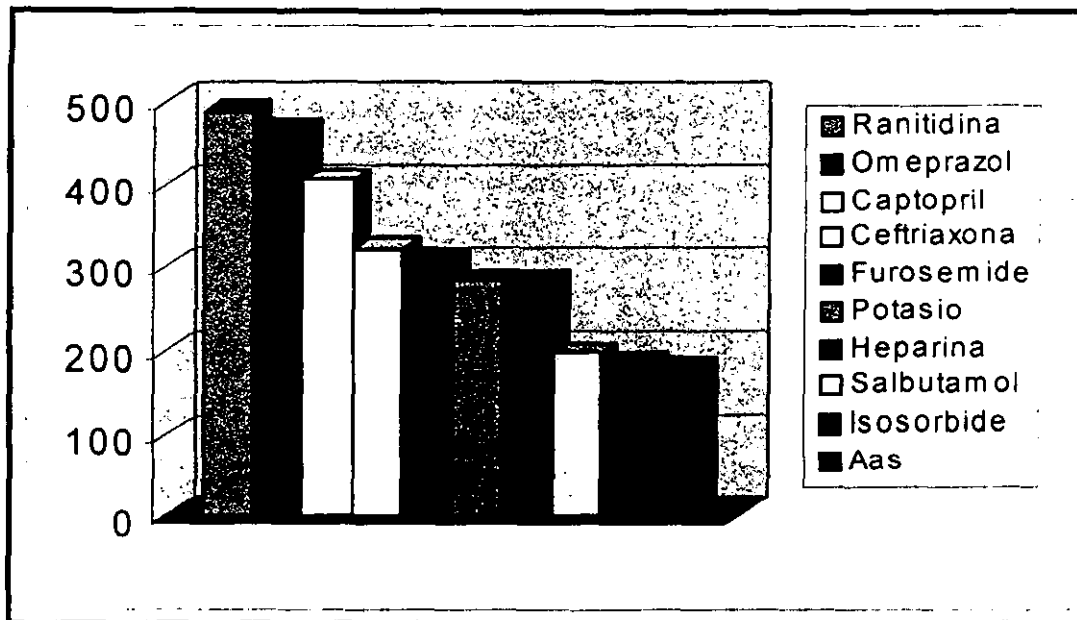
GRAFICA 2.- DIAGNOSTICOS MAS FRECUENTES POR GRUPOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.T.E. EN EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO DEL 1° DE DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999



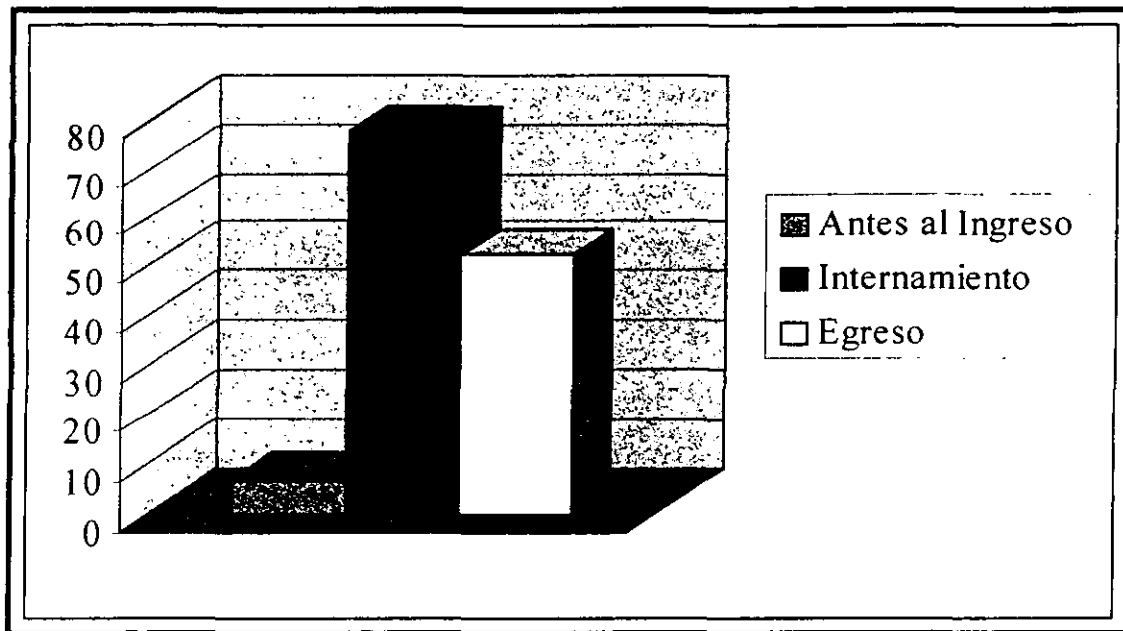
GRAFICA 3.- RELACION DE DIAGNOSTICOS INDIVIDUALES MAS FRECUENTES EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.T.E. EN EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO DEL 1° DE DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999



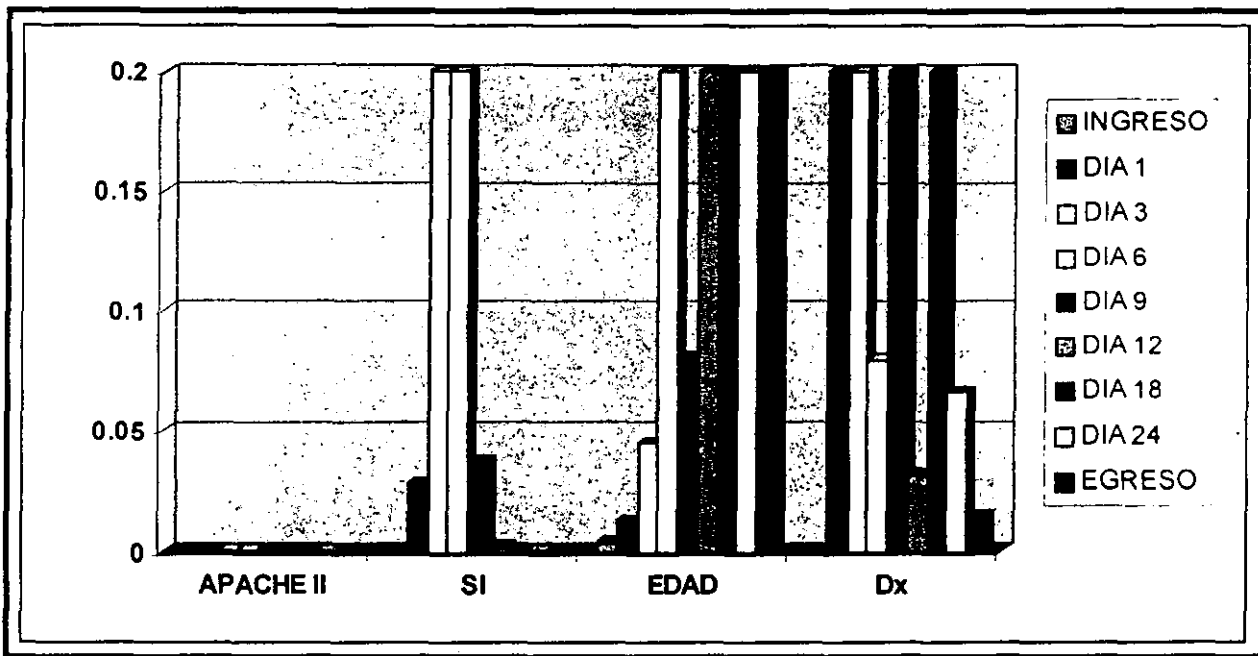
GRAFICA 4.- MEDICAMENTOS MAS UTILIZADOS POR GRUPO GENERICO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.T.E. EN EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO DEL 1° DE DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999



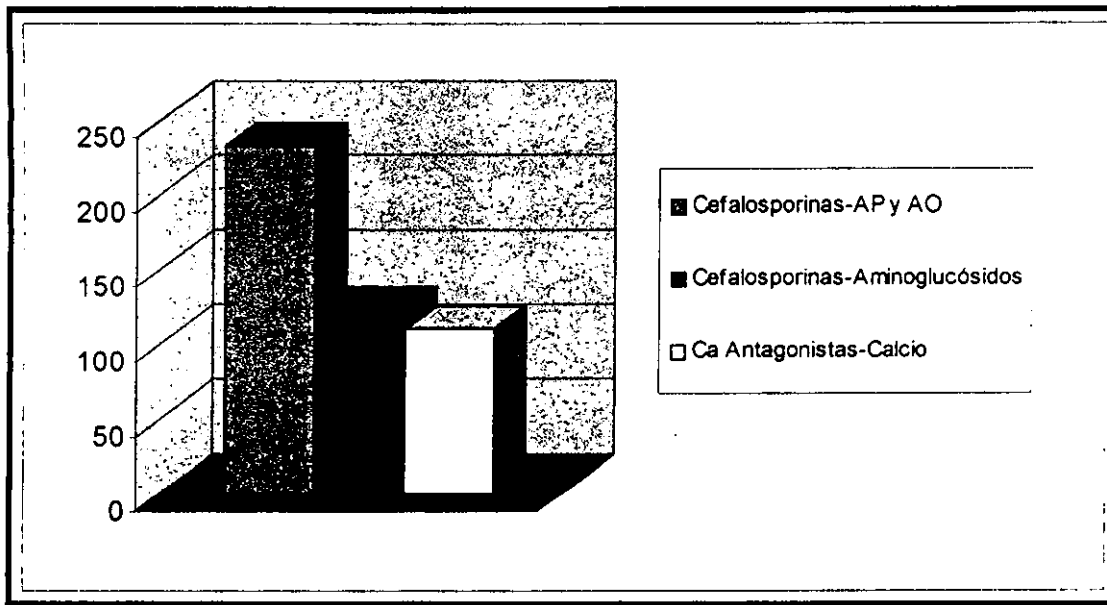
GRAFICA 5.- MEDICAMENTOS MAS UTILIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.T.E. EN EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO DEL 1° DE DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999



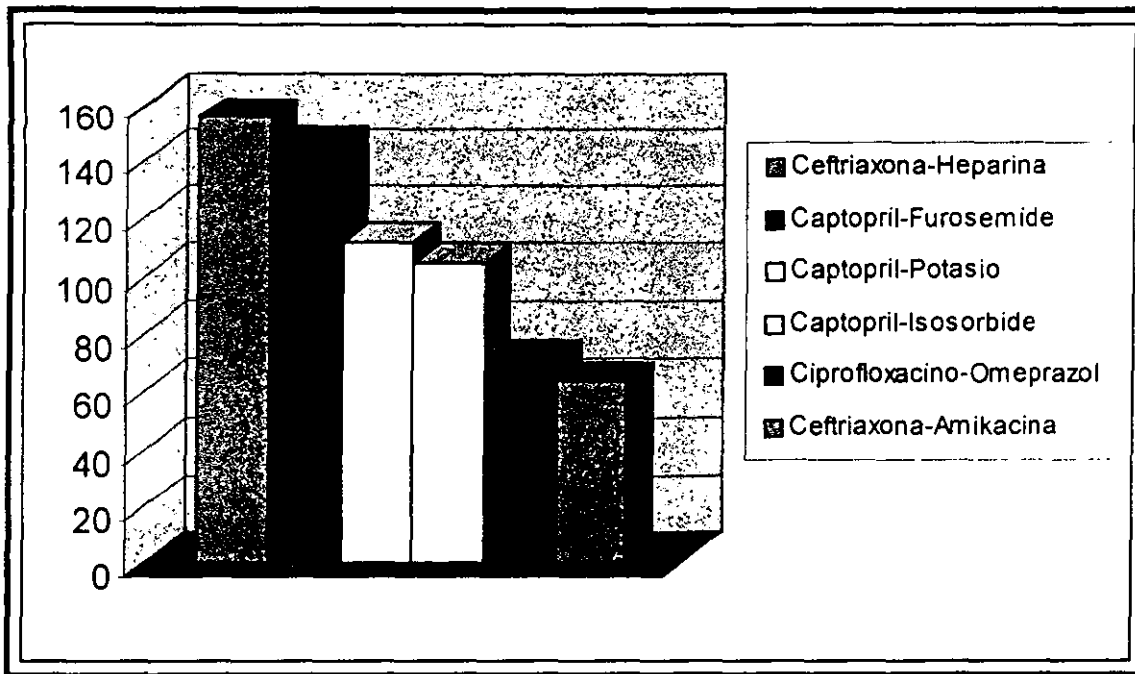
GRAFICA 6.- PREVALENCIA EN PORCENTAJE DE POLIFARMACIA EN EL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.S.T.E. DEL 1° DE DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999



GRAFICA 7.- VALORES DE "P" PARA CADA UNO DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESCRIPCION DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES



GRAFICA 8.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MAS FRECUENTES EN BASE AL GRUPO GENERICO PRESCRITAS EN EL PACIENTE INGRESADO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL 1° DE DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999



GRAFICA 9.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES PRESCRITAS CON MAYOR FRECUENCIA EN EL PACIENTE INGRESADO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL I.S.S.S.T.E. DEL 1° DE DICIEMBRE DE 1998 AL 30 DE ABRIL DE 1999

ABREVIATURAS

DM	Diabetes Mellitus
DHE	Desequilibrio Hidroelectrolítico
HAS	Hipertensión Arterial
IVRB	Infección de Vías Respiratorias Bajas
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
DAB	Desequilibrio Acido-Base
AO	Anticoagulantes Orales
Aas	Acido Acetilsalicílico
Si	Servicios Interconsultantes
Dx	Diagnósticos
AP	Antiagregantes Plaquetarios
ALT CONDUCCION	Alteraciones de la Conducción

BIBLIOGRAFIA

1. Zarowitz Bárbara. PharmD.
Drug-Drug Interactions in the I.C.U.
Critical Care (State of the Art).
Enero de 1995, Pags 91-110.
2. Seymour Ruth-Routledge Philip. MDs.
Important Drug-Drug Interactions in the Elderly.
Clinical Pharmacology (Drugs and Aging).
Junio de 1998, Pags 485-494.
3. Desmeules J. Dr.
Interacciones Medicamentosas y Citocromo P450.
Pharma-Flash.
Vol 24, No 3, 1997.
4. Doucet J.-Chassagne P.-Trivalle C.-Landrin I.-Pauty M.D.-Kadri N.-Ménard J.-Berco^u E.
Drug-Drug Interactions Related to Hospital Admissions in Older Adults: A Prospective Study of 1000 Patients.
Journal American Geriatric Soc, 44(8):944-8, 1996 Agosto.
5. Rosholm J.-Bjerrum L.-Hallas J.-Worm J.-Gram L.
Polypharmacy and the Risk of Drug-Drug Interactions Among Danish Elderly.
Danish Medical Bulletin, 45 (2):210-3 1998 Abril.
6. Kane Robert-Ouslander Joseph-Itamar Abrass MDS.
Geriatría Clínica.
Tercera Edición. Pags 3-17, 305-342.
McGraw-Hill Interamericana.
México D.F. 1997.
7. Steffens David-Krishnan Ranga MDs.
Metabolism, Bioavalability and Drug Interactions.
Clinics in Geriatric Medicine.
Febrero de 1998, Pags 17-31.
8. Goodman Gilman Alfred MD.
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Novena Edición. Pags 5-44.
McGraw-Hill Interamericana.
México D.F. 1996.

9. Rudy Anita-Brater Craig-Chernov Bart MDs.
The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient.
Tercera Edición. Págs 18-40.
William and Wilkins.
Baltimore, Maryland 1994.
10. Landrum Michalets Elizabeth PharmD.
Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interactions.
Reviews of Therapeutics (Pharmacology).
1998 Pags 84-112.
11. Crespi C.L.-Penman B.W.
Use of cDNA-Expressed Human Cytochrome P450 Enzymes to Study
Potencial Drug-Drug Interactions.
Ad. Pharmacology, 43:171-88, 1997.
12. Guengerich F.
Role of Cytochrome P450 Enzymes in Drug-Drug Interactions.
Adv Pharmacology, 43:7-35, 1997.
13. Sierra P.- Castillo J.- Gómez M.- Sorribes V.- Monterde J.- Castaño J.
Potencial and Real Drug-Drug Interactions in Critical Care Patients.
Revista Española de Anestesiología, 44(10):383-7 1997 Diciembre.
14. Preskorn S.H.
Reducing the Risk of Drug-Drug Interactions: A Goal of Rational Drug
Development.
Journal Clinical Psychiatry, 57 Suppl. 1:3-6, 1996.