



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**“Detección de Interacciones
farmacológicas de los antimicrobianos
prescritos y administrados en el servicio
de urgencias de un Hospital de
especialidades Médicas de la Ciudad de
México”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PRESENTA

KARINA DE LOS SANTOS MENDOZA

DIRECTORA DE TESIS
M en C. GARCÍA LARA MÓNICA

ASESORA DE TESIS
Q.F.B. GARCÍA CASAS MIREYA



México D.F. noviembre 2015



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.

Agradecimientos

Agradezco a mis padres por siempre darme un ejemplo de lucha y por su apoyo. Saúl, gracias, porque con tu actitud siempre me has dado todo tipo de lecciones útiles en más de una ocasión.

Dra. Moni le agradezco la confianza, el apoyo y la gran paciencia a lo largo de este tiempo, de igual manera, gracias Dr. Héctor por todos esos buenos consejos, pero principalmente por permitir la implementación de una nueva área de conocimiento que actual mente es poco conocida, y por acogernos en su servicio.

A la Maestra Mireya por adoptar este proyecto, por sus muy acertados comentarios y la motivación.

Gilberto siempre te estaré agradecida por esas palabras de aliento y tu compañía a lo largo de la carrera, pero más, por los momentos en los que sentía que ya no podía y tú estabas ahí para recordarme que “si se puede”.

Carlos, todos tus consejos y experiencias han sido de gran valía para mi práctica profesional, gracias.

También quiero agradecer a la Dra. Beatriz por sus comentarios y observaciones que han hecho que este trabajo se enriquezca.

Finalmente quiero agradecer a la maestra Esperanza y el maestro Valentín por sus comentarios, y a mis compañeros y amigos que me han acompañado en este recorrido.

A mis padres por todo su esfuerzo.

“La competencia de la Humanidad consigo misma que propulsa el desarrollo tecnológico en perjuicio nuestro, ofusca a los hombres en la apreciación de todo valor auténtico y les arrebató el tiempo que deberían dedicar a la genuina actividad humana de la reflexión”.

Konrad Lorenz.

Índice

Introducción.....	5
1. Marco Teórico	7
1.1 Interacciones Farmacológicas.	7
1.2 Uso de Antimicrobianos.....	10
1.3 Uso de Antimicrobianos en los servicios de Urgencias.....	12
1.3.1 Interacciones de antimicrobianos.....	14
1.3.1.1 Interacciones Benéficas	18
1.3.1.2 Interacciones perjudiciales	18
2. Planteamiento del problema.....	20
3. Objetivos	20
3.1 General	20
3.2 Específicos	21
4. Material y Método.....	21
4.1 Diseño.....	21
4.2 Población de Estudio	21
4.3 Criterios	21
4.4 Variables.....	22
4.5 Material	23
4.6 Método.....	23
5. Resultados	25
6. Discusión.....	38
7. Conclusiones.....	49
8. Sugerencias	50
9. Perspectivas.....	51
10. Referencias	52
11. Anexos	59
Anexo 1: Instrumento de recolección de datos: Perfil Farmacoterapéutico.	59

Introducción

Un principio general de la medicina es recogido en la expresión latina *Primum non nocere* (sobre todo, no causar daño)¹. Cuando una persona usa un medicamento puede darse como desenlace un resultado favorable o deletéreo. Aunque la mayoría de médicos y pacientes buscan alcanzar el efecto benéfico, es mucho más probable que se genere uno o más efectos nocivos². Por lo anterior, desde hace más de 40 años la Organización Mundial de la Salud ha enfatizado la importancia de investigar y educar sobre el tema³.

Es una experiencia frecuente el hecho de que los medicamentos que son prescritos a los pacientes hospitalizados pueden causar diversas interacciones que pueden modificar la respuesta de los fármacos y cambiar la eficacia de los tratamientos dando lugar a la aparición de complicaciones como reacciones adversas o toxicidad.

Los Antimicrobianos (ATM) son los medicamentos más pedidos al almacén por el servicio de urgencias del Hospital Dr. Belisario Domínguez (HEBD) (22.68% del total de medicamentos), hecho que resulta de particular interés, pues es algo muy frecuente que en los servicios de urgencias de América Latina el uso de ATM en la mayoría de las ocasiones no es adecuado y resulta ser uno de los principales factores responsables de la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes, que se ha convertido en una seria amenaza para la salud pública a nivel mundial, sobre todo porque hay muy pocas opciones terapéuticas disponibles y una limitada inversión en investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

Además, el uso inadecuado incrementa otro tipo de riesgos e inconvenientes como interacciones farmacológicas potenciales graves, que son prevenibles.

Por tal motivo, este trabajo pretende describir la frecuencia de las interacciones farmacológicas potenciales de antimicrobianos con otros medicamentos, así como los mecanismos de acción por los cuales se producen y la gravedad de los mismos, en el servicio de Urgencias del HEBD de julio 2014 a mayo 2015.

1. Marco Teórico

1.1 Interacciones Farmacológicas.

Las interacciones farmacológicas (IF) se encuentran entre las principales causas evitables de eventos adversos y estas se definen como las modificaciones medibles en magnitud o duración de la acción de un medicamento por la administración previa o conjunta de otra sustancia farmacológica, de origen natural, o sintética⁴⁻⁵. Esa interacción puede resultar en la disminución, anulación o aumento del efecto de uno de los fármacos⁶.

Las interacciones pueden ser clasificadas de acuerdo al mecanismo de acción, como farmacéutica (también llamada fisicoquímica), farmacocinéticas o interacciones farmacodinámicas. Se considera una interacción farmacéutica cuando dos o más fármacos tienen incompatibilidades de tipo fisicoquímico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Las interacciones farmacodinámicas se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergismo, antagonismo y potenciación, esta interacción puede ser realizada en los receptores farmacológicos (fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores); en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, y en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.

La interacción farmacocinética se debe a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y

eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado, en definitiva, lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector⁷⁻⁸.

Las interacciones farmacológicas también se pueden clasificar en función de su intensidad por el sistema *Stock* catalogándolas en su relevancia y otorgándole cuatro grados (mayor, moderada, menor y contraindicada), describiendo la posible consecuencia que provoca la interacción: mayor, cuando presenta amenaza a la vida y requiere la intervención médica inmediata; moderada, cuando empeora el cuadro clínico del paciente y existe necesidad de alterar la terapia de medicamentos; menor, cuando el paciente presenta alteración en el cuadro clínico que no exigen alteraciones en la terapia medicamentosa, y contraindicada, cuando la administración simultánea de los fármacos no es recomendada ya que pone en riesgo la vida del paciente o el riesgo sobrepasa los beneficios⁹.

Existen factores de riesgo relacionados al paciente, al medicamento y a la prescripción médica, para que ocurran interacciones farmacológicas. En lo que se refiere a los factores relacionados al paciente, algunas poblaciones son más vulnerables a las IF, tales como ancianos que tienen tres características principales: polipatología, polifarmacia y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento que alteran la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos¹⁰, pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en unidades de terapia intensiva e inmuno deprimidos.

Como principales factores de riesgo relacionados al medicamento se destacan la potencia como inductor e inhibidor enzimático y el margen terapéutico del fármaco,

o sea, la relación entre la dosis máxima tolerada, y la dosis terapéutica, equivalente al índice terapéutico¹⁰.

Los factores de riesgos asociados a la prescripción médica se refieren al número elevado de medicamentos prescritos asociado a la complejidad del cuadro clínico en los pacientes hospitalizados, lo que coloquialmente es llamado polifarmacia (uso de tres o más fármacos en forma simultánea)¹¹.

Las interacciones farmacológicas entre medicamentos constituyen uno de los problemas de mayor prevalencia relacionados con la medicación. Según diversos estudios, las interacciones potenciales están presentes en 51% de los pacientes al ingreso hospitalario, en 43% durante su estancia, en 71% de los pacientes atendidos en unidades de terapia intensiva y en 63% al momento del alta hospitalaria¹², sin embargo, es importante mencionar que son escasas cifras concretas de hospitales del país pero las existentes arrojan resultados similares a los provenientes de otros países como Israel y España.

Por otra parte las IF se encuentran entre las principales causas evitables de los eventos adversos por medicamentos, entre 20% y 30% de las interacciones propician eventos adversos y son clínicamente relevantes en 80% de los casos, especialmente entre personas de edad avanzada. Se consideran un problema de salud porque existen interacciones que provocan el fracaso terapéutico de los pacientes en los que no hay modificación clínica evidente inmediata tras presentarse las interacciones¹³.

Es de vital importancia que exista un sistema de vigilancia sobre las IF relevantes que pudiesen desarrollar Eventos Adversos (EA) potencialmente peligroso; asumir esta relación y determinar su incidencia permitirá implementar planes de manejo de riesgo que disminuyan la mortalidad y la morbilidad asociada a fármacos¹⁴, así como disminuir los costos extras que se generados por cada evento adverso relacionado a las IF. Es ahí donde radica la importancia del conocimiento médico sobre cuál de los fármacos que se prescriben presentan con mayor frecuencia interacciones farmacológicas, especialmente en los centros hospitalarios^{8, 13}.

La metodología para la detección de interacciones entre fármacos es diversa con resultados variables, lo que hace que la incidencia de las interacciones sea una cuestión polémica¹⁰.

De acuerdo a datos del HEBD en 2014, en el servicio de urgencias, la incidencia de interacciones farmacológicas potenciales es una por paciente¹⁵.

1.2 Uso de Antimicrobianos.

Entendemos por medicamentos antimicrobianos aquellos medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones, sean causadas por bacterias, hongos, parásitos o virus¹⁶.

El uso de antimicrobianos, al igual que otros fármacos, está determinado por una complejidad de factores, entre los que se encuentran, conocimientos y actitudes respecto a los medicamentos, organización de los sistemas de salud; así como factores socio-demográficos, culturales, económicos, políticos y regulatorios que conforman el contexto donde ocurre la demanda y oferta de medicamentos¹⁷.

Los médicos, cuando prescriben un antimicrobiano, deben tener en cuenta que estos deben ser eficaces y seguros, tomar en consideración la composición y características farmacológicas, espectro de acción, dosis y forma de administración, así como su vía y periodo de administración, interacción con otros fármacos, efectos adversos, contraindicaciones, potencial de inducción de resistencia, perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos, epidemiología de infecciones prevalentes en el hospital, disponibilidad y costo¹⁸.

En América latina ocho países, entre los que se encuentra México, el incremento fue casi 10 por ciento entre 1997-2007 y sigue a la alza. En 2007 los países con mayores consumos fueron Argentina con 16,64 DDD por 1000 habitantes, seguida de Venezuela (15,99), Perú (13,50), México (13,26) y Chile (12,53)¹⁹.

Los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y se consumen en México: representan un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3%) en farmacias privadas en el país, una proporción mayor cuando se compara con otros países desarrollados o en transición con mercados farmacéuticos grandes²⁰.

A pesar de que el uso de antimicrobianos ha sido foco de variada investigación en México, es poca la información publicada que resuma la situación actual en el país, o bien que describa la respuesta, desde los sistemas y políticas de salud, sin embargo se sabe que el uso irracional de los antibióticos es una problemática común en las instituciones de nuestro país y las consecuencias de esta situación

repercuten tanto en la salud de la comunidad como en los indicadores de gestión de dichas instituciones²¹.

La prescripción inadecuada de los ATM conlleva una serie de riesgos e inconvenientes, incluyendo toxicidad, creación de resistencia¹⁸ (el cual resulta ser uno de los principales factores responsables de la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes, que se ha convertido en una seria amenaza para la salud pública a nivel mundial, sobre todo porque hay muy pocas opciones terapéuticas disponibles y una limitada inversión en investigación y desarrollo de nuevos fármacos¹⁹), sobreinfección por hongos, la no curación de la enfermedad y un incremento innecesario del gasto farmacéutico. Además la disparidad de prescripción entre distintos facultativos frente a las mismas patologías, pone de manifiesto que la utilización de estos medicamentos no es de todo racional en el campo terapéutico, incluso en enfermedades muy comunes como infecciones de vías aéreas superiores.

Debido a la preocupación por fomentar el uso racional de los antimicrobianos se necesita evaluar y mejorar su uso como parte integrante de las características que ha de tener una asistencia clínica de calidad¹⁸.

1.3 Uso de Antimicrobianos en los servicios de Urgencias

El servicio de urgencias es uno de los servicios más productivos en el hospital con demanda diversa y de complejidad variable. El perfil de demanda en cada uno de los niveles de atención difiere en magnitud del tipo de patologías y grupos de edad que acuden¹⁸.

El uso de los tratamientos antimicrobianos en los servicios de urgencias tiene características comunes en América Latina, pero las prácticas inadecuadas son extensas y frecuentes. Incluso en países industrializados la tendencia es hacia el incremento de su uso, es decir, que los esquemas de antibióticos son sobre utilizados, pues su uso profiláctico es con frecuencia inapropiado, indiscriminado, inoportuno y prolongado¹⁸.

En el servicio de urgencias del Hospital de Especialidades Médicas Dr. Belisario Domínguez el pedido de medicamentos al almacén se basó en 141 medicamentos diferentes. En promedio se piden al almacén 237 cajas de medicamentos al día. Del total de medicamentos solicitados y abastecidos (7100 medicamentos pedidos en un mes), el grupo más pedido fueron los ATM que representaron 22.68%.

En el HEBD existen 10 servicios de atención médica (urgencias, medicina interna, unidad de cuidados intensivos neonatales y adultos, hemodinamia, hemodiálisis, cirugía general, ginecoobstetricia, tóco cirugía y quirófanos) para los cuales en promedio mensual se solicitaron 1450 piezas de ciprofloxacino parenteral (ATM más solicitado por urgencias) al almacén, y urgencias (que mensualmente tiene un ingreso promedio de 665 pacientes mayores de 16 años) dispuso de 35.3% de ese pedido, es decir al mes pidió 513 piezas (aproximadamente 17 piezas diarias), mientras que ciprofloxacino vía oral sólo se pide una caja por mes. El segundo ATM parenteral más pedido por urgencias fue la ceftriaxona, con un total de 324 piezas al mes de 2500 piezas totales (13%) que pide el HEBD y el tercer ATM parenteral más pedido por urgencias al mes es clindamicina con 234 piezas de las 1300 (18%) que se piden para abastecer al hospital²².

1.3.1 Interacciones de antimicrobianos.

Las interacciones con los ATM pueden estar relacionadas con a) la inactivación por contacto directo, b) la disminución de la absorción gastrointestinal, c) la alteración de la flora intestinal, d) los efectos sobre los sistemas enzimáticos y otras interacciones farmacocinéticas y e) el aumento de la toxicidad. Las interacciones entre antimicrobianos con otros medicamentos se consideran de importante relevancia y en algunas interacciones puede estar involucrado más de un efecto¹².

a) Inactivación por contacto directo

Se ha descrito in-vitro la interacción química entre el grupo amina de los aminoglucósidos y el anillo β -lactámico de las penicilinas y las cefalosporinas, con la que se forman amidas biológicamente inactivas. Esta interacción también se ha observado in vivo en pacientes con insuficiencia renal grave¹².

b) Disminución de la absorción gastrointestinal.

Los medicamentos como la colestiramina pueden reducir y retrasar la absorción de las penicilinas. Las tetraciclinas pueden formar quelatos insolubles con fármacos y otras sustancias que contengan iones polivalentes (Al, Ca, Mg), y disminuir así su absorción gastrointestinal. El subsalicilato de bismuto reduce también la biodisponibilidad de la doxiciclina, y pasa lo mismo con las sales de hierro. La absorción de las fluoroquinolonas también está afectada por los compuestos de iones polivalentes (Al, Mg, Ca, Fe y Zn) y por el sucralfato.

Además, la interacción de las fluoroquinolonas con iones bivalentes se ha relacionado con la aparición de resistencias¹².

c) Alteración de la flora intestinal

Algunos antibióticos (β -lactámicos, tetraciclinas y rifampicina) pueden alterar la flora intestinal y reducir la circulación enterohepática de algunos medicamentos como los anticonceptivos orales que contienen estrógenos, y disminuir así su efectividad. La interacción con la rifampicina está perfectamente demostrada y parece que también está relacionada con la inducción enzimática¹².

Los macrólidos (principalmente la claritromicina) pueden aumentar la biodisponibilidad de la digoxina, dado que ésta se biotransforma en metabolitos menos activos por la flora colónica. Esta interacción, que se presenta en un 10% de la población, puede ser la causa de una intoxicación digitalica¹².

d) Efectos sobre los sistemas enzimáticos y otras interacciones farmacocinéticas.

El probenecid compite con las penicilinas y los carbapenems en su secreción tubular y, por tanto, aumenta la concentración plasmática de estos antibióticos. No obstante, el beneficio clínico de esta interacción, sólo se utiliza con las penicilinas¹².

Los carbapenems reducen sustancialmente la concentración de valproato y disminuyen los efectos antiepilépticos por un mecanismo farmacocinético multifactorial, en el que también podría estar involucrada la alteración de la flora intestinal¹².

Algunos antimicrobianos como el imipenem y los macrólidos inhiben el metabolismo de la ciclosporina y, al aumentar la concentración del inmunosupresor, pueden causar neurotoxicidad. Otros reducen la concentración plasmática de ciclosporina, como por ejemplo la clindamicina¹².

Los macrólidos y los azoles inhiben el CYP3A4, el sistema enzimático responsable del metabolismo de la mayor parte de medicamentos. Por consiguiente, algunos sustratos de este citocromo, como por ejemplo la quinidina, alfentanilo, fentanilo, benzodiazepinas, buspirona, metadona, tramadol, estatinas, cisaprida, ergotamina, antagonistas del calcio, eplerenona, citostáticos, docetaxel, imatinib, itraconazol, ketoconazol, sildenafil, etc., pueden aumentar su concentración plasmática y provocar toxicidad¹².

Las fluoroquinolonas inhiben el CYP1A2 y, por tanto, pueden aumentar la concentración de teofilina y de anticoagulantes^{12, 23}. No todas las fluoroquinolonas interaccionan con teofilina (lo hace enoxacino y ciprofloxacino, pero no el levofloxacino, ofloxacino ni moxifloxacino). Ciprofloxacino también puede aumentar la concentración de fenitoína y reducir la de ciclosporina¹².

Las rifamicinas inducen el CYP3A4 y, entre estas, la rifampicina es la más potente y rifabutina tiene menos potencia. Además, también inducen el CYP2C y la glicoproteína P. La rifampicina provoca una reducción muy marcada de la concentración plasmática los inhibidores de la proteasa, y de otros antirretrovirales como efavirenz, etravirina, nevirapina, raltegravir y zidovudina. También reduce la concentración y los efectos de los anticoagulantes, antiepilépticos,

antimicrobianos, antiarrítmicos, digitalicos, antagonistas del calcio, citostáticos, inmunosupresores, analgésicos opioides, antidepresivos, antipsicóticos, hipoglucemiantes y otros como los corticoides¹².

e) Aumento de la toxicidad

La toxicidad de los antimicrobianos se puede potenciar con otros medicamentos que tengan efectos similares. Este es el caso del alargamiento del intervalo QT de los macrólidos, quetólidos, fluoroquinolonas, la combinación cotrimoxazol (trimetoprim y sulfametoxazol), antimaláricos y los azoles, que se puede intensificar si se asocian a antiarrítmicos, antipsicóticos, venlafaxina, terfenadina, metadona, etc¹².

Otro ejemplo es la inducción del síndrome serotoninérgico con linezolid cuando se asocia a otros agentes que también lo pueden producir. El linezolid es un inhibidor débil de la monoamino-oxidasa (MAO) y por lo tanto puede provocar este síndrome en pacientes tratados con agonistas de la serotonina (antidepresivos, triptanes, algunos analgésicos opioides, amantadina, bromocriptina, levodopa, etc). Las fluoroquinolonas pueden producir disglucemias, principalmente hipoglucemia. Esta aparece, generalmente, 72 h después de haber comenzado el tratamiento y se ha descrito sobre todo en pacientes ancianos, diabéticos, con disminución de la actividad renal y tratados con sulfonilureas. No todas las fluoroquinolonas tienen la misma incidencia de hipoglucemia o hiperglucemia, y el que presenta una incidencia más alta es el levofloxacino. La daptomicina y las fluoroquinolonas pueden causar rabdomiolisis. Estos antimicrobianos pueden aumentar la actividad creatina fosfoquinasa (CPK) y, a veces, este aumento puede

estar asociado a rabdomiolisis y fallo renal agudo. Los macrólidos también pueden provocar rabdomiólisis con las estatinas, pero esta interacción se debe a la inhibición del CYP3A4. El imipenem y las fluoroquinolonas pueden provocar convulsiones si se asocian a medicamentos antiepilépticos o en pacientes predispuestos. Son medicamentos con un potencial epileptógeno (que causa epilepsia) alto: antivirales, petidina, sevoflurano, clozapina, fenotiazinas y ciclosporina¹².

El riesgo de nefrotoxicidad de la vancomicina y los aminoglucósidos puede aumentar si se combinan entre ellos o con otros medicamentos nefrotóxicos, como los diuréticos de asa, capreomicina, carboplatino, cidofovir, ciclosporina, tacrolimus, antiinflamatorios no esteroideos (AINE)¹², etc.

1.3.1.1 Interacciones Benéficas

Mucha atención se ha dado a combinaciones de fármacos sinérgicos debido a su mayor potencia²², varios antimicrobianos se comercializan como combinaciones fijas de dos o más agentes. Combinaciones de ATM también pueden reducir la probabilidad de que un patógeno desarrolle resistencia a la terapia. La terapia anti-tuberculosis y antirretroviral en gran parte son ejemplos de esta práctica²⁰.

1.3.1.2 Interacciones perjudiciales

El uso de varios antimicrobianos al mismo tiempo es perjudicial si los medicamentos son antagónicos o si la combinación provoca toxicidad. Numerosos documentos describen el antagonismo in vitro entre antimicrobianos¹⁰.

Particularmente un fuerte tipo de antagonismo se produce cuando el efecto inhibitor combinado de dos fármacos no sólo es más débil que la suma aditiva esperada, sino también más débil que el efecto de uno de los fármacos solos²⁴.

2. Planteamiento del problema

El servicio de urgencias del HEBD atiende a 665 pacientes al mes en promedio, y en una revisión realizada en el servicio de urgencias por estudiantes de la carrera de Química Farmacéutico Biológica de la FES Zaragoza estimaron que por lo menos se presenta una interacción farmacológica potencial por cada paciente. Por otra parte en dicho hospital los antimicrobianos son el grupo terapéutico más pedido al almacén por el servicio de urgencias (513 piezas mensuales) y es de particular interés debido al uso indiscriminado de ATM, que entre las múltiples situaciones que ocasiona, es la aparición de IF potenciales de gravedad importante, por tal motivo surge la necesidad de saber ¿Cuáles son las Interacciones farmacológicas entre antimicrobianos con otros medicamentos prescritos y su frecuencia en el servicio de urgencias del Hospital de especialidades Médicas Dr. Belisario Domínguez?

3. Objetivos

3.1 General

Describir la frecuencia de las interacciones farmacológicas de los antimicrobianos con otros medicamentos que son prescritos en el servicio de urgencias del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

3.2 Específicos

Clasificar las interacciones farmacológicas conforme a su gravedad.

Clasificar las interacciones farmacológicas conforme a su mecanismo de acción.

Describir la población que ingresó al servicio de urgencias a la cual le prescriben antimicrobianos.

4. Material y Método

4.1 Diseño

Estudio observacional, descriptivo, prolectivo, transversal.

4.2 Población de Estudio

Prescripciones médicas en las que se indicaron antimicrobianos con otros medicamentos realizadas por médicos del servicio de Urgencias del hospital de Especialidades Médicas Dr. Belisario Domínguez a partir de julio 2014 a abril 2015

4.3 Criterios

Criterios de Inclusión

Prescripciones médicas con antimicrobianos y otros medicamentos de pacientes en urgencias, comprendidas de julio 2014 a abril 2015.

Criterios de Exclusión

-Prescripciones médicas que tengan indicados cloranfenicol o aciclovir oftálmicos.

-Prescripciones médicas en las que solo esté indicado un solo antimicrobiano sin otro tipo de medicamento.

4.4 Variables

Cuadro 1: Variables y su operacionalización.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Calificación
Número de Interacciones farmacológicas	Interacciones Farmacológicas potenciales de antimicrobianos que se obtienen al ingresar los nombres de los fármacos en la base de micromedex, medscape y/o datosdrugs.com	Cuantitativa Discreta	Número de interacciones de ATMs
Gravedad	Categoría de gravedad y relevancia de la interacción entre fármacos que otorgan las bases de datos micromedex, medscape y drugs.com. Para homologar las categorías entre bases de datos se considerará una interacción grave aquella que sea llamada mayor, importante o seria; moderada si es llamada suficiente, y leve si es llamada menor o secundaria.	Cualitativa Ordinal	-Contraindicada -Grave. -Moderada -Leve
Mecanismo de acción	Categoría de acción entre fármacos que se encuentran descritos en bases de datos como Micromedex, medscape y drugs.com	Cualitativa Nominal	Farmacocinética Farmacodinámica Fisicoquímica Desconocido
Número de medicamentos	Cantidad de medicamentos prescritos al paciente.	Cuantitativa Discreta	Número de medicamentos
Edad	Edad que se encuentra registrada en el expediente del paciente.	Cuantitativa Discreta	Número de años cumplidos
Sexo	Sexo que se encuentra registrado en el expediente del paciente.	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Diagnóstico	Juicio clínico sobre el estado psicofísico del paciente que realice el médico y que se obtendrá de las notas de ingreso o de evolución del expediente del paciente.	Cualitativa Nominal	Diagnóstico o diagnósticos (máximo cuatro) que el médico anota en la hoja de ingreso o nota de evolución
Diagnóstico de Infección.	Tipo de Diagnósticos que en el CIE 10 (Clasificación Internacional de Enfermedades 10 edición), aparecieron como enfermedades infecciosas.	Cualitativa Nominal	Diagnóstico Claro de Infección Diagnóstico de No Infección que puede ameritar ATMs Otros diagnósticos

Número de enfermedades crónicas	Enfermedades crónicas de larga duración que se acompañan de degeneración de los tejidos afectados con consiguiente deterioro orgánico funcional.	Cuantitativa Discreta	Número de enfermedades crónicas que tiene el paciente.
---------------------------------	--	-----------------------	--

4.5 Material

Material de papelería, formato impreso del perfil Farmacoterapéutico (PFT) véase anexo 1, y una computadora con acceso a Internet para la búsqueda especializada de interacciones farmacológicas en bases de datos como Micromedrex, Medscape y Drugs.com.

4.6 Método

Se pasó visita en el servicio de urgencias del HEBD con la finalidad de identificar las órdenes médicas de pacientes en quienes se prescribió algún ATM (medicamentos empleados para tratamiento de infecciones causadas por bacterias, hongos, parásitos o virus), posterior a eso se recabó la información necesaria a partir del expediente clínico del paciente para llenar los rubros del perfil Farmacoterapéutico, con excepción de las columnas de “interacción con” y “tipo de IF”, las cuales se llenaron posterior a la visita al ingresar los nombres de los fármacos en la base de interacciones micromedex y en el caso de algunos fármacos que no se encontraba la información o no estaba completa se buscaron en las bases de datos drugs.com, medscape; así como en el libro Manual de Prescripción Médica. Dentro del llenado del perfil en el apartado de diagnósticos

se incluyeron los cuatro principales ya que generalmente los pacientes tienen más de un diagnóstico.

Se generó en Excel una base de datos con el PFT, se adicionó una columna para clasificar los diagnósticos con ayuda del CIE 10 y guías de práctica clínica para obtener las siguientes categorías: Diagnóstico Claro de Infección, Diagnóstico de posible infección y otros diagnósticos. Para un mejor manejo y análisis de la información se consideró capturar a parte las IFP y su clasificación.

Las categorías de las variables se analizaron y se resumieron en porcentajes, promedios y frecuencias. El promedio de medicamentos que se indican en las prescripciones fue calculado para las estratificaciones de edad (adolescentes, jóvenes, adultos y viejos), y el promedio general.

5. Resultados

Se revisaron 3,216 prescripciones de las cuales 1,328 (41.2%) tenían la indicación de antimicrobianos. Las prescripciones correspondían a 668 de hombres y 660 de mujeres cuya edad en promedio fue 53 ± 18 años. El sexo masculino fue el que presentó más IFP con sus antimicrobianos 51.2%. De 1,328 prescripciones 686 (51.6%) presentaron una o más IFP entre ATMs con otros medicamentos. Se encontraron 1025 IFP entre ATMs que en promedio fueron 2 IFP entre ATMs por prescripción.

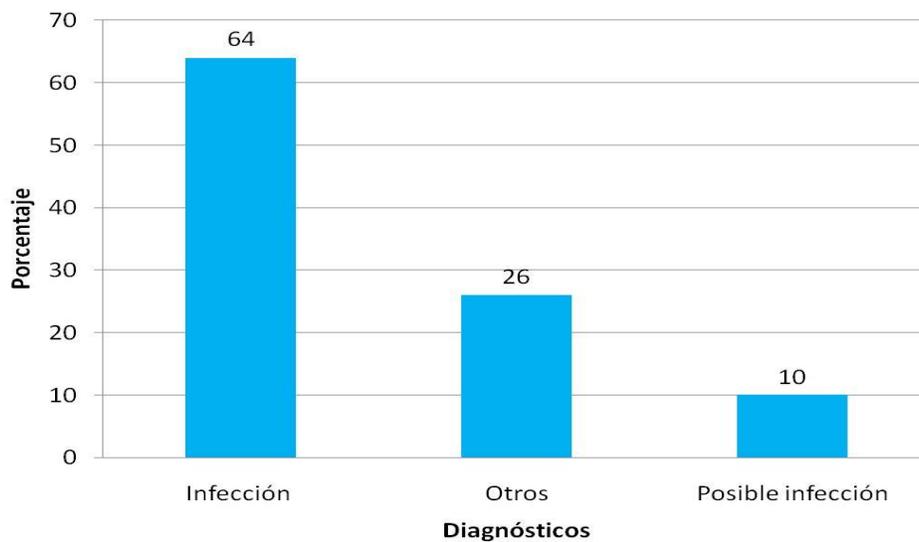


Figura 1. Prescripción de ATM de acuerdo al Diagnóstico.

La figura 1 muestra que 26% de los pacientes a quienes se les indicó por lo menos un antimicrobiano, en su expediente no se encontró ningún diagnóstico de infección o algún diagnóstico que sugiera el uso de antimicrobianos.

En la categoría “otros”, se consideraron a las prescripciones que tenían ATMs y

que fueron indicados a manera de profilaxis (expresado de forma verbal por el médico) ya que en el expediente no hacía mención al respecto.

Cuadro 2. Diagnósticos más frecuentes de los pacientes en quienes se les indicó terapia antimicrobiana.

Diagnósticos	Número de casos	Porcentaje %
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)*	289	10.53
Infección de Vías Urinarias (IVU)	260	9.48
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	251	9.15
Infección de Vías Respiratorias (IVR)	240	8.64
Hipertensión Arterial (HTA)*	228	8.31
Infección Gastrointestinal (IG)	100	3.64
Insuficiencia Hepática (IH)	74	2.70
Coledocolitiasis (CCL)	63	2.30
Síndrome doloso Abdominal (SDA)	61	2.22
Infección de Tejidos Blandos (ITB)	58	2.11
Herida	49	1.79
Hemorragia de Tubo Digestivo Activo (HTDA)	44	1.60
Desequilibrio hidroelectrolítico	42	1.53
Peritonitis	41	1.49
Urosepsis	39	1.42
Insuficiencia Cardíaca	38	1.38
Pancreatitis	35	1.28
Profilaxis	33	1.20
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	30	1.09
Otros diagnósticos (160 diferentes)	807	29.40
Diagnósticos Totales	2744	100

*Complicaciones asociadas a esta patología.

El cuadro 2 muestra los principales diagnósticos de los pacientes a los que se les administraron antimicrobianos; las complicaciones asociadas a Diabetes Mellitus 2 fueron las que predominaron (10.53%). Los cuatro diagnósticos de infección con mayor frecuencia fueron los siguientes: IVU (9.48%), IVR (8.64%), IG (3.64%), ITB (2.11%). La mayoría de los pacientes con tratamiento de ATMs tenían más de un diagnóstico. Las enfermedades crónicas (DM2, ERC, HTA, IH, IC, EPOC) fueron

frecuentes en los pacientes a los que se les indicaron antimicrobianos, 10.53%, 9.15%, 8.31%, 1.38%, 1.09% respectivamente.

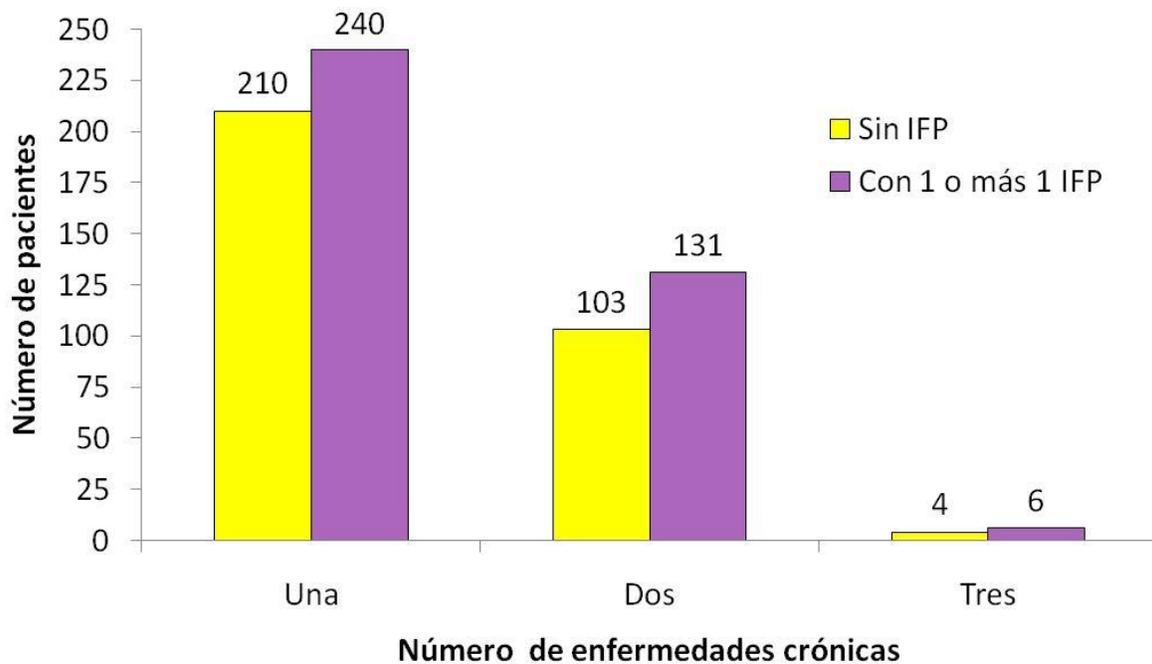


Figura 2. Frecuencia de IFP de ATM en pacientes con enfermedades crónicas.

En la figura 2, se muestra el número de enfermedades crónicas registradas en el expediente clínico de cada paciente al que le prescribieron antimicrobianos y los que presentaron o no IFP. Se observa que sin importar si los pacientes tienen una o tres enfermedades crónicas es mayor la cantidad de pacientes que presentan IFP que los que no las presentan.

Cuadro 3. Frecuencia de IFP de ATM en pacientes con enfermedades crónicas.

Enfermedad crónica	Interacción farmacológica potencial (IFP)		
	Sin (%)	Con (%)	Total (%)
Con	317 (23.9)	377 (28.4)	694 (52.2)
Sin	325 (24.5)	309 (23.3)	634 (47.8)
	48.4	51.7	1328 (100)

En el cuadro 3 se puede apreciar la frecuencia de IFP relacionadas con la presencia o ausencia de enfermedades crónicas. El grupo que tiene una o más enfermedades crónicas es el grupo que presenta más IFP (377pacientes).

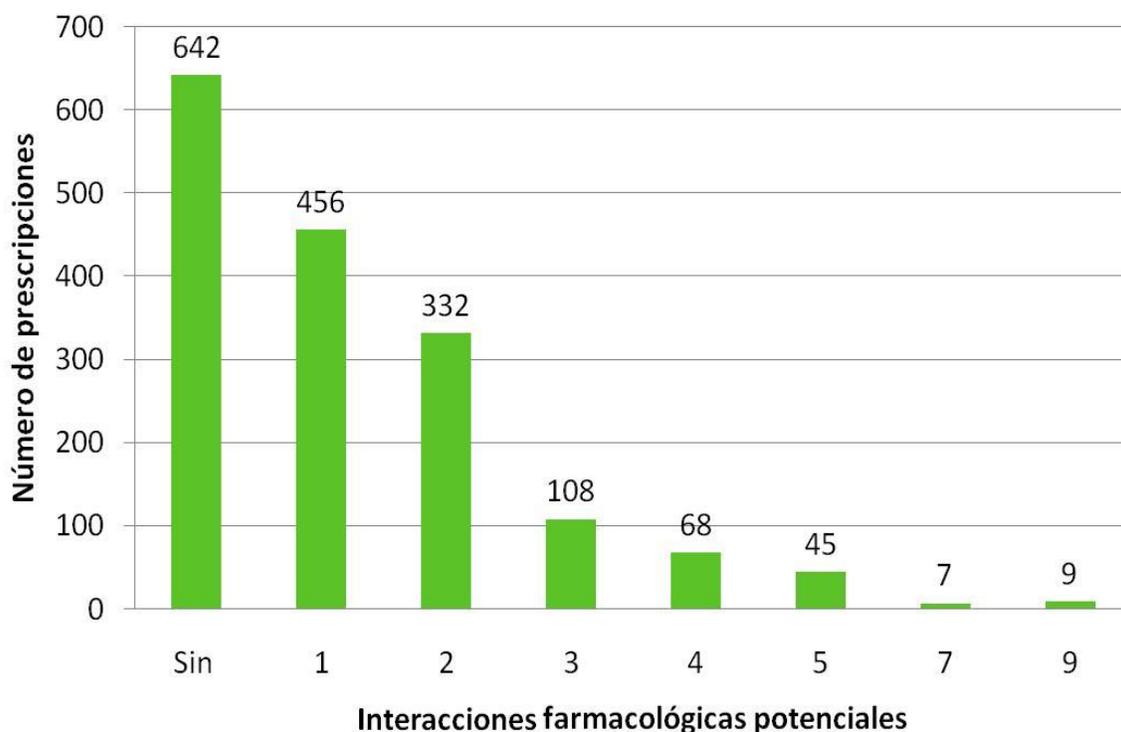


Figura 3. Frecuencia de Interacciones potenciales por prescripción.

En la figura 3 se representan las prescripciones que no tuvieron IFP, así como las que tuvieron una o más, encontrándose que a mayor número de IFP por

prescripción menor fue su frecuencia. La mayoría de las prescripciones con IFP de ATMs tenían una interacción, sin embargo los que tienen dos o más también representan un número importante de prescripciones

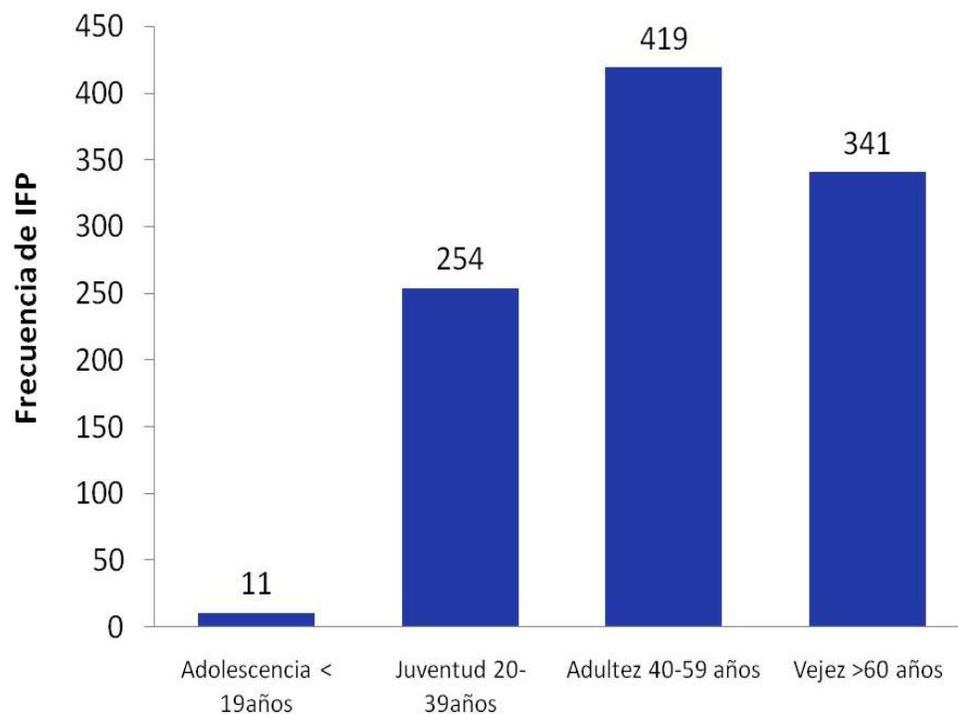
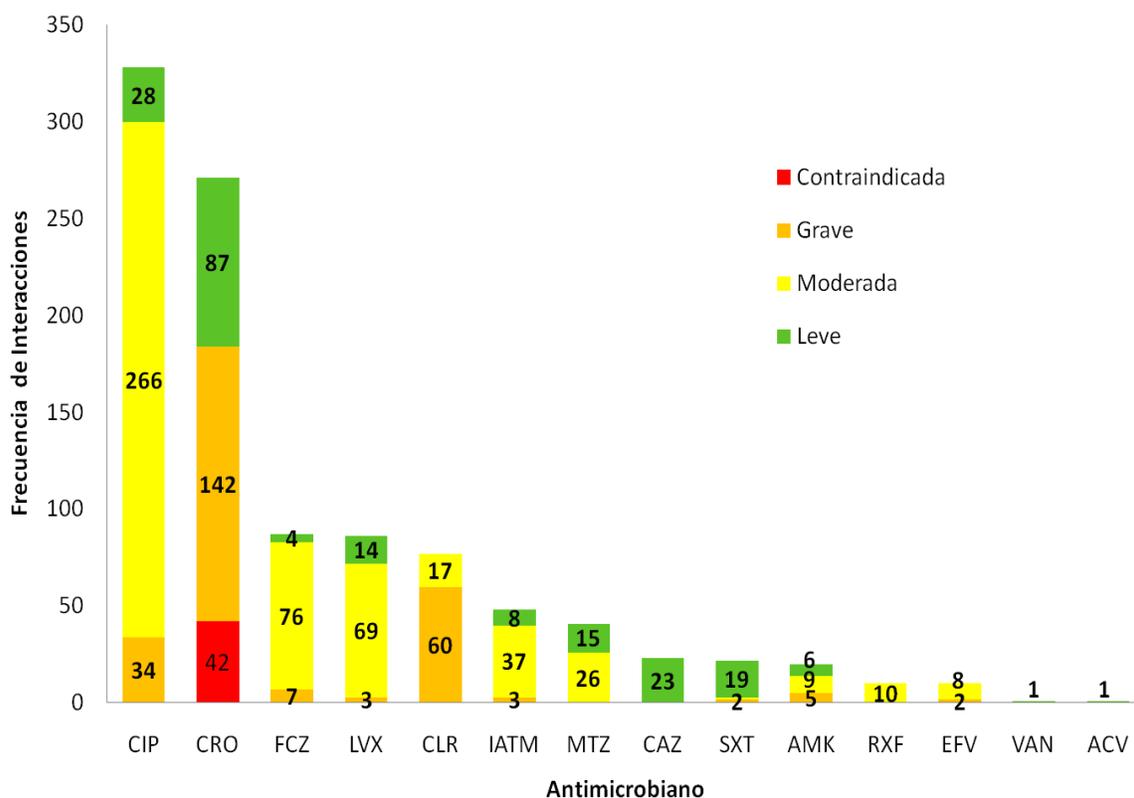


Figura 4: Frecuencia de Interacciones farmacológicas potenciales por grupos etarios.

La figura 4 muestra que en las primeras tres categorías de edad hubo un claro aumento en el número de IFP de ATMs, sin embargo en pacientes viejos hubo una disminución, sin embargo el número no fue menor a la categoría de jóvenes.

En promedio por grupo etario los pacientes recibieron cinco medicamentos y en adolescentes fue de cuatro medicamentos. De las prescripciones que contaban con antimicrobianos en su mayoría eran de pacientes adultos (de 40-59 años) 39.1%, seguidas de los viejos (más de 60 años) 36.4%, Jóvenes (20-39 años) 22.4% y adolescentes (12- 19 años) 2.1%.



CIP: Ciprofloxacino. CRO: Ceftriaxona. FCZ: Fluconazol. LVX: Levofloxacino. CLR: Claritromicina IATM: Interacciones entre antimicrobianos. MTZ: Metronidazol. CAZ: Ceftazidima. SXT: Trimetoprim con sulfametoxazol. AMK: Amikacina. RXF: Rifaximina. EFV: Efavirenz. VAN: Vancomicina. ACV: Aciclovir.

Figura 5. Frecuencia y tipo de IFP por ATM según su gravedad.

La figura 5 muestra la frecuencia de IFP de antimicrobianos por su gravedad; ceftriaxona fue el único ATM que presentó potenciales interacciones farmacológicas de carácter contraindicado con una frecuencia de 42 de 1025 IFP totales, además de ser el antimicrobiano que más interacciones farmacológicas potenciales graves presentó (142).

El ciprofloxacino fue el que más IFP sumó, predominando las de carácter moderado (266 IFP).

Con respecto a la claritromicina, aunque se encuentra en el quinto lugar en la frecuencia de las interacciones en su mayoría de estas se consideran graves (60 de 77 IFP), incluso sumó más que ciprofloxacino, fluconazol y levofloxacino, mismos que se encuentran en mayor frecuencia de interacciones

Cuadro 4. Número de fármacos con los que existe una potencial Interacción con antimicrobianos y la frecuencia de IFP detectadas.

Antimicrobiano (ATM)	Cantidad de fármacos interactuantes	Frecuencia de IFP
Ciprofloxacino	19	328
Claritromicina	16	77
Fluconazol	14	87
Levofloxacino	13	86
Metronidazol	12	41
Trimetroprim/Sulfametoxazol	6	22
Amikacina	6	20
Efavirenz	4	10
Ceftriaxona	3	271
Rifaximina	2	10
Ceftazidima	1	23
Vancomicina	1	1
Aciclovir	1	1
Otros*	15	48
Total	-	1025

*Antimicrobianos que presentan interacción con otros antimicrobianos (15 interacciones diferentes, que carecen de relevancia por ser interacciones leves y/o su información es poco concluyente).

En el cuadro 4 se aprecia que ciprofloxacino tuvo IFP con 19 diferentes fármacos y es el antimicrobiano que más interacciones farmacológicas potenciales sumó (328), contrariamente a ceftriaxona que tuvo 271 IFP con 3 diferentes fármacos.

Las interacciones de antimicrobianos con otros medicamentos que se contabilizaron, de acuerdo a su severidad: 25% fueron graves, 51% moderadas, 20% leves y 4% contraindicadas.

Cuadro 5. Frecuencia de las principales IFP moderada de ATMs

Interacción	Descripción^{24,25}	Frecuencia de interacción n (%)
Ciprofloxacino-Ketorolaco	Ketorolaco incrementa el riesgo de estimulación del SNC con dosis altas de ciprofloxacino.	139(27.1)
Ciprofloxacino-Insulina de acción rápida	Ciprofloxacino incrementa el efecto de la insulina por sinergismo farmacodinámico.	69(13.5)
Fluconazol-Omeprazol	Fluconazol incrementa el efecto de omeprazol al afectar al CYP2C19.	51(9.9)
Ciprofloxacino-Diclofenaco	Diclofenaco incrementa el riesgo de estimulación del SNC en pacientes con dosis altas de ciprofloxacino.	23(4.5)
Levofloxacino-Metilprednisolona	Ambos potencian su efecto y en combinación incrementa el riesgo de ruptura de tendón.	23(4.5)
Levofloxacino-Insulina de acción rápida	Levofloxacino incrementa el efecto de la insulina por sinergismo farmacodinámico.	19(3.7)
Levofloxacino-Claritromicina	Amos incrementan el intervalo QT.	16(3.1)
Levofloxacino-ketorolaco	Ketorolaco incrementa el riesgo de estimulación del SNC y de convulsiones en pacientes con dosis altas de levofloxacino.	12(2.3)
Rifaximina-propranolol	Propranolol incrementa los niveles de rifaximina al afectar la glicoproteína transportadora de flujo MDR1.	9(2.3)
Ciprofloxacino-dexametasona	Ambos potencian su efecto y en combinación incrementa el riesgo de ruptura de tendón.	7(1.4)

Ciprofloxacino- fenitoina	Ciprofloxacino disminuye el efecto de la fenitoina.	7(1.4)
Ciprofloxacino- Hidrocortizona	Ambos potencian su efecto y en combinación incrementa el riesgo de ruptura de tendón.	7(1.4)
Claritromicina- Pravastatina	Claritromicina incrementa los niveles de pravastatina al afectar al CYP3A4, también se ve incrementada su toxicidad incrementado el riesgo de miopatía.	7(1.4)
Otras Interacciones moderadas	-	54(24.2)
Total	-	513(100)

En el cuadro 5 se puede observar que la interacción de las quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) con analgésicos no esteroideos (Ketorolaco y diclofenaco) se ven frecuentemente implicadas en IFP de tipo moderadas, su importancia recae en que se incrementa el riesgo de estimulación del Sistema Nervioso Central (SNC), cual puede provocar convulsiones, nerviosismo, confusión etc. La IFP entre ciprofloxacino-ketorolaco fue la que más se contabilizó, encontrándose en 139 ocasiones.

En general el efecto de las quinolonas con insulina de acción rápida puede provocar hipoglucemia debida al sinergismo farmacodinámico.

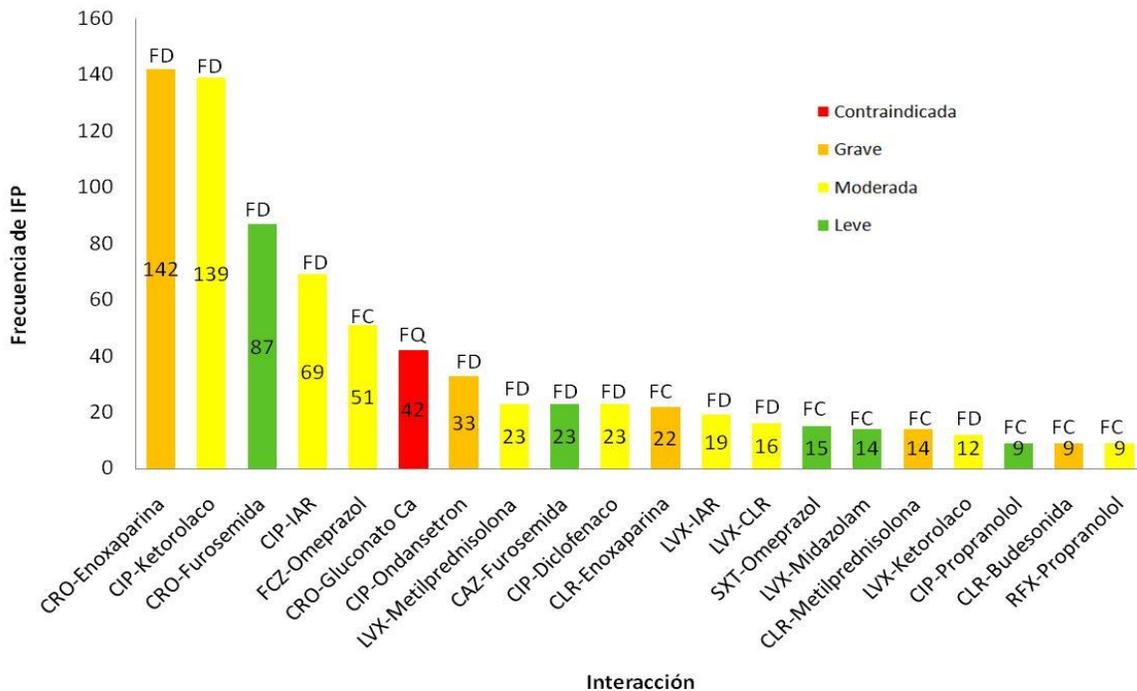
La combinación de quinolonas con corticoesteroides (metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona) son frecuentes entre las interacciones moderadas.

Cuadro 6. Frecuencia de las principales IFP graves de ATMs

Interacción	Descripción^{24,25}	Frecuencia de interacción n (%)
Ceftriaxona-Enoxaparina	Ceftriaxona incrementa el efecto de enoxaparina al disminuir la actividad de protrombina.	142(55)
Ciprofloxacino-Ondansetron	Ambos incrementan el intervalo QT.	33(13)
Claritromicina-Enoxaparina	Claritromicina incrementa el efecto de enoxaparina al disminuir su metabolismo.	22(9)
Claritromicina-Metilprednisolona	Claritromicina incrementa el efecto de metilprednisolona al afectar el CYP3A4.	14(5.4)
Claritromicina-Budesonida	Claritromicina incrementa el efecto de budesonida al afectar el CYP3A4.	9(3.4)
Amikacina-Furosemida	Frosemida incrementa nefrotoxicidad y ototoxicidad de amikacina debido a sinergismo farmacodinámico.	5(1.9)
Claritromicina-Loratadina	Claritromicina incrementa el efecto de loratadina al afectar el CYP3A4.	5(1.9)
Fluconazol-Ondansetron	Ambos incrementan el intervalo QT.	5(1.9)
Claritromicina-Clopidogrel	Claritromicina disminuye el efecto de clopidogrel al afectar el CYP3A4.	3(1.2)
Claritromicina-Midazolam	Claritromicina incrementa el efecto de midazolam al afectar el CYP3A4.	3(1.2)
Claritromicina-Fluconazol	Ambos incrementan el intervalo QT del electrocardiograma.	3(1.2)
Efavirenz-Midazolam	Efavirenz disminuye el efecto de	2(0.6)

	midazolam al afectar el CYP3A4.	
Fluconazol-Clopidrogel	Fluconazol disminuye el efecto de clopidogrel por afectación de las enzimas hepáticas CYP219 y CYP3A4.	2(0.6)
Levofloxacino-Ondansetron	Ambos incrementan el intervalo QT.	2(0.6)
Sulfametoxazol, trimetoprim- Enoxaparina	Sulfametoxazol incrementa el efecto de enoxaparina debido a la competencia por unión a proteínas así como disminuir su metabolismo.	2(0.6)
Otras interacciones graves de ATMs	-	6(2.5)
Total	-	258(100)

En el cuadro 6 se muestran las principales IFP graves que presentaron los antimicrobianos, la interacción ceftriaxona-enoxaparina fue la de mayor frecuencia 142 (55%) y esta interacción se caracteriza en que aumenta el riesgo de hemorragias a causa del efecto de ceftriaxona sobre enoxaparina. El metabolismo hepático y la actividad eléctrica del corazón son los principales afectados por las interacciones graves.



FD: Farmacodinámica, FC: Farmacocinética, FQ: Farmacéutica, CRO: Ceftriaxona. CIP: Ciprofloxacino, IAR: Insulina de Acción Rápida, FCZ: Fluconazol, Ca: Calcio, LVX: Levofloxacino, CAZ: Cefazidima CLR: Claritromicina, SXT: Trimetroprim con sulfametoxazol, RXF: Rifaximina.

Figura 6. Número de IFP más frecuentes, severidad y mecanismo de acción.

En la figura 6 se representan las IFP más frecuentes y la interacción de ceftriaxona con enoxaparina fue la que tuvo una mayor frecuencia (142 ocasiones) seguida de ciprofloxacino con ketorolaco (139), sin embargo la gravedad de la primera es mayor que la segunda respectivamente.

La única IFP contraindicada y de carácter farmacéutica fue de gluconato de calcio y ceftriaxona.

De las veinte principales IFP que se detectaron nueve son de tipo moderadas según su severidad, sin embargo hay un número considerable de IFP graves (5): ceftriaxona con enoxaparina, ciprofloxacino con ondansetron, y claritromicina con enoxaparina, metilprednisolona y budesonida.

6. Discusión

La terapia con antimicrobianos es algo muy frecuente en el servicio de urgencias del HEBD ya que 41.2% de los pacientes que ingresaron al servicio se les indicó por lo menos un antimicrobiano; se esperaría que a los pacientes que se les prescriba este tipo de medicamentos tuvieran un diagnóstico claro de infección o un diagnóstico que sugiera su uso, sin embargo, como lo muestra la figura 1, 26% del total con al menos un antimicrobiano, no tenían una indicación precisa para su uso. Lo cual probablemente, verse reflejado en la eficacia del tratamiento ya que la literatura nos dice²⁶ que un adecuado diagnóstico es la base para una terapéutica eficaz. Lo cierto es que si no se hubieran indicado antimicrobianos en los pacientes que no lo necesitaban, esas IFP se hubieran podido evitar.

El principal diagnóstico de los pacientes en quienes se indicaron ATMs fueron los que tenían que ver con complicaciones de Diabetes Mellitus tipo 2, siendo 289 casos (10.53%), y no es raro que este tipo de pacientes reciba terapia antimicrobiana ya que entre sus complicaciones agudas se encuentran las infecciones en diferentes partes del cuerpo²⁷ como infección de vías urinarias y/o respiratorias, mismas que durante el estudio se contabilizaron ocupando el segundo y cuarto lugar respectivamente en la frecuencia de diagnósticos (Véase cuadro 2). Esta situación no es muy diferente a otros países pues en España un estudio multicéntrico²⁸ en el que se estudió a 49 diferentes servicios de urgencias encontró que su prevalencia de infecciones fue de 14,3% de las cuales 4,6% eran de las vías respiratorias, 3,2% de vías urinarias, 2,1% otorrinolaringológica, 1,6%

de tejidos blandos y 2,8% otras, además encontraron que la diabetes Mellitus tipo 2 se asoció significativamente con infecciones urinarias y espiratorias.

De acuerdo a la figura 2, el número de enfermedades crónicas registradas en el expediente clínico de cada paciente prescrito con antimicrobianos fue de una hasta tres. La literatura científica¹⁰ refiere que entre los factores que aumentan la posibilidad de que se presenten interacciones farmacológicas potenciales, se encuentra la polipatología (personas que viven con dos o más enfermedades crónicas). En este caso es claro que, sin importar el número de enfermedades crónicas del paciente, el número de IFP de ATMs (377 pacientes que representa el 28.4%) es mayor en los que tienen una enfermedad crónica o más, que los pacientes que no tenían este tipo de padecimiento (317 pacientes: 23.9%) como se puede ver en el cuadro 3, lo cual concuerda en parte con lo ya mencionado, sin embargo es motivo de otro estudio la razón del porqué los pacientes que solo tienen una enfermedad crónica presentan más IFP de ATMs que los que tienen tres enfermedades.

Del total de pacientes que se encontraban en el servicio de urgencias a quienes se les prescribieron ATMs, 52% presentaron una o más interacciones potenciales de antimicrobianos con otros medicamentos. Algunos estudios muestran¹¹ que la incidencia de las interacciones farmacológicas potenciales incrementa exponencialmente con el número de fármacos prescritos y que su frecuencia varía entre 3 y 5% en los pacientes que usan un número menor de 10 medicamentos, y aumenta de 10 a 20% en aquellos pacientes que utilizan entre 10 y 20 medicamentos, por tal motivo, si se considera que en promedio a los pacientes les

fueron prescritos entre cuatro y cinco medicamentos, el porcentaje de interacciones farmacológicas de antimicrobianos con otros fármacos es muy elevado comparado con el referido, datos que resultan alarmantes y de gran importancia por el riesgo de que experimenten reacciones adversas causadas por las interacciones, sobre todo porque enfermedades que disminuyen la función renal y hepática (DM2, ERC, IH) pueden predisponer también a la aparición de dichos eventos.

Los pacientes que tenían enfermedades crónicas en las que se ve disminuida la función renal y hepática fueron muy frecuentes (DM: 10.53%, ERC: 9.15% e IH: 2.7%: cuadro 2). La disminución de la función renal puede provocar el aumento en los niveles en sangre de ciertos medicamentos²⁹ si el paciente utiliza sus medicamentos de acuerdo a la pauta establecida por su médico sin que éste haya ajustado la dosis o el horario (si es que el medicamento lo requería), provocando una mayor probabilidad de que el paciente experimente reacciones adversas serias a causa de las interacciones farmacológicas dosis dependientes. Más aún, los pacientes con insuficiencia renal pueden tener alterada la capacidad de combinación entre las proteínas sanguíneas y los fármacos. Una disminución marcada en la función hepática puede conducir a trastornos en el metabolismo de los medicamentos al aumentar los niveles plasmáticos de éstos llevando un riesgo de presentar interacciones. El pH urinario: puede hacer cambiar la estructura química de los fármacos y afectar su eliminación por medio del riñón. En consecuencia, algunas interacciones tienden a ser más importantes con ciertas alteraciones del pH urinario, por ejemplo, los medicamentos ácidos como los

salicilatos (aspirina) pueden disminuir el pH de la orina y de esta manera disminuir la eliminación de las penicilinas. Por tal motivo la población que se atiende en urgencias se puede considerar con una alta probabilidad de presentar reacciones adversas relacionadas a interacciones farmacológicas, en comparación a una población en que la incidencia de enfermedades que afectan la función renal y la hepática sea muy baja²⁹.

En promedio se encontraron dos IFP entre ATMs con otros medicamentos por prescripción médica, no obstante la figura 3 muestra que en la mayoría de las prescripciones fue más frecuente encontrar las que tenían una IFP (456 prescripciones) que las que tenían dos (332 prescripciones) situación que se explica al ver el resto de las interacciones, pues un número considerable de prescripciones (237) tuvieron entre 3 y 9 IFP de ATMs con otros medicamentos. Quizás debido al estado de gravedad de los pacientes se encontraron 7 y 9 IFP de ATMs en 7 y 9 prescripciones respectivamente, ya que habitualmente se administran combinaciones de fármacos en pacientes complicados. En los casos donde se encontraron siete o más IFP destacaron tres antimicrobianos por su uso en común con los pacientes: claritromicina, fluconazol y sulfametoxazol. Es muy probable que la causa de que estos pacientes hayan presentado la mayor cantidad de interacciones, se deba al uso de los fármacos en común ya que estos tienen una gran cantidad de fármacos con los que interactúan. De esta manera, podemos apreciar en el cuadro 4, que éstos antimicrobianos tuvieron interacción con 16, 14 y 6 fármacos diferentes respectivamente. El metabolismo de estos fármacos es vía hepática a través del CYP3A4 y CYP21929³⁰, misma que

comparten con muchos otros fármacos (como efavirenz, loratadina, hidrocortisona, midazolam, pravastatina, clopidogrel, digoxina, y omeprazol^{24, 25}), lo cual explica su gran cantidad de IFP. Cabe mencionar que la expresión y actividad de estos fármacos presenta una importante variabilidad interindividual. En particular, las reacciones de óxido-reducción e hidrólisis (conocidas como reacciones de Fase I), que se desarrollan a través del sistema microsomal hepático, son las sujetas a mayor variación en su expresión y funcionalidad, la cual depende en alguna medida de la edad, el sexo, la presencia de enfermedades asociadas, y a interacciones farmacológicas de tipo farmacocinéticas, pero fundamentalmente depende de la variabilidad genética³¹.

Por otra parte se podemos observar en la figura 4, que los pacientes que más interacciones farmacológicas potenciales de antimicrobianos presentaron con otros fármacos fueron los adultos (419 pacientes); lo que contrasta con lo que frecuentemente se ve en la mayoría de los pacientes de diversas unidades hospitalarias, de que los pacientes que se encontraban en la categoría vejez tuvieron más de las interacciones mencionadas, pues es bien sabido que a mayor edad de los pacientes, mayor es la cantidad de medicamentos que estos reciben, debido a que con la edad también aumenta el número de patologías crónicas y con ellas sus medicamentos. Aunque esto sea de manera general, se esperaba que en el caso de los pacientes a quienes se les prescribieron antimicrobianos, que conformaban la categoría de viejos, tuvieran incrementadas las interacciones en mayor proporción que las demás categorías, sin embargo no fue así, y esto posiblemente se deba a que los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana

eran en su mayoría adultos (39.1%); tampoco hubo un aumento en el promedio de medicamentos en los viejos, pues los jóvenes y adultos también les fueron prescritos en promedio cinco medicamentos, (la Organización Mundial de la Salud considera el uso simultáneo de cinco o más medicamentos como polifarmacia³²), y se cree que esto se debe a que se ha ido incrementando la aparición temprana de enfermedades crónico degenerativas, de acuerdo a ENSANUT 2012: en México la prevalencia de casos de obesidad y sobrepeso en adolescentes fue de 35%, 5% más que en 2006³³. No solo resulta preocupante que cada vez a menor edad las personas van presentando enfermedades de tipo crónicas, si no que la mayoría de las veces es necesario que recurran a farmacoterapia al no ser suficiente el cambio de hábitos socioculturales, lo que incrementa la posibilidad de presentar IFP que pueden repercutir negativamente en la salud del paciente y tal vez verse incrementados sus días de estancia hospitalaria y con esto mermar la economía del paciente e incrementar el gasto hospitalario³⁴.

Por otra parte como lo muestra la figura 5, hay diferencias notables entre los distintos antimicrobianos en cuanto a la severidad y mecanismo de acción de las IF. Las quinolonas y las cefalosporinas constituyen los grupos que con más frecuencia se han visto implicados en interacciones farmacológicas potenciales graves y contraindicadas, específicamente ciprofloxacino y ceftriaxona; siendo el primero el que más IFP sumó, y en total tuvo interacción con 19 fármacos diferentes. En comparación, ceftriaxona, que es el segundo ATM que más número de IFP presentó, solo tuvo interacción con tres fármacos (enoxaparina, furosemida y gluconato de calcio) y llama la atención pues se pensaría que a mayor número

de fármacos con los que tenga interacción mayor sería el número de interacciones potenciales encontradas de ese antimicrobiano, lo cual no sucedió con ceftriaxona que tuvo un considerable número de interacciones farmacológicas potenciales de antimicrobianos con otros medicamentos (cuadro 4) pero que solo tuvo interacción con tres fármacos, por lo tanto, se cree que no solo el número de IF que puede tener un antimicrobiano con otros medicamentos influye en la frecuencia de aparición de dichas interacciones, sino también la frecuencia con la que se prescriben ciertos antimicrobianos, ya sea por apego a guías clínicas, por estar de “moda”, por la eficacia ante sus propias experiencias, por disponibilidad³⁵ etc.

Las interacciones farmacológicas potenciales que más se contabilizaron según su severidad fueron las moderadas (51%) y estas se definen así porque pueden originar un deterioro en la situación clínica del paciente y lo más probable es que se tenga que hacer alguna modificación a su farmacoterapia, lo que implica más gastos de recursos. En general las quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) son las que más interacciones de carácter moderado presentaron (63%) y estas interacciones fueron principalmente con dos grupos, las interacciones con AINEs y con corticosteroides (cuadro 5): En el primer caso, su importancia se debe a que se incrementa el riesgo de estimulación del sistema nervioso central³⁶ y con esto convulsiones, nerviosismo, confusión etc. Mientras que con corticosteroides: metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten tendinopatías o rupturas de tendón, incluso desde la primera dosis, en combinación de ambos fármacos y su tratamiento varía de acuerdo a la gravedad del evento adverso que haya manifestado el paciente, pero

la acción inmediata es la suspensión de estos medicamentos y el reposo (del tendón afectado) de uno a tres meses en promedio^{37, 38, 39}.

Aunque las interacciones graves representaron el 25% de las interacciones contabilizadas, son un número considerable. Estas interacciones, en su mayoría fueron del tipo de las que afectan el metabolismo hepático y la actividad eléctrica del corazón.

Dentro de las interacciones graves de ATMs, claritromicina es el que más interacciones con otros medicamentos tuvo (cuadro 6). No es un medicamento que se use con mucha frecuencia en el servicio del hospital²², sin embargo ocupó el quinto lugar dentro de los antimicrobianos que más IFP presentaron (figura 5). En esta clasificación por severidad también se encuentra la interacción más frecuente de todos los antimicrobianos (ceftriaxona-enoxaparina) con 142 casos (55%) su mecanismo de acción es farmacodinámico ya que la ceftriaxona incrementa el efecto anticoagulante de la enoxaparina^{24,39} al bloquear la agregación plaquetaria además se sabe que ceftriaxona elimina bacterias gram negativas del tracto digestivo, productoras de vitamina K, el cual es un cofactor indispensable en la coagulación sanguínea⁴⁰, situación que hace necesario que al paciente se le realice un seguimiento más estrecho en sus indicadores de la coagulación sanguínea, teniendo en cuenta siempre la posibilidad de hemorragias.

No causa sorpresa que el ciprofloxacino sea uno de los antimicrobianos que más se utiliza en urgencias^{15,22}, de acuerdo a su información para prescribir, puede ser utilizado para el tratamiento de infecciones de vías urinarias graves complicadas,

pielonefritis e infecciones de vías respiratorias bajas²⁵, que como ya se mencionó, son las enfermedades infecciosas más frecuentes que se tratan en el servicio y muy probablemente esto influyó en que fuera el ATM que más IFP tuviera. Referente solo a las interacciones con ciprofloxacino, la más frecuente fue con ketorolaco; la importancia de esta interacción recae en que el ketorolaco puede dar lugar a la potenciación del efecto neurotóxico de ciprofloxacino, provocando alteración del sistema nervioso central, sobre todo al administrar conjuntamente elevadas cantidades de ciprofloxacino, situación más grave en pacientes vulnerables, como los de la tercera edad, que es el segundo grupo etario que con mayor frecuencia se atiende en urgencias (adultos 419 y viejos 341 pacientes) de ahí que aunque el mecanismo de acción no se encuentre descrito, se considera una interacción grave que debe monitorearse o evitarse en la medida de lo posible al igual que la interacción con insulina de acción rápida (IAR) que es la segunda interacción más frecuente de ciprofloxacino, en la que por sinergismo farmacodinámico de la quinolona sobre la IAR pueden presentarse hipoglicemias debido a la alteración en la homeostasis de glucosa en sangre, posiblemente derivado, de los efectos sobre los canales de potasio ATP sensibles de las células beta del páncreas^{24, 41, 42}, por esto sería importante, que si el médico, aun teniendo en cuenta la interacción, decide que es necesario que el paciente reciba ambos medicamentos, estos se administren con un intervalo de tiempo mínimo de 90 minutos, considerando que entre 40 y 50 minutos es el tiempo en que la IAR alcanza su máxima concentración en plasma, y que se contemple un ajuste de la IAR una vez que se termine el tratamiento con la quinolona. Otra de las interacciones que también se detectó cuando prescriben ciprofloxacino fue con

ondansetrón, una interacción de tipo farmacodinámica y de severidad grave, pues incrementa el intervalo Q-T en el electrocardiograma, lo que aumenta la posibilidad de efectos cardiovasculares que pueden causar la muerte y/o requerir intervención médica^{24, 36}.

Como ya se mencionó, la ceftriaxona fue el segundo antimicrobiano que más interacciones farmacológicas potenciales presentó (figura 5), a pesar de solo tener interacción con tres diferentes medicamentos: enoxaparina, furosemida y gluconato de calcio. De estas la más frecuente fue la interacción ceftriaxona-enoxaparina, seguida de las IFP ceftriaxona-furosemida de gravedad leve cuyo mecanismo no se encuentra bien demostrado, pero ciertos ensayos han apuntado a que la furosemida puede potenciar los efectos nefrotóxicos de la ceftriaxona, especialmente en el caso de pacientes ancianos con insuficiencia renal previa⁴³, y por último ceftriaxona-gluconato de calcio cuyo mecanismo de acción es farmacéutico y se encuentra contraindicada, la cual ocupa el quinto lugar dentro de las IFP más frecuentes. Estos resultados hacen evidente la falta de conocimiento de estas interacciones, por parte del personal médico de este servicio, pues desde 2009 la secretaría de salud emitió un comunicado referente a la interacción de ceftriaxona con productos que contiene calcio debido a su potencial de precipitación⁴⁴, demostrado in-vitro y en autopsias de recién nacidos encontrando evidencia de materia cristalizada en la vasculatura renal y pulmonar⁴⁵⁻⁴⁷.

Ciprofloxacino, levofloxacino, fluconazol y ceftriaxona son los antimicrobianos que más interacciones farmacológicas contabilizaron y llama la atención que en

diversas unidades hospitalarias⁴⁸⁻⁵⁹ de diferentes partes del mundo, los dos primeros y el cuarto son los principales medicamentos causantes de la aparición de reacciones adversas, situación alarmante ya que es bien sabido que una interacción farmacológica puede propiciar una reacción adversa.

7. Conclusiones

1. Se determinó la frecuencia de las IF de los antimicrobianos según su gravedad y su mecanismo de acción en el servicio de urgencias del hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez, encontrando que 52% de las prescripciones presentaron por lo menos una Interacción farmacológica potencial. El género masculino predominó con un 51.8% de las IFP de los antimicrobianos con otros medicamentos.
2. Las interacciones más frecuentes fueron las de carácter moderado con 51% de los casos, seguidas de las graves (25%), leves (20%) y contraindicadas (4%).
3. Las principales interacciones fueron ceftriaxona-enoxaparina de severidad grave con un 13.9% y ciprofloxacino-ketorolaco de severidad moderada con un 13.6%.
4. Aun cuando los pacientes no cuentan con un claro diagnóstico de infección reciben antimicrobianos que le pueden generar un resultado negativo a su medicación.

8. Sugerencias

La incidencia de interacciones de antimicrobianos con otros medicamentos es elevada (una por paciente), por lo que se considera importante que la información obtenida a través de este estudio se difunda en el servicio de urgencias mediante estrategias educativas, para prevenir su aparición y así mismo evitar la posible aparición de reacciones adversas derivadas de las mismas.

Se considera necesario monitorizar estrechamente a los pacientes en quienes se detecten interacciones de antimicrobianos con otros medicamentos y realizar un análisis para caracterizar cuántas de estas interacciones realmente se manifiestan en la población que ingresa al servicio de urgencias de este hospital, pues los mecanismos por los cuales se presentan las interacciones medicamentosas dependen de la posología, margen de seguridad y respuesta idiosincrásica del paciente al fármaco administrado así como de la asociación de enfermedades hepáticas y /o renales.

9. Perspectivas

El médico debe ser consciente de la posibilidad de la presencia de IFP en pacientes que reciben ATM y tratar de evitarlas, pero si esto no es posible debe contemplar la posibilidad de la aparición de una reacción adversa especialmente con los pacientes que reciban ceftriaxona, ciprofloxacino, levofloxacino y claritromicina, sin embargo no solo en ellos recae la responsabilidad de monitorizar a este tipo de pacientes sino también en enfermeras (quienes son las responsables de administrar el medicamento y podrían evitar interacciones al no administrar mezclas de múltiples medicamentos, o no administrando varios medicamentos de forma continua) y claro está, en personal especializado en brindar servicios farmacéuticos que recientemente se han ido incorporando en diversas instituciones del ámbito hospitalario.

10. Referencias

- 1) Van F. 'Primum non nocere': A review of Taking America off Drugs: Why Behavioral Therapy is More Effective for Treating ADHD, OCD, Depression and Other Psychological Problems by Stephen Ray Flora. *Behav. Anal. Pract.* 2009; 2:58-62
- 2) Kunac D L, Kennedy J, Austin N, Reith D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Pediatric Drugs.* 2009; 11: 153-60.
- 3) Helling M, Venulet J. Drug recording and classification by the WHO research centre for international monitoring of adverse reactions to drugs. *13. Methods Inf. Med.* 1974;169-178.
- 4) Machado J E, Giraldo C. Farmacovigilancia de interacciones medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. *Inv. Andina.* Abr 2011; 13(22):151-161.
- 5) Cebrian-Cuevas E, Lorenzo-García J M, *Interacciones de Fármacos.* Elsevier 2012: 23-31
- 6) Plaza J, Alamo M, Torres P, Fuentes A, López F. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. *Rev. Med. Chile* 2010; 138: 452-460.
- 7) Fontenele R E, Bartoli S H. Interacciones Medicamentosas Potenciales en Pacientes de una Unidad de Terapia Intensiva de un Hospital Universitario. *Rev. Enfer magem.* Mar 2009; 17(2).

- 8) Cos M A. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. Farmacología Humana. Ed. Masson, 2003 165-175pp.
- 9) Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Manual de Farmacovigilancia Hospitalaria. Buenos Aires.
- 10) Cremades J, Gonzalo M, Arebola I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes. Pharmacy Practice 2009 Jan-Mar. 7(1):34-39
- 11) Homero G E. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. Rev. Med. Clin. Condes Dic. 2012; 23(1): 31-35.
- 12) Bonafont X, Bosch M, Alba M, Costa J. Interacciones Farmacológicas Con Los Antibacterianos. Cedimcat. Oct 2010; 22 (8): 48-55.
- 13) Fonseca R B, Regina S. Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation. Rev. Latino-Am. Enfermagem. July 2011; 19(4):960-7.
- 14) Bustamante G, Douglas D, Calderon C, Duran L, Núñez J. Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes Academia Biomédica Digital, 2005; 25
- 15) HEBD Epidemiología. Problemas relacionados con los medicamentos. Informe FES Zaragoza. México: 2014. Número: 001
- 16) OMS. Combatamos la resistencia a los antimicrobianos [Sitio Web]. Ginebra 2011. [Actualizada: enero 2014; acceso 16 de julio de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int>.

- 17) Flores-Muños B. [TESIS] Uso de Antibióticos en Adultos Hospitalizados en El HGZ24. IMSS 2014.
- 18) Rodríguez R, Chavarria R, Castellanos J, Rocha J. Conocimiento sobre el uso de antibióticos en por personal médico en el servicio de urgencias. México: Medigraphic Artemisa en Línea mayo-agosto de 2009; 1:18-24.
- 19) Barrero-Garzón L. Informe del Evento Consumo de Antibióticos en El Ámbito Hospitalario, Año 2012. INS. Sep. 2012
- 20) Dreser A, Wirtz V, Corbett K, Echaniz G. Uso de Antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas. Salud Pública de México. Jul 2008;50 (4): 480-487.
- 21) Harvard Health Publications. Publicado en junio de 2012: en http://www.health.harvard.edu/newsletters/Harvard_Heart_Letter/2012/June/warfarin-users-beware-of-antibiotics. Consultado el 28/ junio/2014
- 22) Base de datos del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez. Descripción del comportamiento de las solicitudes de medicamentos al almacén para el stock del servicio de urgencias del HEBD. Epidemiología, HEBD. Mexico, 2015.
- 23) Bollenbach T, Quan S, Chait R, Kishony. Nonoptimal Microbial Response to Antibiotics Underlies Suppressive Drug Interactions. Rev Cell. Nov 2009; 139: 707-718.
- 24) Medscape, [En línea] 2015. [Consultado el: 20 de Julio de 2015.] Disponible en: www.medscape.com.

- 25) Truven Health Analytics Inc. Micromedex Solutions. Micromedex Solutions. [En línea] 2015. [Consultado el: 22 de Julio de 2015.] <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 26) Granowitz E, Brown R. Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. Crit. Care. Clin. 2008; 24: 421–4.
- 27) Ilizástegui F. El método clínico: Muerte y resurrección. Ateneo. 2000; 1. 85-89.
- 28) Rodríguez R, Broche O, Rodríguez R, Gorrín I, Díaz D, Noa M. Infecciones en pacientes diabéticos tipo II. Rev Act Med. Ene. 2013;7 (2):45-51.
- 29) Villegas M. Manual de Farmacovigilancia Clínica. 1ra edición. .Ed. panamericana. México 2015: 30-33.
- 30) Bandrés F. Aspectos fundamentales del Citocromo P450. 1 ed. Madrid (Esp):Serie ciencias Biomédicas;2011.
- 31) Waldo H. Redal A. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. Medicina. 2010; 70: 265-274
- 32) Rodríguez A, Broche O, Rodríguez R, Gorrín I, Díaz D. Infecciones en pacientes diabéticos tipo II. Rev Acta Médica Centro. Cuba. Ene 2013; 7(3): 45-51.
- 33) Aguilar-Salinas C A. Enfermedades crónicas no transmisibles en México. Salud Pública de Méx. Nov 2012; 55:347-350.
- 34) Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. Rev. Biomédica. Bogotá 2006; 26: 31-41.

- 35)Rodríguez R, Chavarria R, Castellanos J. Conocimiento sobre el uso de antibióticos por el personal médico en el servicio de urgencias. Mayo-agosto 2009; 1: 18-24.
- 36)Drusg.com Know more. Be sure. [En línea] 2015. [Consultado el: 18 de abril de 2015.]
- 37)Lewis J R, Gums JG, Dickensheets D L. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendonitis. Ann Pharmacother 1999; 33: 792-5.
- 38)Casado-Burgos E, Viñas-Ponce G, Lauzurica-Valdemoros R, Olive-Marques A. Levofloxacin-induced tendinitis. Med Clin (Barc) 2000;114: 319.
- 39)Lacy C. Drug Information Handbook. Ohio: American Pharmaceutical Association , 2002-2003: 17-18, 59-60, 120-122, 321-323, 1500.
- 40)Trejo C. Anticoagulantes, Farmacología, Mecanismos de acción y Usos clínicos. Cuad. Cir. 2001; 11: 83-90.
- 41)Saraya A, Yokokura M, Gonoï T, Seino S. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. Eur J harmaco. Japon Ago 2004; 497: 111-117.
- 42)Gajjar D A, Lacreata F P, Kollia G D. Effect of multiple-dose gatifloxacin or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise. Pharmacotherapy. 2000: 76-86.
- 43)Boyd J F, Butcher B T, Stewart G T. The nephrotoxic effect of cephaloridinaand its polymers. Int.. J.Clin. Pharmacol. 1973; 7: 307-315.

- 44)Secretaria de salud. Nota informativa de medicamentos. México 2009; No 001/09.
- 45) Chutipongtanate S, Thongboonkerd V. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation. Biochemical and Biophysical Research Communications. Tailand. 2011; 406: 396-402.
- 46) FDA. Safety Information, [En línea] 2009. [Consultado el: 24 de Julio de 2015.] Disponible en: www.fda.gov.
- 47)Información de producto: CIPRO ® Suspensión oral, tabletas. Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, Feb, 2011.
- 48)Sriram S, Ghasemi A, Ramasamy R, Devi M, Balasubramanian R, Ravi T K. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in South India. Rev Med Sci. 2011;16 (1): 16-15.
- 49)Umwikirize W A, Ogwal-Okeng J W, Vernby A, Anokbonggo W W, Gustafsson L L, Lundborg S C. Adverse drug reactions in patients admitted on Internal Medicine wards in a district and Regional Hospital in Uganda. Afr Health Sci. 2011; 11: 72-78.
- 50)Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O,Bojita M. Adverse drug reactions detected bystimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. Eur J Intern Med. Rumania. 2010; 1: 453-7.
- 51)Sánchez J F, Barquilla P, Velasco R,Fernández M del C, Pacheco N, Vicente L. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66 (12): 1257-64.

- 52) Singh H, Dulhani N, Kumar B N, Singh P, Tewari P, Nayak K. A Pharmacovigilance Study in Medicine Department of Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh (Jagdalpur). *Young Pharm. India* 2010; 2: 95-100.
- 53) López L C, Botero M, Pino J, Ramírez J H, Palacios M. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: a descriptive pilot study. *Rev. Med. Colombia* 2010; 41: 45-50.
- 54) Davies E C, Green C F, Taylor S, Williamson P R, Mottram D R, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009; 4(2): e4439.
- 55) Camargo A L, Cardoso Ferreira M B, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 143-9.
- 56) Passarelli M C, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005; 22: 767-77
- 57) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A K, Walley T J. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004; 329: 15-9.
- 58) Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission. *Drug Saf*. 2003; 26: 353-62.
- 59) Mjörndal T, Boman M D, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B E, Wahlin A. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002; 11: 65-77.

11. Anexos

Anexo 1: Instrumento de recolección de datos: Perfil Farmacoterapéutico.



Hospital de especialidades
Dr. Belisario Domínguez
Servicio de Urgencias.

Fecha ____/____/____ N° ____

Nombre del paciente		Edad (Años)	Género		Número de expediente					
			F	M						
Medicamento	Dosis	Intervalo de tiempo	Vía de admón.	Interacción con:	Tipo de IF*					
					L	M	G	X		
					C	D	Q			
					L	M	G	X		
					C	D	Q			
					L	M	G	X		
					C	D	Q			
					L	M	G	X		
					C	D	Q			
					L	M	G	X		
					C	D	Q			
					L	M	G	X		
					C	D	Q			
					L	M	G	X		
					C	D	Q			

L: Leve, M: Moderada, G: Grave, X: Contraindicada. C: Farmacocinética. D: Farmacodinámica, Q: Físicoquímica.