



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

"PREVALENCIA DE INTERACCIONES ADVERSAS FÁRMACO-
FÁRMACO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN MEDICINA
INTERNA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. FORTUNATO VÁSQUEZ MANUEL

ASESOR DE TESIS :

DRA. MARÍA EUGENIA GALVÁN PLATA



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: **3 SUROESTE**

Unidad de adscripción: **HE CMN SXXI**

Autor:

Apellido:

Paterno: **VÁSQUEZ**

Materno: **MANUEL**

Nombre: **FORTUNATO**

Matrícula: 99231129

Especialidad: Medicina Interna

Fecha Grad. 29/FEBRERO/2008

Título de la tesis:

PREVALENCIA DE INTERACCIONES ADVERSAS FÁRMACO-FÁRMACO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN MEDICINA INTERNA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

Resumen:

Introducción. El envejecimiento y los problemas de salud crónicos hacen más compleja la atención en los hospitales, con la necesidad de prescripción conjunta de dos o más medicamentos y la mayor posibilidad de presentarse interacciones adversas fármaco-fármaco relacionado con fracaso terapéutico, aumento del efecto farmacológico y/o posible problema iatrogénico.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal descriptivo. Se incluyeron 284 pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. Se obtuvo información de las características del paciente, del diagnóstico de ingreso, así como de la prescripción de medicamentos durante su estancia hospitalaria. Para evaluar las interacciones adversas fármaco-fármaco se utilizó la herramienta "Interacciones farmacológicas" del programa Micromedex Healthcare Series 2007, el cual las clasificó por su severidad en mayor, moderada y menor. Las interacciones fueron corroboradas a través del consenso de Médicos Internistas y un fármaco-epidemiólogo.

Resultados. De los 284 pacientes, predominaron los mayores de 65 años y las mujeres. En el 62.7% de los pacientes se identificó al menos una interacción adversa fármaco-fármaco. Las cinco principales interacciones fueron las de furosemide-IECA, fluoroquinolonas-antidiabéticos, digoxina-furosemide, enoxaparina-AINE y metoprolol-calcioantagonistas dihidropiridínicos. Por su severidad, las más frecuentes fueron las moderadas.

Conclusión. Encontramos una prevalencia de interacciones fármaco-fármaco de 62.7% en 284 pacientes hospitalizados, la que se encuentra dentro del amplio rango detectado en los estudios publicados previamente. La identificación y evaluación de estas interacciones adversas obliga a desarrollar un programa de detección en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, con el propósito de prevenir futuras interacciones y consecuentemente reacciones adversas que influyan de manera negativa en el curso de la enfermedad de nuestros pacientes. Consideramos que estos resultados pueden en un momento dado ser trasladados a los pacientes hospitalizados en otros servicios del mismo Hospital, por lo que es necesaria su difusión a la población médica (médicos adscritos y residentes).

Palabras clave:

1) Medicamento

Interacción adversa fármaco-fármaco

3) Prescripción

Págs. 23

Ilus. 8

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación de Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
"SIGLO XXI"

DOCTOR
JOSÉ HALABE CHEREM
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
"SIGLO XXI"

DOCTORA
MARÍA EUGENIA GALVÁN PLATA
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
"SIGLO XXI"



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIZACIÓN
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G. "
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Julio 18, 2007

PTR 075/2007 **PREVALENCIA DE INTERACCIONES ADVERSAS
FÁRMACO-FÁRMACO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN MEDICINA INTERNA DE UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL DE ATENCIÓN**

DICTAMEN: ACEPTADO CON MODIFICACIONES

DR. RAMÓN PANIAGUA SIERRA
SECRETARIO DEL COMITÉ LOCAL
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

INDICE

A. RESUMEN.....	1
B. INTRODUCCIÓN.....	3
C. OBJETIVOS.....	8
D. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
E. RESULTADOS.....	10
F. DISCUSIÓN.....	19
G. CONCLUSIONES.....	20
H. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
I. APÉNDICE.....	23

RESUMEN:

Introducción. El envejecimiento y los problemas de salud crónicos hacen más compleja la atención en los hospitales, con la necesidad de prescripción conjunta de dos o más medicamentos y la mayor posibilidad de presentarse interacciones adversas fármaco-fármaco relacionado con fracaso terapéutico, aumento del efecto farmacológico y/o posible problema iatrogénico.

Objetivo. Determinar la prevalencia y tipo de interacciones adversas fármaco-fármaco en pacientes hospitalizados.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal descriptivo. Se incluyeron 284 pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. Se obtuvo información de las características del paciente, del diagnóstico de ingreso, así como de la prescripción de medicamentos durante su estancia hospitalaria. Para evaluar las interacciones adversas fármaco-fármaco se utilizó la herramienta "Interacciones farmacológicas" del programa Micromedex Healthcare Series 2007, el cual las clasificó por su severidad en mayor, moderada y menor. Las interacciones fueron corroboradas a través del consenso de Médicos Internistas y un fármaco-epidemiólogo.

Resultados. De los 284 pacientes, predominaron los mayores de 65 años y las mujeres. En el 62.7% de los pacientes se identificó al menos una interacción adversa fármaco-fármaco. Las cinco principales interacciones fueron las de furosemide-IECA, fluoroquinolonas-antidiabéticos, digoxina-furosemide, enoxaparina-AINE y metoprolol-calcioantagonistas dihidropiridínicos. Por su severidad, las más frecuentes fueron las moderadas.

Conclusiones. Encontramos una prevalencia de interacciones fármaco-fármaco de 62.7% en 284 pacientes hospitalizados, la que se encuentra dentro del amplio rango detectado en los estudios publicados previamente. La identificación y evaluación de estas interacciones adversas obliga a desarrollar un programa de detección en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, con el propósito de prevenir futuras interacciones y consecuentemente reacciones adversas que influyan de manera negativa en el curso de la enfermedad de nuestros pacientes. Consideramos que estos resultados pueden en un momento dado ser traspolados a los pacientes hospitalizados en otros servicios del mismo Hospital, por lo que es necesaria su difusión a la población médica (médicos adscritos y residentes).

1. DATOS DEL ALUMNO.	1. DATOS DEL ALUMNO.
APELLIDO PATERNO: Vásquez APELLIDO MATERNO: Manuel NOMBRE: Fortunato TELÉFONO: 01 55 57 82 66 20 UNIVERSIDAD: Universidad Nacional Autónoma de México FACULTAD O ESCUELA: Facultad de Medicina CARRERA: Medicina Interna NÚMERO DE CUENTA: 505023430	
2. DATOS DEL ASESOR.	2. DATOS DEL ASESOR.
APELLIDO PATERNO: Galván APELLIDO MATERNO: Plata NOMBRE: María Eugenia	
3. DATOS DE LA TESIS.	3. DATOS DE LA TESIS.
TITULO: NUMERO DE PAGINAS: AÑO:	Prevalencia de interacciones adversas fármaco-fármaco en pacientes hospitalizados en medicina interna de un hospital de tercer nivel de atención. 23p 2007

INTRODUCCIÓN:

Los medicamentos son una de las principales herramientas terapéuticas y su empleo resulta esencial en la mayor parte de los actos médicos. La prescripción de un medicamento tiene como objetivo curar o aliviar al paciente sin producirle efectos indeseables. En este sentido, y desde una perspectiva individual, el problema que puede conllevar su uso es la falta de eficiencia y, especialmente, el desarrollo de reacciones adversas (RA). Ambos problemas pueden ocurrir tanto con prescripciones adecuadas como inadecuadas, pero la importancia y frecuencia con que se producen es evidentemente mayor con las inadecuadas. Por otro lado, los efectos indeseables y la ineficiencia pueden producirse como consecuencia directa de la prescripción, pero también pueden deberse a las interacciones medicamentosas y/o errores en el proceso de prescripción.

Se considera reacción adversa de un medicamento a cualquier respuesta nociva y no intencionada, que se produzca a dosis que normalmente son utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de las funciones fisiológicas.¹

Debido al incremento de medicamentos introducidos en el mercado, se observa una mayor frecuencia de reacciones adversas, así como la aparición de nuevas interacciones farmacológicas (IF).² Los fármacos pueden interactuar con alimentos, bebidas, agentes químicos, ambientales, enfermedades y, por supuesto con otro fármaco, es decir interacción fármaco-fármaco.³

Las interacciones fármaco-fármaco, definidas como la modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro, pueden ser la causa de fracasos terapéuticos, aumento del efecto farmacológico y/o posibles problemas iatrogénicos si se prescriben conjuntamente dos o más medicamentos con posibilidad de interacción.

Las RA son una importante causa de morbimortalidad, afectan a millones de personas anualmente y están asociadas con una enorme carga económica para los sistemas de salud. Se ha reportado que ocurren en 10-20% de todos los pacientes hospitalizados. Son causa de

ingreso hospitalario en 3-6% de los pacientes de todas las edades y 3-24% en pacientes ancianos.^{4,5,6} Vargas y Col., realizaron un estudio sobre la frecuencia de efectos adversos a fármacos y el aumento de la duración de la estancia, en una Unidad de Cuidados Intensivos, observando que un 20.2% de un total de 420 pacientes monitorizados presentó efectos adversos y que por cada RA que se producía se incremento la estancia en 2.38 días.⁷

Un estudio realizado en un hospital general que reportó 329 ingresos en un periodo de 6 meses, se presentaron 31 reacciones adversas, de las cuales el 32% fueron el motivo que generó el ingreso hospitalario y 68% se presentaron durante la estancia hospitalaria, la cual se prolongó en estos pacientes 9 días mas, lo que generó un gasto superior a lo esperado para pacientes con diagnósticos de ingreso similares pero que no presentaron reacción adversa.⁸

Algunos estudios describen que las IF son la causa del 7 a 22% de todas las reacciones adversas a medicamentos que se producen en el hospital, y que además el 2% de los pacientes hospitalizados sufren una IF detectable clínicamente, y con consecuencias graves en un 0.2% de los casos.⁹

La prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes adultos mayores ambulatorios fue estudiado por Bjorkamn y el Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group¹⁰. En dicho estudio, donde el promedio de fármacos por paciente fue de 7, se encontró que 46% de los 1601 ancianos de 6 países europeos tenían al menos una combinación de fármacos que podía generar una interacción medicamentosa de importancia clínica.

La gran variación en la estructura química y las propiedades físicas de los medicamentos, sugiere que dos medicamentos administrados conjuntamente pueden interactuar de múltiples maneras. No obstante, la investigación experimental y la práctica clínica han demostrado que la mayoría de las IF tienen lugar a través de 2 mecanismos:

1. Farmacodinámicos: suceden en los sitios biológicamente activos, como receptores celulares, alterando la actividad farmacológica y por lo tanto la respuesta del paciente, mediante efectos sinérgicos o antagónicos, y
2. farmacocinéticas: afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción, dando lugar a alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos.

El mecanismo farmacocinético más importante es el metabolismo de los fármacos por el citocromo P-450, un grupo de isoenzimas localizadas en la membrana del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos. Las IF son debidas a la inducción o bien a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P-450. La inducción enzimática es un proceso gradual, ya que se requiere la síntesis de nuevas enzimas y produce una disminución en el nivel plasmático del fármaco que se metaboliza. La inhibición enzimática, por el contrario, tiene lugar de manera más rápida, y conlleva un incremento en la concentración plasmática del fármaco afectado.^{11,12,13}

No todas las interacciones farmacológicas son perjudiciales, algunas se utilizan intencionadamente con el fin de obtener un efecto sinérgico para lograr un objetivo terapéutico, por ejemplo, agentes múltiples usados en la inmunosupresión post-transplante, combinación de quimioterapia para cáncer, tratamiento antimicrobiano en ciertas infecciones, tratamiento de hipertensión arterial, asma. Otros ejemplos son la asociación de diurético + β -bloqueador, penicilina + probenecid, metotrexate + ácido fólico, L-dopa + carbidopa, politerapia en la tuberculosis, politerapia en la epilepsia, politerapia en el SIDA.¹⁴

Los efectos antagónicos también pueden ser útiles, por ejemplo: antagonistas opioides se administran en el tratamiento de sobredosis, y anticolinérgicos en el tratamiento de síndromes extrapiramidales asociados con el uso de antieméticos y antipsicóticos.

Debido a que las IF tienen un determinado curso en el tiempo (inicio y duración), son más predecibles y prevenibles que las reacciones adversas.

En función de las características de los distintos fármacos que puede recibir un paciente, las IF potenciales son múltiples, pero en la práctica diaria sólo algunas de ellas tienen consecuencias clínicas relevantes.

La IF menos compleja y más frecuente es la que implica a dos fármacos. Matemáticamente, el número de posibles IF entre dos fármacos en un paciente que está en tratamiento con 2, 4, 6 u 8 fármacos, es de 1, 6, 28 o 120 respectivamente. Es poco frecuente que todas las combinaciones puedan producir IF, pero hay que considerar todas las posibles para así poder identificar las combinaciones de riesgo. En la práctica diaria, la capacidad de establecer posibles IF disminuye cuando el número de fármacos prescritos aumenta, por lo cual es necesario disponer de un sistema informatizado que permita detectarlas de manera rutinaria.¹²

El efecto y la severidad de las IF pueden variar considerablemente de un paciente a otro, ya que existe una marcada variabilidad interindividual, por lo que una misma IF puede no tener igual importancia clínica en pacientes diferentes. Son varios los factores que pueden afectar la susceptibilidad de un paciente a las IF como son: edad, características genéticas, dieta y estado nutricional, patologías, factores ambientales. Y otros relacionados con el fármaco: inicio y fin del tratamiento, dosificación, vía de administración, secuencia de administración y duración del tratamiento.⁵

Se considera que una IF de máxima importancia es aquella potencialmente peligrosa para la vida, o bien la que puede causar una lesión permanente y una IF de importancia moderada es la que puede prolongar la estancia hospitalaria.¹⁵

Existen situaciones que incrementan el riesgo de que se produzca una IF clínicamente significativa como son: tratamiento con fármacos de margen terapéutico estrecho, fármacos con un amplio margen terapéutico pero una relación dosis-respuesta de pendiente pronunciada, fármacos que requieren un estricto control de la dosis, como los antihipertensivos o los hipoglucemiantes orales, fármacos inductores o inhibidores enzimáticos, pacientes que utilizan

un elevado numero de fármacos, pacientes psiquiátricos o de edad avanzada, con patologías graves, infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y pacientes con toxicomanías.^{5,6}

Todos los medicamentos pueden causar reacciones adversas graves y ocasionalmente fatales, las cuales no se pueden predecir o evitar. Sin embargo los efectos adversos de las interacciones farmacológicas ya conocidos, deben ser evitados.¹⁶

OBJETIVOS

Determinar cuál es la prevalencia de interacciones adversas fármaco-fármaco que se presentan en pacientes hospitalizados en Medicina Interna de un hospital de tercer nivel de atención.

Determinar cuales son las interacciones adversas fármaco-fármaco que se presentan con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados en Medicina Interna de un hospital de tercer nivel de atención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo cuya población de estudio la constituyeron aquellos pacientes que fueron dados de alta del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo comprendido del 1º de marzo al 31 de Julio 2007. Se seleccionó una muestra de 284 pacientes que cumplieran con los siguientes criterios: mayores de 16 años de edad, ambos sexos, cuyo ingreso al servicio haya sido a través de la consulta externa de Medicina Interna o del servicio de Admisión continua, prescripciones médicas realizadas por el servicio de Medicina Interna. Se procedió a la revisión de los expedientes clínicos, hojas de indicaciones y de reporte de enfermería. Se recopilaron los datos en una hoja de captura elaborada para tal fin, la cual incluyó: nombre del paciente, numero de afiliación, edad, sexo, fecha de ingreso, fecha de egreso, días de estancia, motivos de ingreso (diagnósticos) y medicamentos indicados (presentación, dosis indicada, días de administración) durante el periodo de internamiento. Posteriormente se evaluaron las interacciones medicamentosas con la ayuda de la herramienta "interacción de fármacos" de la base de datos de Micromedex Healthcare series 2007 (APENDICE 1), que tiene la particularidad de ser interactivo y permite acceder a datos sobre las especialidades farmacéuticas de acuerdo al nombre genérico y asociarlos con los fármacos que recibe el paciente, muestra un listado de posibles interacciones medicamentosas y los síntomas que pudieran presentarse. Las interacciones adversas fármaco-fármaco son clasificadas de acuerdo a su severidad en mayor, moderada y menor, por la base de datos de Micromedex Healthcare series 2007, dichas interacciones fueron ratificadas en consenso por un grupo de trabajo integrado por Médicos Internistas y un Epidemiólogo Clínico capacitado en el campo de la Farmacovigilancia, en base a los siguientes libros de texto, Drug Information Handbook, 8ª edición, Drug Information, 2006 de la American Society of Health System Pharmacists, The complete drug reference, 32ª edición y Drug Treatment, 4ª edición. Se elaboró una base de datos en el paquete estadístico SPSS para Windows versión 12 SPSS Chicago Illinois y se procedió al análisis estadístico.

RESULTADOS:

En el cuadro 1 se muestran las características generales de los 284 pacientes hospitalizados que fueron incluidos en el estudio. El promedio de edad de los pacientes fue de 53 años, predominó el grupo de 65 años y más (33.8%) y el género femenino (52.9%).

Cuadro 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio

	n = 284	
	n	%
Edad		
Promedio	53	
Mediana (min-máx)	53 (16-90)	
Grupos de edad (años)		
16-24	17	16.0
25-34	39	13.7
45-44	40	14.2
45-54	49	17.3
55-64	43	15.1
65 y más	96	33.8
Sexo		
Masculino	134	47.1
Femenino	150	52.9

Con respecto a la hospitalización, las 3 principales causas de ingreso fueron: infecciosas (28.5%), crónico-degenerativas (20.4%) y neurológicas (9.5%). Las patologías más frecuentes como primer diagnóstico de ingreso fueron: neumonía (13.8%), síndrome febril en estudio (7.8%), síndrome doloroso abdominal (3.2%), diabetes mellitus 2 descontrolada e insuficiencia cardíaca descompensada (4.2%). La mediana de días de hospitalización fue de 7. Durante la estancia hospitalaria se administraron fármacos a todos los pacientes, con un total de 1977 medicamentos prescritos y promedio de medicamentos por paciente de 7 (1-17). (Cuadro 2)

Cuadro 2. Causas de ingreso, días de estancia hospitalaria y prescripción en los 284 pacientes hospitalizados

	n =284	
	n	%
Principales causas de ingreso hospitalario		
Infecciosas	58	20.4
Crónico-degenerativas	81	28.5
Neurológicas	6	2.1
Gastroenterológicas	27	9.5
Síndrome febril en estudio	6	2.1
Pérdida de peso en estudio	25	8.8
Inmunológicas	22	7.7
Neoplásicas	7	2.5
Endocrinológicas	9	3.2
VIH-SIDA	7	2.5
Hematológicas	3	1.1
Pulmonares	15	5.3
Otras	18	6.3
Días de hospitalización		
Promedio		9.8
Mediana (min-max)		7 (2-58)
Número total de medicamentos indicados		
		1977
Número de medicamentos por paciente		
Mediana		7 (1-17)

De los 284 pacientes, en 178 (62.7%) se identificó algún tipo de interacción adversa fármaco-fármaco, con una mediana de interacciones por paciente de 2. En el 46.1% de los pacientes se observó una sola interacción, dos interacciones en el 22.5% y tres en el 16.9% .

De los 178 pacientes que presentaron alguna interacción, el 31.7% de ellos presentó al menos una mayor, 44.0% al menos una moderada y el 14.8% al menos una menor. (Los grados de severidad son excluyentes, y un paciente pudo tener más de una interacción mayor y/o más de una interacción moderada y/o menor)

El número total de interacciones fue de 382, de las cuales 33.2% fueron mayores, 53.7% moderadas y 13.1% menores. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Frecuencia y tipo de interacciones adversas fármaco-fármaco

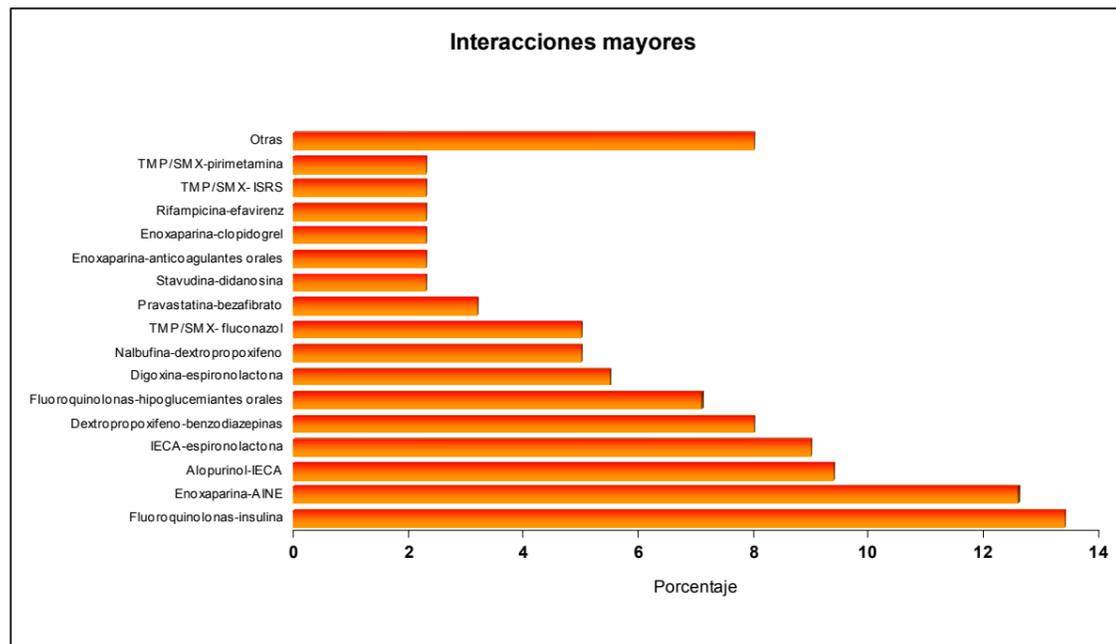
	n	n = 284	%
Pacientes que presentaron interacciones:			
Si	178		62.7
No	106		37.3
Número de interacciones por paciente			
Mediana (min-max)		2 (1-10)	
1	82		46.1
2	40		22.5
3	30		16.9
Más de 3	26		14.5
Pacientes con al menos un tipo de interacción. n = 178			
De acuerdo a la severidad*			
Mayor	90		31.7
Moderada	125		44.0
Menor	42		14.8
Total de interacciones adversas fármaco-fármaco y frecuencia de acuerdo a su severidad n = 382			
	N		%
Mayor	127		33.2
Moderada	205		53.7
Menor	50		13.1

* Los grados de severidad son excluyentes, y un paciente pudo tener mas de una interacción mayor y/o más de una interacción moderada y/o menor.

Gráfica 1. De acuerdo al tipo de interacción, las interacciones mayores que predominaron fueron la de fluoroquinolonas-Insulina (13.4%): cambios en la glucosa sanguínea, aumenta el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia; Enoxaparina-AINE (12.6%): complicaciones

hemorrágicas; Alopurinol-IECA (9.4%): Reacciones de hipersensibilidad (Sx de Stevens-Johnson, erupciones dérmicas); Espironolactona-IECA (9.0%): hiperkalemia; Dextropropoxifeno-benzodiazepinas (8.0%): depresión respiratoria; Fluoroquinolonas-hipoglucemiantes orales (7.1%): Disglucemias; Digoxina-espironolactona (5.5%): resulta en toxicidad por digoxina (náusea, vómitos, arritmias cardíacas); Nalbufina-dextropropoxifeno(5.0%): ocasiona síndrome de supresión (dolor abdominal, náusea, vómito, ansiedad, aumento de la temperatura, etc.); Trimetropim/sulfametoxazol-fluconazol (5.0%): aumenta el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del QT, torsades de pointes, paro cardiaco); Pravastatina-bezafibrato (3.2%): resulta en miopatía o rabdomiolisis.

GRAFICA 1. Tipo y frecuencia de interacciones mayores en 178 pacientes



TMP/SMX: Trimetropim/sulfametoxazol, ISRS: Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

Las interacciones identificadas con dos puntos porcentuales o menos se agruparon en otras (8%) y fueron las de TMP/SMX-octreotide, pirimetamina-zidovudina, enoxaparina-heparina, venlafaxina-fluoxetina, fluconazol-fluoxetina, fluconazol-nevirapina y TMP/SMX-haloperidol.(Cuadro 4)

Cuadro 4. Tipo y frecuencia de interacciones mayores en 178 pacientes

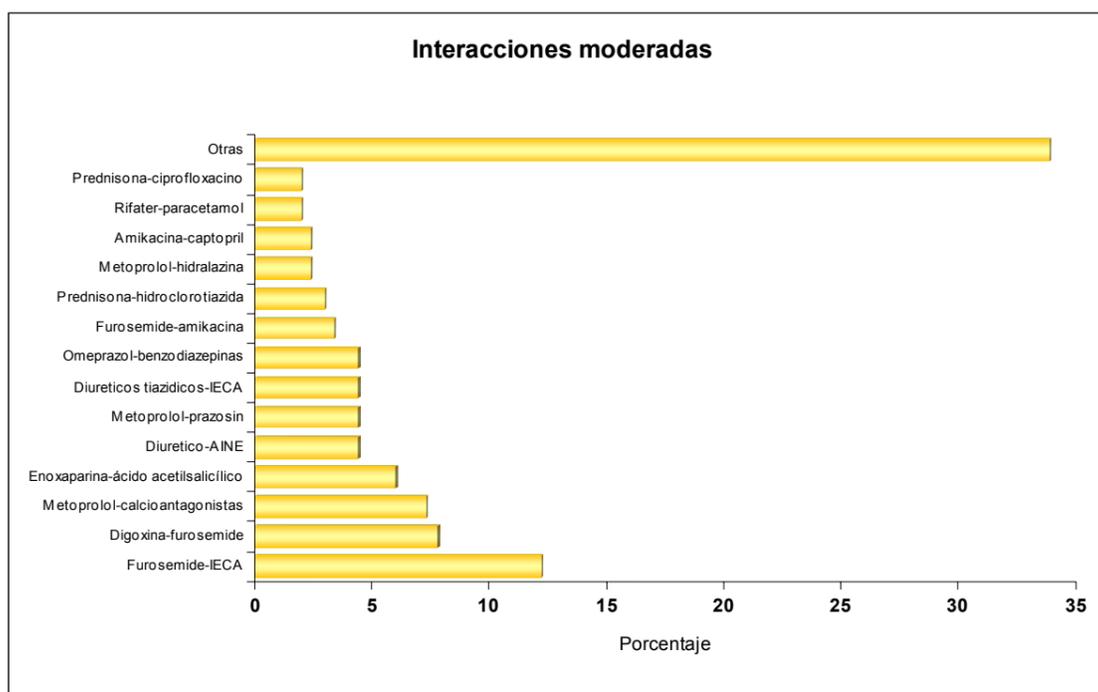
Mayor	n = 127	
	n	%
Tipo		
Fluoroquinolonas-insulina	17	13.4
Enoxaparina-AINE	16	12.6
Alopurinol-IECA	12	9.4
IECA-espironolactona	11	9.0
Dextropropoxifeno-benzodiazepinas	10	8.0
Fluoroquinolonas-hipoglucemiantes orales	9	7.1
Digoxina-espironolactona	7	5.5
Nalbufina-dextropropoxifeno	6	5.0
TMP/SMX- fluconazol	6	5.0
Pravastatina-bezafibrato	4	3.2
Stavudina-didanosina	3	2.3
Enoxaparina-anticoagulantes orales	3	2.3
Enoxaparina-clopidogrel	3	2.3
Rifampicina-efavirenz	3	2.3
TMP/SMX-ISRS	3	2.3
TMP/SMX-Pirimetamina	3	2.3
TMP/SMX-Octreotide	2	2.0
Pirimetamina-zidovudina	2	2.0
Enoxaparina-heparina	1	0.8
Venlafaxina-fluoxetina	1	0.8
Fluconazol-fluoxetina	1	0.8
Fluconazol-nevirapina	1	0.8
TMP/SMX-haloperidol	1	0.8

Gráfica 2. Los tipos de interacciones moderadas más frecuentes fueron: Furosemide-IECA(12.2%) con riesgo de depleción del volumen intravascular e hipotensión postural secundaria; Digoxina-furosemide (7.8%): toxicidad por digoxina; Metoprolol-calcioantagonistas dihidropiridínicos (7.3%): hipotensión y bradicardia; Enoxaparina-ácido acetilsalicílico (6.0%): aumenta el riesgo de sangrado y aumenta el riesgo de hematoma cuando se emplea anestesia neuroaxial.

Furosemide-AINE, metoprolol-prazosin, diuréticos tiazídicos-IECA, omeprazol-benzodiazepinas y furosemide-Amikacina (4.3%), se describen los efectos adversos en orden de aparición: disminución de la eficacia diurética y antihipertensiva, la combinación de bloqueadores alfa1 y beta

bloqueadores puede resultar en una respuesta hipotensora exagerada, la combinación de diuréticos tiazídicos-IECA puede resultar en hipotensión postural, incrementa y prolonga los efectos de las benzodiazepinas en especial del diazepam, la combinación de diuréticos de asa y amikacina resulta en ototoxicidad y nefrotoxicidad.

GRAFICA 2. Tipo y frecuencia de interacciones moderadas en 178 pacientes.



IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

Aquellas interacciones identificadas con porcentaje menor a dos, se agruparon en otras (33.9%): (Gráfica 2) y fueron: Prednisona-ácido acetilsalicílico, carbamacepina-corticoesteroides, carbamacepina-clonazepam, fluoroquinolonas-didanosina, omeprazol-ampicilina, fluconazol-prednisona, amikacina-vancomicina, clopidogrel-ácido acetilsalicílico, quinolonas-AINE, metoprolol-alfa metildopa, prazosin-verapamilo, carbamacepina-imipramina, carbamacepina-fluconazol, aciclovir-valproato de magnesio, metoprolol-difenilhidantoína, alopurinol-teofilina, nelfinavir-didanosina, alopurinol-didanosina, ácido fólico-pirimetamina, itraconazol-antiácidos, omeprazol-digoxina, mezaslasina-enoxaparina, ritonavir-prednisona, ritonavir-fluoxetina, omeprazol-

hierro, hidroclorotiazida-ciclofosfamida, ritonavir-difenilhidantoína, aciclovir-difenilhidantoína, rifater-fluconazol y ácido acetilsalicílico-AINE. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Tipo y frecuencia de interacciones moderadas en 178 pacientes

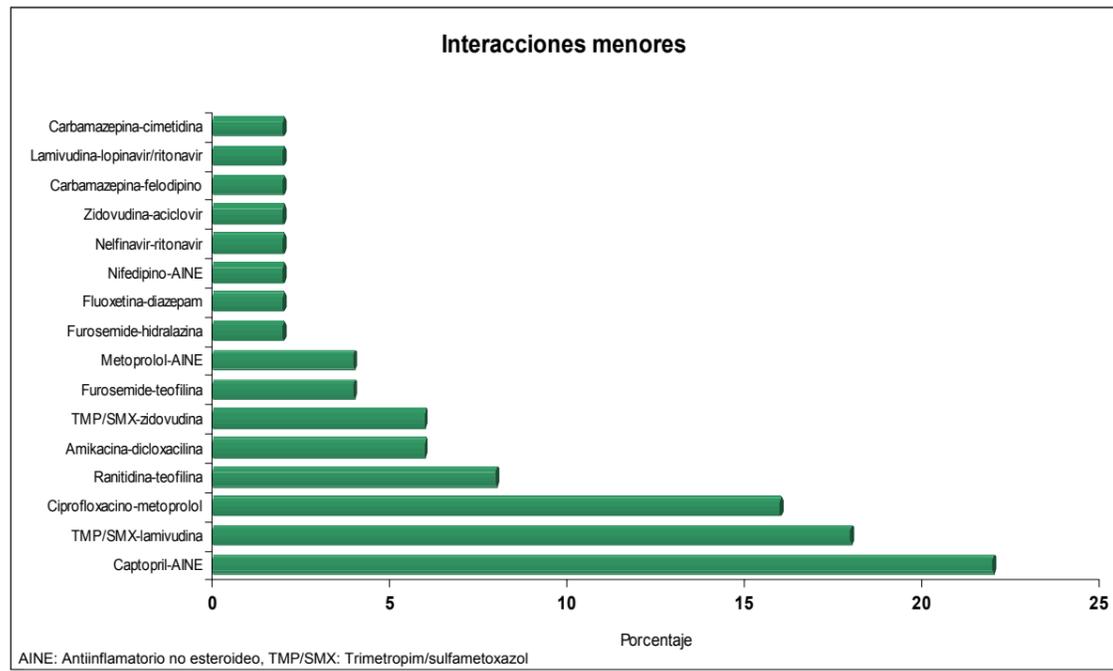
Moderada	N = 205	
	n	%
Tipo		
Furosemide-IECA	25	12.2
Digoxina-furosemide	16	7.8
Metoprolol-calcioantagonistas	15	7.3
Enoxaparina-ácido acetilsalicílico	12	6.0
Diurético-AINE	9	4.4
Metoprolol-prazosin	9	4.4
Diuréticos tiazidicos-IECA	9	4.4
Omeprazol-benzodiazepinas	9	4.4
Furosemide-amikacina	7	3.4
Prednisona-hidroclorotiazida	6	3.0
Metoprolol-hidralazina	5	2.4
Amikacina-captopril	5	2.4
Rifater-paracetamol	4	2.0
Prednisona-ciprofloxacino	4	2.0
Captopril-ácido acetilsalicílico	3	1.4
Rifater-corticoesteroides	3	1.4
Fluoroquinolonas-hierro	3	1.4
Ritonavir-benzodiazepinas	3	1.4
TMP/SMX-difenilhidantoína	3	1.4
Acenocumarina-AINE	3	1.4
Nelfinavir-lamivudina/zidovudina	3	1.4
Omeprazol-anticoagulantes orales	3	1.4
Digoxina-metoprolol	3	1.4
Ritonavir-didanosina	3	1.4
Ritonavir-indinavir	3	1.4
Prednisona-ácido acetilsalicílico	2	1.0
Carbamacepina-corticoesteroides	2	1.0
Carbamacepina-clonazepan	2	1.0
Fluoroquinolonas-didanosina	2	1.0
Omeprazol-ampicilina	2	1.0
Fluconazol-prednisona	2	1.0
Amikacina-vancomicina	2	1.0
Clopidogrel-ácido acetilsalicílico	1	0.5
Fluoroquinolonas-AINE	1	0.5
Metoprolol-alfa metildopa	1	0.5
Prazosin-verapamilo	1	0.5
Carbamacepina-imipramina	1	0.5
Carbamacepina-fluconazol	1	0.5
Aciclovir-valproato de magnesio	1	0.5
Metoprolol-difenilhidantoína	1	0.5
Alopurinol-teofilina	1	0.5

Continúa cuadro 5

Moderadas	n : 205	
	n	%
Nelfinavir-didanosina	1	0.5
Alopurinol-didanosina	1	0.5
Ácido fólico-pirimetamina	1	0.5
Itraconazol-antiácidos	1	0.5
Omeprazol-digoxina	1	0.5
Mesalazina-enoxaparina	1	0.5
Ritonavir-prednisona	1	0.5
Ritonavir-fluoxetina	1	0.5
Omeprazol-hierro	1	0.5
Hidroclorotiazida-ciclofosfamida	1	0.5
Ritonavir-difenilhidantoína	1	0.5
Aciclovir-difenilhidantoína	1	0.5
Rifater-fluconazol	1	0.5
Ácido acetilsalicílico-AINE	1	0.5

Gráfica 3. Las interacciones menores que predominaron fueron la de Captopril-AINE (22%): resulta en disminución del efecto antihipertensivo y natriurético; Trimetropim/sulfametoxazol-lamivudina (18%): incrementa el riesgo de efectos adversos por lamivudina (dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, neuropatía periférica, pancreatitis y anemia) al disminuir su excreción renal; Fluoroquinolonas-metoprolol (16%): puede resultar en bradicardia e hipotensión; Ranitidina-teofilina (8%): puede resultar en toxicidad por teofilina (náusea, vómito, palpitaciones y crisis convulsivas); Amikacina-dicloxacilina (6%): resulta en pérdida de la eficacia del aminoglucósido.

GRAFICA 3. Tipo y frecuencia de interacciones menores en 178 pacientes.



DISCUSION:

Con el presente estudio se logró determinar la prevalencia y tipo de interacciones adversas fármaco-fármaco que se presentan en pacientes hospitalizados en Medicina Interna de un Hospital de tercer nivel de atención. Encontramos una prevalencia de interacciones fármaco-fármaco de 62.7% en 284 pacientes hospitalizados, la que se encuentra dentro del amplio rango detectado en los estudios publicados previamente.^{9,10,17,18}

De acuerdo a su severidad los tipos de interacciones adversas fármaco-fármaco más frecuentemente encontrados fueron: Fluoroquinolonas-insulina, enoxaparina-AINE, alopurinol-IECA, IECA-espironolactona y dextropropoxifeno-benzodiazepinas, consideradas como mayores. Moderadas: Furosemide-IECA, digoxina-furosemide, metoprolol-calcioantagonistas dihidropiridínicos, enoxaparina-ácido acetilsalicílico, y menores: captopril-AINE, TMP/SMX-lamivudina y ciprofloxacino-metoprolol.

Las interacciones moderadas fueron las más frecuentes (53.7%), mayores (33.2%) y por último las menores (13.1%).

El haber utilizado una fuente bibliográfica diferente para la evaluación de interacciones farmacológicas como es el programa Micromedex Healthcare Series, pudo en algún momento darnos mayor información de estas interacciones.

Llama la atención, no solo en este estudio sino también en los reportados en la literatura médica que los fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones adversas, son ampliamente conocidos por el médico y a pesar de ello, se prescriben sin evaluar la repercusión de estas asociaciones en los pacientes.

Por otra parte aunque no se contempló como objetivo de nuestro estudio, observamos una mayor frecuencia de interacciones en pacientes menores de 65 años de edad, en particular aquellos entre 45 y 54 años, aquellos con diagnóstico de VIH-SIDA, y aquellos que reciben entre 4 y 10 fármacos. Con respecto al género no hubo diferencias.

CONCLUSIONES:

El tema de las interacciones farmacológicas es un tópico tan amplio, por lo que se han desarrollado programas informáticos exclusivamente diseñados para investigar una posible interacción entre medicamentos prescritos. La complejidad del tema y posiblemente poco acceso a los programas mencionados, son quizás las causas por las que en la práctica clínica diaria es dejado a un lado.

Aunque no todas las interacciones adversas fármaco-fármaco son clínicamente significativas, es importante permanecer atentos para detectar aquellas que si la sean. Es imposible recordar todas las interacciones fármaco-fármaco relevantes descritas, pero el conocimiento de los principales tipos de interacciones que se encuentran con mayor frecuencia puede actuar como un sistema de alerta en la prescripción de la terapia farmacológica.

La identificación y evaluación de estas interacciones adversas obliga a desarrollar un programa de detección en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, con el propósito de prevenir futuras interacciones y consecuentemente reacciones adversas que influyan de manera negativa en el curso de la enfermedad de nuestros pacientes.

Consideramos que estos resultados pueden en un momento dado ser traspolados a los pacientes hospitalizados en otros servicios del mismo Hospital, por lo que es necesaria la difusión de estos resultados a la población médica (médicos adscritos y residentes).

Este estudio puede verse como una fase previa en la implementación de un programa de detección y prevención de interacciones farmacológicas adversas, para disminuir la prevalencia en los diferentes servicios del Hospital.

Así mismo, es necesario realizar estudios clínicos para evaluar la repercusión clínica de las interacciones fármaco-fármaco adversas encontradas en pacientes hospitalizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Karch F.E., Lassagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977;21:247-254.
- 2.- Jhonson MD, Newkirk G, White JR. Clinically significant drug interactions. What you need to know before writing prescriptions. Postgrad Med J 1999;105:193-222.
- 3.- Romac DR, Albertoson TE. Intensive care unit complications. Drug interactions in the intensive care unit. Clin Chest Med 1999;20:385-99.
- 4.- Melmon KI,. Presentable drug reactions: causes y cures. N Engl J Med 1971;284:1361-8.
- 5.- Pirmohamend M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, BMJ 2004, 329 (7456):15-9.
- 6.- Onder GP, Landi F. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). J AmGeriatr Soc 2002;50:1962-8
- 7.- Vargas E, Simon J, Martin JC, et al. Effects of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. Clin Drug Invest 1998;15:353-60.
- 8.- Moore N, Lecontrie D, Niblet C, et al. Frecuency and cost f serious adverse drug ractions in department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998;45:301-308.
- 9.- Cuenca BR. Interacciones farmacologicas. Farm Clin 1997;14:664-74.

- 10.- Bjorkman IG, Fasbom J, Schmidt I, et al. Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002;36:1675-81.
- 11.- Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994;51 (18): 2268-72.
- 12.- Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª edición. Vol 1. pag.55-58.
- 13.- Manzi SF, Shannon M. Drug interactions- A review. *Clin Ped Emerg Med* 2005;6:93-102.
- 14.- Speight TM, Holford HG, editores. Drug treatment. 4ª edición. Auckland.1997.
- 15.- Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;20:385-99.
- 16.- Koch-Weser J. Fatal reactions to drug therapy. *N Engl J Med*. 1974;291:302.
- 17.- Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 773-8.
- 18.- Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 504-13.
- 19.- <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch> (MICROMEDEX Healthcare Series) Pagina Web de acceso libre en la Biblioteca Médica Digital UNAM.

Multiple Interactions
Single Interactions

Calculators Subscription Details ? Page Help

Search Path :
Check Interactions (Multiple)

Check Multiple Drug Interactions

Search
Clear

Enter a set of drugs and/or alternative medicines to check:
Your results will include additional interactions: Foods, Lab Tests, Lactation, Pregnancy, Ethanol, and Tobacco.

Show:

Enter any patient drug allergies (generic drug name):

Show:

Filter By:

Severity:

Documentation:

Search Clear