



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**TÍTULO:**

“ASOCIACIÓN ENTRE ESTATUS VIH Y POSIBILIDAD DE  
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES EN  
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”  
ASSOCIATION OF HIV STATUS WITH POSSIBLE DRUG-DRUG  
INTERACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS

**ALUMNO(S):**

Rodrigo Alonso Gallegos Ancajima

Viviana Victoria Bazalar Márquez

Vanessa Mariella Anderson Layseca

**ASESOR(ES):**

Dr. Martín Montes Delgado

Dr. Enrique Cornejo Cisneros

2019

Tabla de Contenidos	Página
1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Introducción	5
4. Materiales y métodos	7
5. Resultados	11
6. Discusión	14
7. Conclusiones	17
8. Recomendaciones	18
9. Declaración de conflictos de interés	18
10. Agradecimientos	18
11. Referencias Bibliográficas	19
12. Tablas, gráficos y figuras	21

## 1. Resumen

**Antecedentes:** Los medicamentos antiretrovirales pueden causar potenciales interacciones medicamentosas (PIM). **Objetivo:** Identificar la frecuencia de PIM en prescripciones de pacientes hospitalizados y describir su relación con estatus VIH, y otros factores. **Material y métodos:** Se hizo un estudio prospectivo, descriptivo, generador de hipótesis. El estudio realizó durante un mes evaluando historias clínicas de pacientes adultos en servicios de medicina y de enfermedades infecciosas. Se analizó su terapéutica utilizando el programa Lexi-interact® para identificar PIM y grado de riesgo clínico. Cada PIM se registró una vez por paciente. Los datos registrados por paciente incluyeron: edad, sexo, Índice de Comorbilidad de Charlson modificado por Quan, admisión a cuidados críticos y longitud de estancia hospitalaria. **Resultados:** Entre los 113 pacientes incluidos se tuvo 633 PIM, 118 de ellas en 23 pacientes VIH positivos. Los resultados mostraron frecuencias similares de PIM, de cualquier gradación, entre pacientes VIH positivos o negativos. Además, sugirieron una asociación de cantidad total de PIM con polifarmacia ( $p < 0.001$ ), gran polifarmacia ( $p < 0.001$ ) y admisión a cuidados críticos ( $p = 0.043$ ). Se sugeriría una correlación directa entre la cantidad de PIM y la cantidad de medicamentos utilizados ( $p < 0.001$ ) y la longitud de estancia hospitalaria ( $p < 0.001$ ) **Conclusiones:** La frecuencia de PIM encontrada es similar a la de otros estudios. La frecuencia de PIM fue similar entre los pacientes VIH negativos y positivos. Se encontró mayor frecuencia de PIM en pacientes con polifarmacia o estancias hospitalarias más largas, concordando con lo encontrado en la literatura.

**Palabras clave:** Interacciones medicamentosas, Infecciones por VIH, Pacientes internos, Polifarmacia, Tiempo de internación

## 2. Abstract

**Background:** Antiretroviral treatments can cause potential drug-drug interactions (pDDI). **Objective:** To identify the frequency of pDDI in daily prescriptions of inpatients, and to describe its relation to HIV status and other factors. **Methods:** A prospective, descriptive, hypothesis-generating study was performed. We observed inpatient prescriptions from internal medicine and infectious diseases wards for a month. Their prescriptions were analyzed daily using Lexi-interact® software to identify pDDI as well as their risk rating. Each pDDI was registered once per patient. The data registered per patient included their age, sex, score on the Charlson Comorbidity Index as modified by Quan, admission to intensive care, and length of hospital stay. **Results:** Within the 113 patients included in our study we found 633 pDDI. Within the 23 HIV positive patients we found 118 pDDI. Results showed similar frequencies for pDDI of any risk rating among VIH positive and negative patients. A statistically significant association was suggested between total pDDI and polypharmacy ( $p<0.001$ ), greater polypharmacy ( $p<0.001$ ), and admission to intensive care ( $p=0.043$ ). A direct correlation is suggested between pDDI, the number of drugs used ( $p<0.001$ ) and length of stay ( $p<0.001$ ). **Conclusions:** The frequency of pDDI found is similar to the one previously described in literature. The frequency of pDDI in HIV positive and negative patients was similar. A higher frequency of pDDI was found in patients with polypharmacy or longer hospital stays, matching what is described in literature.

**Key words:** Drug interactions, HIV infections, Inpatients, Polypharmacy, Length of stay

### 3. Introducción

Las interacciones medicamentosas influyen de manera apreciable en el efecto de la terapéutica de un paciente, pudiendo ser tanto beneficioso como dañino. Se observa que la presencia de una droga puede modificar directa o indirectamente el efecto de otra. (1) Esto se ocasiona principalmente por dos mecanismos. El primero consta en la producción de una interacción antagonista que conduce a una falla en el tratamiento. El segundo es una interacción sinérgica que podría llevar a toxicidad. (2)

En este proceso intervienen las propiedades de cada droga, que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia de ambas. En cuanto a la primera, se ha visto que la mayoría de las alteraciones se dan a nivel de la vía metabólica, al alterar la concentración sérica de las drogas y sus metabolitos. En cuanto a la segunda, la farmacodinamia, se observan los efectos relacionados a la eficacia clínica, que, si bien podría aumentar como en algunas combinaciones sinérgicas, también puede disminuir. En otros casos, se puede provocar un efecto tóxico. (2)

Se ha encontrado que en el Reino Unido existe de 2 a 6% de hospitalizaciones causadas por eventos secundarios a una interacción medicamentosa. (3) Un meta-análisis en Estados Unidos encontró que los efectos causados por estas interacciones se encontraban entre la cuarta y sexta causa de muerte. (4) Esto evidencia la presencia de mayores tasas de morbi-mortalidad, estancia hospitalaria y costos en el tratamiento. (1)

Los pacientes con mayor cantidad de Potenciales Interacciones Medicamentosas (PIM) suelen presentar polifarmacia, definida como el uso concomitante de más de 5 drogas para el tratamiento de una o varias patologías. (1) Este fenómeno es más común en pacientes con enfermedades crónicas, como infección por VIH, enfermedad renal crónica y enfermedades cardiovasculares. (1)

Los medicamentos antirretrovirales poseen un alto potencial para generar interacciones medicamentosas entre ellos, así como también con otras drogas que sean prescritas para enfermedades concomitantes. Por ejemplo, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa y los inhibidores de las proteasas afectan la vía metabólica hepática. (5) Esto produce que los medicamentos que también utilicen esta vía se vean afectados en los procesos farmacológicos que atraviesan. Existen factores que hacen que los pacientes sean más susceptibles a manifestar clínicamente interacciones medicamentosas; donde se encuentran, una edad de mayor o igual a 42 años, el tener más de 3 comorbilidades, el uso de un inhibidor de proteasas, y recibir 3 o más medicamentos dentro de su terapia antirretroviral (TAR) (a excepción del ritonavir como un booster, el cual es un ejemplo de interacción medicamentosa con un efecto positivo) (5). Además, se ha visto que hay una asociación con aquellos pacientes que presentan una coinfección con el virus de la hepatitis C, o que tienen una historia de abuso de sustancias. (5) Los medicamentos que presentan una mayor interacción clínica con la TAR son los de acción en el sistema cardiovascular, gastrointestinal y el sistema nervioso central. (6)

Por otro lado, los pacientes con infección por VIH forman parte de un grupo especial, no sólo por lo anteriormente mencionado, sino por las alteraciones patológicas que esta infección puede producir. Algunas alteraciones en el sistema inmunológico los predisponen a tener reacciones de hipersensibilidad a drogas, aumentando la incidencia y severidad de efectos o interacciones adversas. (7) Debido a que muchos pacientes reciben medicación adicional a la TAR, en el estudio de Santos W et al, se observó que por cada medicina que se agrega a la terapia, la probabilidad de eventos adversos aumenta en 10%. (8) Debido a que en etapas avanzadas de la enfermedad se presentan infecciones oportunistas, el uso de antibióticos podría ser mayor al de otros grupos de

pacientes. Las interacciones con antibióticos son de especial importancia clínica debido a que los efectos producidos por una interacción se pueden manifestar tanto al inicio como al fin de la terapia antibiótica y, al ser estos sólo de uso temporal, es de suponer que existe mayor probabilidad de que se presenten los efectos durante la terapia. (1) Por esto, los autores concuerdan en que el ser VIH positivo se relacionaría a una mayor frecuencia de potenciales interacciones medicamentosas. (9) (10) (11) Sin embargo, no se encontraron estudios similares en nuestra población ni cifras exactas de la frecuencia de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados de nuestro medio.

El objetivo del presente estudio ha sido la identificación de la frecuencia de potenciales interacciones medicamentosas de acuerdo a la terapia prescrita de pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel de atención durante un mes de observación, buscando asociaciones con estatus VIH, uso de TAR y otros factores. Para ello, se ha observado la terapéutica de los pacientes en un servicio de hospitalización de medicina interna y un servicio de hospitalización especializado en enfermedades infecciosas de un hospital público en Perú, con el motivo de describir las PIM según la terapia farmacológica que reciben.

#### **4. Materiales y Métodos**

##### **Diseño de estudio**

Se realizó un estudio prospectivo de carácter descriptivo generador de hipótesis revisando las historias clínicas de pacientes hospitalizados dentro de un hospital de tercer nivel de atención. Los pacientes fueron seleccionados de los servicios de medicina interna (27 camas) y enfermedades infecciosas (36 camas).

##### **Participantes**

El estudio contó con un total de 113 pacientes, divididos en 48 dentro del servicio de medicina interna, y 65 dentro del servicio de enfermedades infecciosas. Se utilizó el muestreo por conveniencia, debido a que se reclutaron a los pacientes en el ritmo que fueron ingresando a los servicios del hospital. No se calculó el tamaño de muestra, porque el estudio es exploratorio.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron edad mayor o igual a 18 años y estar hospitalizado en los servicios participantes del estudio. El criterio de exclusión fue estancia hospitalaria mayor a dos semanas al inicio de la observación.

### **Recolección de datos**

Los datos fueron obtenidos por los investigadores principales durante 4 semanas utilizando las historias clínicas y las hojas de terapéutica de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se utilizaron fichas de recolección de datos en papel.

Se recolectaron datos demográficos y características clínicas incluyendo edad, sexo, longitud de estancia hospitalaria, admisión a cuidados críticos, diagnósticos, estatus de VIH, uso de TAR y las prescripciones desde el día de admisión hospitalaria.

A partir de los diagnósticos recolectados de la historia clínica, se calculó el índice de comorbilidad de Charlson (modificada por Quan) (ICC-Q) (12), el cual tomaba en cuenta: demencia, enfermedades pulmonares crónicas, reumatológicas, hepáticas, renales, oncológicas, infección por VIH y otras.

Se recolectaron las prescripciones nuevas diariamente hasta el día del alta del servicio, deceso o final del periodo de reclutamiento. Las prescripciones diarias fueron analizadas en búsqueda de PIM y se graduó el riesgo clínico de cada una utilizando el programa Lexi-interact® para consulta de la base de datos Lexicomp®, con acceso a través del servicio de UptoDate®. Cada PIM fue contabilizada y registrada una sola vez por paciente.



Luego, se transfirió la información a una base de datos protegida en un disco duro externo con cifrado por contraseña, a la cual sólo los investigadores tenían acceso.

### **Variables**

Edad: Se registró, según la historia clínica, los años cumplidos del paciente.

Sexo: Se registró, según la historia clínica, si era femenino o masculino.

Longitud de estancia hospitalaria: Se contabilizaron los días desde la primera prescripción como paciente hospitalizado hasta el alta del servicio o el día de fin de observación.

Admisión a cuidados críticos: Se agrupó a quienes tuvieron una estancia previa en cuidados críticos con los que fueron trasferidos hacia estos servicios durante el estudio (unidad de shock trauma, unidad de cuidados especiales, unidad de cuidados intensivos).

Índice de comorbilidad de Charlson (modificada por Quan) (ICC-Q) (12): Los datos pertinentes fueron registrados el día de la última prescripción registrada del paciente.

Estatus de VIH: Se definió a los pacientes como VIH positivos dado que tuvieran un resultado positivo en una prueba para VIH (ELISA o carga viral). Si los pacientes no tuvieron un resultado de VIH hasta el fin de la observación registrado en su historia clínica, se presumió estatus VIH negativo.

Uso de TAR: Se registró si el paciente recibió medicamentos antirretrovirales durante la hospitalización.

Las prescripciones de medicamentos durante el seguimiento: se registraron todos los medicamentos indicados diariamente.

Número de PIM: Cantidad de PIM diferentes registradas en un paciente, según el análisis de Lexicomp® en el programa Lexi-interact®.

Grado de polifarmacia: Si el paciente tiene hasta 5 medicamentos prescritos durante su estancia hospitalaria, se considerará que no tuvo polifarmacia. Si se le más de 5 medicamentos, se considerará como polifarmacia. (1) En caso que se le hayan prescrito más de 10 medicamentos, se considerará como gran polifarmacia. (13)

Gradación de Riesgo de PIM: Gradación de riesgo clínico de cada PIM, según fue determinada por Lexicomp® en el programa Lexi-interact® en la **tabla 1**. (14)

### **Análisis de datos.**

Primero, se reportaron los datos recolectados de las variables categóricas y numéricas, incluyendo las medidas de dispersión. Tras esto se probó la distribución de variables mediante histogramas, pruebas de asimetría y curtosis para evaluar si eran de distribución normal o no. Se hizo análisis separados para las PIM totales y las de grado D o X, porque estas últimas incluyen una sugerencia de cambio de terapéutica según el programa Lexi-interact®. Se realizó el análisis de los grupos VIH positivo y negativo para evaluar si eran homogéneos, aplicando la prueba no paramétrica de Mann Whitney o  $\chi^2$ , dependiendo si las variables a comparar eran numéricas o categóricas (15). Luego, se analizaron subgrupos de pacientes definidos por cada una de las variables en estudio, comparando el número de PIM utilizando la prueba de Mann Whitney; tanto para cantidad total de PIM como para las de grado D o X (15). Además, se comparó el número de PIM contra las variables numéricas mediante la prueba Rho de Spearman. Se buscó también diferencias entre los momentos de aparición de PIM utilizando el test de Friedman, y la prueba de rango con signo de Wilcoxon como post-hoc. La frecuencia de participación de medicamentos en las PIM y la frecuencia de las mismas fueron reportadas también.

### **Aspectos éticos**

El estudio realizado fue previamente aprobado por los comités de ética del Hospital Cayetano Heredia, y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

No se utilizó consentimientos informados, ya que sólo se utilizaron los datos de las historias clínicas, sin tratar directamente a los pacientes y no hubo una intervención sobre sus terapéuticas.

Como se mencionó, se protegieron los datos obtenidos, con el uso de un disco duro externo cifrado. El único dato recolectado con capacidad de identificar a los pacientes fue su número de historia clínica, mediante el cual sólo los podría identificar el hospital.

Cada vez que se registró una nueva PIM en un paciente, se comunicó al equipo de piso en un plazo máximo de 24 horas desde su detección.

## 5. Resultados

Entre los 113 pacientes que fueron incluidos en este estudio (48 del servicio de medicina interna y 65 del servicio especializado en enfermedades infecciosas) se observaron 633 PIM. El motivo de exclusión más frecuente fue un tiempo de hospitalización mayor de dos semanas al inicio de la observación; solo dos pacientes fueron excluidos por edad. Se observaron 23 pacientes VIH positivos, entre los cuales se registraron 118 PIM. Se observaron 90 pacientes VIH negativos, entre los cuales se registraron 515 PIM. En la muestra se observó que 85.84% tuvo una prescripción con al menos una PIM, y el 61.95% al menos una PIM de grado D o X. Entre los pacientes VIH positivos, 82.61% tuvo una prescripción con al menos una PIM, y el 60.87% al menos una PIM de grado D o X. Entre los pacientes VIH negativos se observó que el 86.67% tuvo al menos una PIM, y el 62.22% al menos una PIM de grado D o X.

En la **Tabla 2** se observa la distribución de características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. En la población la media de edad es de  $51.1 \pm 18.3$  años. El

50.4% de pacientes incluidos en el estudio son de sexo masculino y el 49.6% de sexo femenino. La mediana de longitud de estancia hospitalaria es de 10 días [Intervalo Intercuartil (IIC) 7-20] días. El 8% de pacientes en el estudio fueron admitidos a cuidados críticos. La mediana del ICC-Q es 2 (IIC 0-4) puntos. El 20.4% de los pacientes incluidos fue VIH positivo, de los cuales el 56.5% recibía TAR. La mediana del número de PIM por paciente encontrado es de 3 (IIC 1-7) PIM, y la mediana de interacciones de grado D o X es de 1 (IIC 0-2) PIM por paciente. Se compararon las características de los pacientes VIH positivos y VIH negativos, encontrándose una diferencia significativa solo entre sus puntajes en el ICC-Q en favor del grupo VIH positivo (1 IIC 0-2 vs 4 IIC 4-4) y en la proporción de pacientes que utilizaban TAR, también a favor del grupo VIH positivo (0 vs 56.5%). Cabe mencionar que no se encontró una diferencia significativa entre la cantidad de PIM, de cualquier gradación, entre los grupos VIH positivo y negativo.

En la **Tabla 3** se observa el análisis por subgrupos, tomando el número de PIM como variable de respuesta. Se puede apreciar que la mediana de PIM en pacientes que fueron admitidos a cuidados críticos (8, IIC 3-17) fue significativamente mayor a los que no (3, IIC 1-7) ( $p=0.043$ ). Además, la mediana de PIM en pacientes que presentaron polifarmacia (4, IIC 2 - 8) ( $p<0.001$ ) o gran polifarmacia (8, IIC 4 - 13) ( $p<0.001$ ) fue significativamente mayor que la de los que no (1, IIC 0 - 1.5 y 1, IIC 0.75 - 3; respectivamente).

En la **Tabla 4**, se observa la comparación por subgrupos en cuanto a número de PIM de grado D o X. De manera similar a lo mostrado en la Tabla 3, se observó que los pacientes que presentaron polifarmacia (1, IIC 0-3) ( $p<0.001$ ) o gran polifarmacia (2, IIC 1-4) ( $p<0.001$ ) presentaron más PIM en grado D o X que los que no (0, IIC 0-0 y 0, IIC 0-1; respectivamente). En contraste con lo presentado en la Tabla 3, no se mostró

diferencia significativa en la cantidad de PIM entre los pacientes que fueron admitidos a cuidados críticos y los que no.

La edad del paciente, sexo, estatus VIH, admisión a cuidados críticos y si recibió o no TAR no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación al número de PIM totales o de grado D o X.

Al estudiar la asociación con variables numéricas, se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la longitud de estancia hospitalaria y el número de PIM halladas ( $Rho=0.468$ ,  $p<0.001$ ) y con las de grado D o X ( $Rho=0.512$ ,  $p<0.001$ ). Se observó un efecto similar entre el número de medicamentos utilizados y la cantidad de PIM totales ( $Rho=0.788$ ,  $p<0.001$ ) así como con las de grado D o X ( $Rho=0.631$ ,  $p<0.001$ ). No se encontró tal correlación entre la edad de los pacientes y el número de PIM totales ( $Rho=0.165$ ,  $p=0.081$ ) o de grado D o X ( $Rho=0.137$ ,  $p=0.149$ ). No se buscó la correlación con el ICC-Q porque su distribución no cumplía el requisito de relación monótonica con la variable “número de PIM”.

En la **Tabla 5** se realizan pruebas de Friedman y de rangos con signo de Wilcoxon como post-hoc para buscar el momento de la hospitalización que presenta mayor aparición de PIM. Hay diferencia estadísticamente significativa entre la cantidad de PIM totales encontradas en los primeros 5 días de hospitalización y el resto de la estancia hospitalaria (vs días 6-10,  $p=0.003$ ; vs días 11 en adelante,  $p<0.001$ ). Se encuentra también una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la aparición de PIM de grado D o X al comparar los primeros cinco días de hospitalización con los días 11 en adelante ( $p=0.007$ ).

En la **Tabla 6** se observan los medicamentos que intervinieron con mayor frecuencia en PIM. El más frecuente fue tramadol con 209 PIM (33.17%), seguido de dimenhidrinato con 118 PIM (18.73%) y paracetamol con 88 PIM (13.97%). Además,

se registró las PIM que presentaron mayor frecuencia en la **Tabla 7**. La más frecuente fue paracetamol + tramadol en 61 pacientes (53.98%), seguida por dimenhidrinato + tramadol en 51 (45.13%), y furosemida + tramadol en 13 (2.06%). El resto de PIM presentaron frecuencias de 10 pacientes o menos.

## **6. Discusión**

Los resultados del estudio indicaron que dentro de la muestra, el 85.84% de pacientes presentaron PIM dentro de su terapéutica. Lo cual concuerda con el estudio realizado por Ramez et al. donde se halló PIM en un 85.6% de pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna (16). En contraste, en un estudio realizado en España por Ibañez et al. se obtuvo una frecuencia de 43%; sin embargo, excluía pacientes oncológicos o en estado terminal por lo que no es comparable con la población objetivo del estudio, donde sí se incluyeron pacientes con las características mencionadas. (17).

Según la comparación por subgrupos, sólo la longitud de estancia hospitalaria, cantidad de medicamentos, grado de polifarmacia, y la admisión a cuidados críticos, sugerirían una asociación positiva estadísticamente significativa con la presencia de PIM. Estancias largas en el hospital o el uso de terapia intensiva se asocian a pacientes con mayores comorbilidades, con mayor probabilidad de polifarmacia, y con incremento del riesgo de PIM. (1) (18).

El presente estudio no sugirió la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el estatus de VIH y la cantidad de PIM. Esto difiere de otros estudios, donde se observa una asociación positiva entre ser VIH positivo y la presencia de PIM. (8) (9) (10). Una de las razones por las que se sospecha que no se observó una posible asociación en el estudio es debido a la baja cantidad de pacientes VIH incluidos en el estudio, y la baja frecuencia de uso de TAR entre ellos (56.5%). Se ha visto que estos

medicamentos presentan una gran cantidad de PIM (8) (10). Por lo tanto, es muy posible que la muestra carezca de poder suficiente para evaluar si existe una diferencia significativa en el número de PIM de acuerdo al estatus VIH.

Una de las variables que sugieren una asociación con la cantidad de PIM de cualquier grado fue la cantidad de medicamentos utilizados, ya sea categorizada en grados de polifarmacia o como variable numérica. Esto concuerda con lo encontrado en la literatura, donde se revisa que cada medicamento adicionado a la terapia aumentaba la probabilidad de que se presenten efectos adversos en 10% (19)

Los resultados también sugieren una correlación entre la cantidad de PIM y la longitud de estancia hospitalaria, en concordancia con otros estudios (20) (21) (22); implicando una posible relación entre la cantidad de PIM y la longitud de estancia hospitalaria. El presente estudio permite identificar las posibles asociaciones, pero se recomienda realizar otros estudios con diseños analíticos para confirmarlas. Se observó que la mayor parte de las PIM suceden por primera vez en los primeros cinco días de hospitalización; por lo cual se entiende que este periodo sería el ideal para probar una intervención con interés en disminuir la cantidad de PIM. Ello se explicaría porque el enfoque y tratamiento suele definirse al inicio de la hospitalización de acuerdo al estado del paciente.

En el estudio de Fontanele et.al, realizado en pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva, se describió que la mayoría de los manejos clínicos frente a la aparición de PIM fue la observación, seguido por el monitoreo de la respuesta terapéutica. (23) Si bien estas medidas fueron tomadas en una unidad de cuidados críticos, se considera que son de necesidad para cualquier paciente, por lo que el equipo de trabajo debe estar al tanto de las PIM y alerta a la posibilidad que se manifiesten para realizar un manejo oportuno. En el presente estudio, 80.53% de los pacientes tuvieron alguna PIM que

requeriría un abordaje similar (grado C en adelante); por lo cual sería conveniente un monitoreo específico de PIM en los pacientes.

Una de las limitaciones del estudio fue que se obtuvieron datos de un número pequeño de pacientes VIH positivos (23/113). Por ello la cantidad de pacientes podría haber sido insuficiente para analizar con poder suficiente las diferencias entre los grupos VIH positivos y negativos. Otra limitación fue que no se recolectaron datos de algunas hospitalizaciones de inicio a fin, debido a que se detuvo el seguimiento de ciertos pacientes cuando fueron transferidos a otros servicios o debido a que permanecieron hospitalizados luego de la fecha de fin de la observación.

La gran cantidad de PIM que involucran tramadol deriva del amplio uso de este medicamento en los pacientes. Se observó que se utilizaba tramadol como medicamento inicial para el manejo del dolor, sin importar la severidad de este. En guías de manejo de dolor no se recomienda este abordaje para el tratamiento inicial del dolor, sino utilizar un manejo escalonado a partir de anti inflamatorios no esteroideos (AINES) o paracetamol. (24) El manejo observado podría aumentar, además de PIM, la frecuencia de efectos adversos y causar tolerancia. (25) A pesar de tener bajo potencial como droga de abuso, esto sigue siendo una posibilidad. (25) (26) La situación de prescripciones para dolor en el hospital estaría también limitada por la poca variedad de analgésicos disponibles en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; a partir del cual se abastecen las farmacias de los hospitales del Ministerio de Salud, como el hospital donde se realizó el estudio. Este petitorio incluye sólo cinco AINES, de los cuales 2 son inyectables y 3 están disponibles en formulación oral; además del paracetamol. (27) Podría realizarse un estudio cualitativo de métodos mixtos para identificar deficiencias en los hábitos y conocimientos sobre prescripción e implementar mejoras respecto a ello. Es posible que



hubiera menos PIM y se mejorara el manejo del dolor en pacientes hospitalizados si se implementara un algoritmo de manejo del dolor adecuado a las posibilidades de la institución.

Se proponen dos formas de disminuir la cantidad de PIM encontradas en los pacientes. Una de ellas sería que el equipo de piso haga uso de software de detección de PIM, tal como Lexi-interact®, Medscape®, u otros (28). También se podría incluir la participación de un químico farmacéutico en la visita médica. En el estudio de Scarsi et al. se demostró que la presencia de un químico farmacéutico en la visita médica contribuye en la disminución de las PIM al monitorear las prescripciones; además de una menor incidencia y permanencia de errores relacionados a dosis ajustadas, administración de medicamentos y monitoreo específico de pacientes. (29) (30). Estas proposiciones incurrirían en costos hacia la institución, por lo cual debería hacerse un estudio de costo-beneficio al respecto.

Para ampliar los conocimientos respecto a las prescripciones, podría realizarse estudios de métodos mixtos para identificar y cuantificar los conocimientos de los médicos sobre sus hábitos de prescripción y cómo los adquirieron: durante su formación de pregrado, posgrado o empíricamente. También identificar si los hábitos de prescripción son influidos por la variedad limitada de medicamentos disponibles en las instituciones. Luego de ello se buscarían formas de implementar mejoras a las carencias identificadas.

Se plantea la realización de un estudio posterior sólo en pacientes VIH positivos, permitiendo la evaluación en cuanto a los posibles efectos de la TAR en nuestro medio y demás medicaciones que sean prescritas en este grupo de pacientes. También se sugiere la evaluación, mediante un seguimiento activo, de los efectos reales observados

en pacientes cuya prescripción involucra las PIM más frecuentes encontradas en este estudio; es decir, buscar la incidencia de interacciones medicamentosas manifiestas.

## **7. Conclusiones**

La frecuencia de PIM encontrada en este estudio es similar a la de estudios previos realizados en otros países. No se encontró diferencia en la frecuencia de PIM entre los pacientes VIH positivos y negativos, ni entre los pacientes que reciben TAR y los que no. Sin embargo, sí se encontró una mayor frecuencia de PIM en pacientes con polifarmacia o estancias hospitalarias más largas, en forma similar a lo encontrado en la literatura.

## **8. Recomendaciones**

Para disminuir la frecuencia de PIM podría ser beneficioso implementar un protocolo interdisciplinario de monitoreo de pacientes. Asimismo, se sugiere implementar medidas de prevención de errores en la prescripción, como la inclusión de un farmacéutico en rondas clínicas o el uso de software para tal fin, los cuales deberán ser evaluados por la institución.

Como objetivo de estudios futuros, se podría evaluar cuántas PIM se manifiestan en interacciones medicamentosas, y su impacto en los pacientes. Asimismo, se podría diseñar un estudio experimental con mayor poder para encontrar una asociación entre la cantidad de PIM y estatus VIH. Además, se podría evaluar los hábitos de prescripción= y confirmar prospectivamente las asociaciones encontradas en este estudio, para así generar mejoras en los procesos de prescripción y monitoreo.

## **9. Declaración de conflictos de interés**

Los autores niegan conflictos de interés.

## 10. Agradecimientos

A nuestros padres, a nuestra familia por su apoyo incondicional durante toda la carrera, y sobre todo durante la ejecución de este trabajo. A nuestros asesores el Dr. Martín Montes y el Dr. Enrique Cornejo por confiar en nosotros y brindarnos su vasta experiencia en investigación. Al Dr. Michael Reyes... por su apoyo constante y sus consejos durante todo este proceso. A nuestros amigos, que supieron darnos palabras de aliento cuando más las necesitábamos.

## 11. Referencias Bibliográficas

- (1) Fasipe OJ, Akhideno P. E, Nwaiwu O, Adelosoye A. Assessment of prescribed medications and pattern of distribution for potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients attending the Nephrology Clinic of Lagos University Teaching Hospital in Sub-Saharan West Africa. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2017 Oct;Volume 9:125–32.
- (2) May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2016 Apr;7(2):69–83.
- (3) Pirmohamod M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ. Drug-drug interaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *Br Med J*. 2004;329:5–19.
- (4) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(16):1200–1205
- (5) Miller C, El-Kholi R et al. Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27(10):1379–1386
- (6) Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015 Ago;33(7):e15–30.
- (7) Yuniastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pacific Allergy*. 2014;4(1):54.
- (8) Santos W, Secoli S, Padoin S. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2016;24(0).
- (9) Giraldo N, Amariles P. et al. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2009-2014 *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (Supl 1): 36-53

- (10) Córdova E, Porteiro N, et al. Prevalencia de interacciones medicamentosas con fármacos anti-retrovirales en Buenos Aires, Argentina. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (Supl 1): 54-59
- (11) de Maat M M, de Boer A, Koks C H, Mulder J W, Meenhorst P L, van Gorp E C, et al. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 121-30.
- (12) Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *American Journal of Epidemiology*. 2011 Mar 15;173(6):676–82.
- (13) Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs & aging*. 2009;26(12):1039-48.
- (14) Wolters Kluwer CDI: Lexi-Interact Version 1.1 [software]. 2016 [citado 30 mayo 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)
- (15) Corder GW, Foreman DI. *Nonparametric statistics: a step-by-step approach*. Second edition. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2014. 267 p.
- (16) Constantino Chahin, R. Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Junio 2014 - Diciembre 2015. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* [Internet]. 2015;34(2):21-26. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55946336001>
- (17) Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farmacia Hospitalaria*. 2008 Ago;32(5):293–7.
- (18) Castro, J. Orozco, J. Marín D. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. *Rev. Méd. Risaralda* 2016; 22 (1): 52-57
- (19) Santos W, Secoli S, Padoin S. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2016;24(0).
- (20) Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, et al. Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm*. 2013 Jun;35(3):455-62.
- (21) Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, et al. Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm*. 2013 Jun;35(3):455–62.
- (22) Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(3):266–72.
- (23) Alvis O, De Coll L, Chumbimune L, Diaz C, Diaz J, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH – SIDA. *An Fac Med*. 2009;70(4):266-72.
- (24) Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010 Jun;56(6):514-7, e202-205.
- (25) Expert Committee on Drug Dependence. *Tramadol Update Review Report*. Geneva: World Health Organization; 2014.3
- (26) Ojha R, Bhatia SC. Tramadol dependence in a patient with no previous substance history. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(1):PCC.09100779.
- (27) Documento Técnico: *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud* [Internet]. Lima: Ministerio de Salud (Perú); c2015 [citado 2018 Oct 29].

Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM\\_399-2015.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM_399-2015.pdf)

- (28) Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016 Dic;5(4):257-63.
- (29) Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Nov;59(21):2089-92.
- (30) Cornu P, Steurbaut S, Soštarić S, Mrhar A, Dupont AG. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int J Clin Pharm.* 2014 Jun;36(3):519-25.

## 12. Tablas, gráficos y figuras

Tabla 1: Significado de grados de riesgo de PIM según Lexicomp®

Grado	Significado
X	<b>Evitar combinación:</b> Existen datos que demuestran que los agentes específicos interactúan entre sí de una manera clínicamente significativa. Los riesgos asociados con el uso concomitante usualmente son mayores a los beneficios. Estos agentes generalmente se consideran contraindicados.
D	<b>Considerar modificación de la terapia:</b> Los datos demuestran que las dos medicinas pueden interactuar entre ellas en una manera clínicamente significativa. Una valoración específica al paciente debe ser efectuada para determinar si los beneficios de la terapia concomitante son mayores que los riesgos. Se deben tomar acciones específicas para llegar a los beneficios y/o minimizar la toxicidad que resulte del uso concomitante de los agentes. Estas acciones pueden incluir monitoreo agresivo, cambios empíricos de dosis o elegir agentes alternativos.
C	<b>Monitorear terapia:</b> Los datos demuestran que los agentes especificados pueden interactuar entre sí de una manera clínicamente significativa. Los beneficios del uso concomitante de estos dos medicamentos usualmente son mayores que los riesgos. Se debe implementar un plan de monitoreo apropiado para identificar los efectos negativos potenciales. Se puede necesitar ajustar la dosis de uno o ambos agentes en una minoría de los pacientes.
B	<b>No se requieren acciones:</b> Los datos demuestran que los agentes especificados pueden interactuar entre sí, pero hay poca o ninguna evidencia de manifestaciones clínicas resultantes de su uso concomitante
A	<b>No se conocen interacciones:</b> Los datos no han demostrado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los agentes especificados.

Fuente: Wolters Kluwer CDI: Lexi-Interact Version 1.1 [software]. 2016 [citado 30 mayo 2018]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)

Tabla 2. Frecuencias de características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Característica	Total (n=113)	VIH- (n=90)	VIH+ (n=23)	p
Edad, años, media (DE)	51.1 (18.3)	51.6 (18.2)	49 (19.0%)	0.580
Sexo femenino	56 (49.6%)	44 (48.9%)	12 (52.2%)	0.779
Longitud de estancia hospitalaria, días, mediana (IIC)	10 (7 - 20)	10 (7 - 20.3)	12 (7 - 20)	0.892
Admisión a cuidados críticos	9 (8.0%)	7 (7.8%)	2 (8.7%)	0.885
<b>ICC-Q, mediana (IIC)</b>	2 (0 - 4)	<b>1 (0 - 2)</b>	<b>4 (4 - 4)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Cantidad de medicamentos, mediana (IIC)	10 (6 - 14)	10 (6 - 14)	9 (6 - 13)	0.541
Nº de PIM, mediana (IIC)	3 (1 - 7)	3 (1 - 7)	3 (1 - 8)	1.000
Nº de PIM grado D ó X, mediana (IIC)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)	0.445
<b>Terapia antirretroviral</b>	<b>13 (11.5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>13 (56.5%)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Datos reportados como N° (%), excepto cuando se indique.

Abreviaturas: **DE**, desviación estándar; **IIC**, Intervalo inter cuartil; **PIM**, potenciales interacciones medicamentosas; **ICC-Q**, Índice de comorbilidad de Charlson modificado por Quan

Tabla 3. Análisis por subgrupos comparando número de potenciales interacciones medicamentosas

Variables	mediana	IIC	p
Sexo			0.203
Masculino (n=57)	3	2 - 8	
Femenino (n=56)	2.5	1 - 6.5	
Edad			0.447
<65 (n=82)	3	1 - 7	
≥65 (n=31)	3	1 - 12	
<b>Admisión a cuidados críticos</b>			<b>0.044</b>
No (n=104)	3	1 - 7	
Si (n=9)	8	3 - 17	
Status de VIH			1
No (n=90)	3	1 - 7	
Si (n=23)	3	1 - 8	
Terapia antiretroviral *			0.687
No (n=10)	7	1 - 10	
Si (n=13)	3	1 - 7	
<b>Polifarmacia (&gt;5)</b>			<b>&lt;0.001</b>
No (n=19)	1	0 - 1.5	
Si (n=94)	4	2 - 8	
<b>Gran Polifarmacia (&gt;10)</b>			<b>&lt;0.001</b>
No (n=60)	1	0.75 - 3	
Si (n=53)	8	4 - 13	

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia adquirida, **IIC:** Intervalo intercuartil.

\* Calculado respecto a un total de 23 pacientes VIH positivos. El resto de los cálculos fueron respecto al total de 113 pacientes



Tabla 4. Análisis por subgrupos comparando número de potenciales interacciones medicamentosas de grado D o X

Variables	mediana	IIC	p
Sexo			0.146
Masculino (n=57)	1	0 - 2	
Femenino (n=56)	1	0 - 2	
Edad			0.575
<65 (n=82)	1	0 - 2	
≥65 (n=31)	1	0 - 4	
Admisión a cuidados críticos			0.319
No (n=104)	1	0 - 2	
Si (n=9)	3	0 - 8	
Status de VIH			0.445
No (n=90)	1	0 - 2	
Si (n=23)	1	0 - 3	
Terapia antiretroviral *			0.818
No (n=10)	2	0 - 3	
Si (n=13)	1	0 - 2	
<b>Polifarmacia (&gt;5)</b>			<b>&lt;0.001</b>
No (n=19)	0	0 - 0	
Si (n=94)	1	0 - 3	
<b>Gran Polifarmacia (&gt;10)</b>			<b>&lt;0.001</b>
No (n=60)	0	0 - 1	
Si (n=53)	2	1 - 4	

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia adquirida, **IIC:** Intervalo intercuartil.

\* Calculado respecto a un total de 23 pacientes VIH positivos. El resto de los cálculos fueron respecto al total de 113 pacientes

Tabla 5 : Diferencias entre el momento de aparición de PIM

Tipo de PIM	PIM en días	Mediana	IIC	Test de Friedman	Rangos con signo de Wilcoxon vs		
					1 a 5	6 a 10	11 a más
	<b>1 a 5</b>	<b>2</b>	<b>1 - 3</b>		-	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>
Totales	6 a 10	0	0 - 2	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	-	0.331
	11 a más	0	0 - 1		<b>&lt;0.001</b>	0.331	-
	1 a 5	0	0 - 1		-	0.096	<b>0.007</b>
Grado D ó X	6 a 10	0	0 - 0	<b>&lt;0.001</b>	0.096	-	0.345
	11 a más	0	0 - 0		<b>0.007</b>	0.345	-

Tabla 6: Medicamentos prescritos durante la hospitalización que presentaron el mayor porcentaje de PIM

Medicamento prescrito	Número de prescripciones	Porcentaje de prescripciones
tramadol	209	33.17%
dimenhidrinato	118	18.73%
paracetamol	88	13.97%
metoclopramida	45	7.14%
haloperidol	40	6.35%
Furosemida	38	6.03%

Tabla 7.1 PIM con mayor incidencia con grado B o C

Medicamentos		Número de prescripciones	Porcentaje de PIM	Valoración de riesgo	Efecto
Paracetamol	Tramadol	61	9.68%	B	Disminución absorción paracetamol
Furosemida	Tramadol	13	2.06%	C	Aumento efecto diurético
Metoclopramida	Tramadol	10	1.59%	C	Aumenta efecto metoclopramida
Metoclopramida	Paracetamol	9	1.43%	B	Aumenta absorción paracetamol
Insulina NPH	Insulina R	9	1.43%	C	Aumenta hipoglicemia
Dimenhidrinato	Haloperidol	7	1.11%	C	Depresión sistema nervioso central
Dimenhidrinato	Hioscina	7	1.11%	C	Aumento efecto anticolinérgico
Cloruro de potasio	Enoxaparina	7	1.11%	C	Aumenta hiperkalemia
Bromuro de ipatropio	Tramadol	6	0.95%	C	Aumento efecto anticolinérgico
Cotrimoxazol	Lamivudina	5	0.79%	C	Aumenta concentración sérica lamivudina
Dimenhidrinato	Metoclopramida	5	0.79%	C	Disminuye efecto metoclopramida

Tabla 7.2 PIM con mayor incidencia con grado D o X

Medicamentos prescritos		Número de prescripciones	Porcentaje de PIM	Valoración de riesgo	Efecto
Dimenhidrinato	Tramadol	51	8.10%	D	Depresión SNC
Diazepam	Tramadol	6	0.95%	D	Depresión SNC
Haloperidol	Tramadol	5	0.79%	D	Depresión SNC
Pirazinamida	Rifampicina	5	0.79%	D	Incrementa hepatotoxicidad
Citrato de potasio	Dimenhidrinato	5	0.79%	X	Aumento efecto ulcerogénico
Haloperidol	Risperidona	4	0.63%	D	Prolongación QTc
Dimenhidrinato	Petidina	4	0.63%	D	Depresión SNC
Bromuro de ipatropio	Dimenhidrinato	4	0.63%	X	Aumento efecto anticolinérgico
Petidina	Tramadol	3	0.48%	D	Depresión SNC
Gabapentina	Tramadol	3	0.48%	D	Depresión SNC
Morfina	Tramadol	3	0.48%	D	Depresión SNC
Hioscina	Tramadol	3	0.48%	D	Depresión SNC
Efavirenz	Tramadol	3	0.48%	D	Depresión SNC
Mirtazapina	Tramadol	3	0.48%	D	Depresión SNC

SNC: Sistema Nervioso Central