



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

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

**“FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS
DE REACCIONES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS E INTERACCIONES
FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL EN LIMA, PERÚ”**

Frequency and characteristics of adverse drug
reactions and drug-drug interactions in hospitalized
patients in a Level III-1 Hospital of Lima, Perú

Autores:

María Tirssa Yori Mejía
Denisse Valeria Palomino Calle
José Enrique Castañeda Apolinario

Asesores:

Samalvides Cuba, Frine
Huayanay Falconi, Leandro

2019

JURADO EVALUADOR

Germán Málaga Rodríguez

Carlos Salazar Ordoñez

Nati Leiva Reuyes

ASESORES

Frine Samalvides Cuba

Leandro Huayanay Falconi

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés que puedan estar influyendo en los resultados o conclusiones expresadas en el presente trabajo de investigación.

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo de investigación fue autofinanciado, sin apoyo de otras instituciones.

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a Noel, Nelly y Fresia.

TABLA DE CONTENIDOS

Resumen

Abstract

Introducción 1

Materiales y métodos 4

Resultados 8

Discusión 12

Limitaciones 18

Conclusiones 18

Referencias Bibliográficas 19

Tablas, gráficos y figuras 25

Anexos

RESUMEN

Antecedentes: Las reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas constituyen problemáticas de gran impacto en la salud pública.

Objetivo: Determinar la frecuencia y características de las reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de tipo transversal, utilizando datos obtenidos a partir de historias clínicas durante un periodo de 3 días. Se registraron las sospechas de reacciones adversas y se determinó la imputabilidad, severidad y previsibilidad. Se analizó la terapéutica en busca de interacciones farmacológicas mediante Lexicomp® y se estableció el nivel de evidencia, severidad y riesgo.

Resultados: Se identificaron 22 reacciones adversas a medicamentos en 17 de los 386 pacientes hospitalizados (4.4%), siendo las más frecuentes las moderadas (54.54%) y no previsibles (77.27%) El sistema mayormente afectado fue el digestivo y la manifestación clínica más frecuente fue náuseas. El grupo farmacológico más frecuentemente asociado a reacciones adversas fue el de los antimicrobianos. Se identificaron 331 interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en 176 pacientes (45.59%), con una media de 0.86 ± 1.4 interacciones por paciente. Predominaron las interacciones farmacodinámicas (68.3%), moderadas (63.7%) y de evidencia regular (72.5%). La interacción farmacológica más frecuente fue entre opiodes/depresores del SNC (23.6%). Se encontró asociación significativa entre la presencia de interacciones farmacológicas y el número de fármacos prescritos ($p=0.000$) e insuficiencia renal ($p<0.004$).

Conclusiones: La prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados fue de 4.40%. Las interacciones farmacológicas representan un problema serio que requiere mayor atención por parte de los profesionales de salud.

Palabras clave: *reacciones adversas a medicamentos, interacciones farmacológicas, hospitalización.*

ABSTRACT

Background: Adverse drug reactions and drug-drug interactions constitute problems of great impact on public health.

Objectives: To determine the frequency and characteristics of adverse drug reactions and drug-drug interactions identified by intensive in hospitalized patients at Cayetano Heredia Hospital.

Materials and methods: A descriptive and cross-sectional study was conducted for a period of 3 days, using data obtained from medical records. Suspected adverse drug reactions were recorded and causality, severity and preventability assessment was done. The prescriptions were analyzed for the potential drug-drug interactions using Lexicomp®. Identified drug-drug interactions were categorized by level of evidence, severity and risk.

Results: Of 386 patients, 22 adverse drug reactions were identified in 17 patients (4.4%). Of all adverse drug reactions, 54.54% were serious and 77.37% preventable. Gastrointestinal system was the most frequently compromised and nausea was the most frequent manifestation. The drug class more frequently associated to adverse drug reactions was antibiotics. 331 drug-drug interactions were identified in 176 patients (45.59%), with a mean of 0.86 ± 1.4 interactions per patient. Of all drug-drug interactions, 68.3% were pharmacodynamic, 63.7% of moderate severity and 72.5% of regular evidence. The most frequent drug-drug interaction was between opioids and nervous system depressors (23.6%). The prevalence of drug-drug interactions was associated with number of drugs prescribed ($p=0.000$) and acute renal injury ($p<0.004$).

Conclusions: The prevalence of adverse drug reactions was 4.40%. Drug-drug interactions represent a serious problem that requires more attention from health workers.

Key words: *adverse drug reactions, drug-drug interactions, hospitalization*

INTRODUCCIÓN

La introducción de los medicamentos marcó un hito en la historia de la medicina, así como la subsecuente aparición de reacciones adversas e interacciones farmacológicas secundarias a su uso, constituyendo problemáticas de gran impacto en la salud pública.

En 1966, Seidl y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en el Hospital Johns Hopkins donde se concluyó que 1 de cada 20 ingresos hospitalarios estaban asociados a una reacción adversa a medicamentos; y 1 de cada 5 pacientes la experimentaba durante su hospitalización (1). En 1998, *Lazarou*, estimó una mortalidad de 0.32% secundaria a reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados, con una cifra alarmante de 106 mil muertes en el año 1994, y catalogándola como la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos (2). En la actualidad, es catalogada como una de las diez principales causas de mortalidad a nivel mundial (3). A nivel nacional, según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la incidencia de reacciones adversas a medicamentos se triplicó desde el 2010 al 2017, alcanzando una incidencia máxima de 778 reacciones adversas en el año 2016 (4). Las manifestaciones clínicas de una reacción adversa dependen de una serie de factores relacionados tanto con el fármaco como con el paciente y el medio. Los factores de riesgo dependientes del fármaco dependen de la inmunogenicidad, antigenicidad, alergenidad, vía de administración, dosis del fármaco y duración del tratamiento (5). Dentro de los factores dependientes del paciente se han descrito los siguientes: edad, sexo, raza, genética, gestación, enfermedades concomitantes y polifarmacia (6,7). Múltiples estudios han

demostrado que las reacciones adversas se pueden manifestar con diferentes signos y síntomas de severidad variable: desde un rash cutáneo hasta el shock anafiláctico (6,7,8). La variedad de manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos es determinada, en parte, por la diversidad de fármacos disponibles hoy en día. Debido a esto, la Comisión de Excelencia Clínica de Australia ha identificado un grupo de medicamentos que deberían considerarse de alto riesgo a nivel mundial. Estos medicamentos incluyen a los antimicrobianos, potasio y otros electrolitos, insulina, narcóticos (opioides) y agentes sedantes, quimioterapia y heparina y otros anticoagulantes (9). Estos medicamentos están agrupados bajo el acrónimo *A PINCH*.

Asimismo, diversos estudios han demostrado que a medida que la cantidad de fármacos prescritos por paciente aumenta, también lo hace el riesgo de interacciones farmacológicas (10). Se estima una incidencia de 3% a 5% de interacciones farmacológicas en pacientes tratados con menos de cinco fármacos; y cerca del 20% en aquellos que reciben de diez a veinte fármacos (11). Es importante mencionar que no todas las interacciones farmacológicas son perjudiciales o clínicamente relevantes, sino que también algunas pueden ser beneficiosas e incluso ser utilizadas como ventaja terapéutica (12). Tanto el efecto como la severidad de las interacciones farmacológicas pueden variar de un paciente a otro (13). Dentro de los factores que afectan la susceptibilidad a una interacción farmacológica se han descrito: edad, genética, estado nutricional y comorbilidades (14).

Hoy en día, con el aumento de la expectativa de vida y la reducción de tasas de fertilidad, el envejecimiento de la población ha supuesto la necesidad de

medicamentos para tratar y prevenir enfermedades crónicas (15). Esta necesidad se ha visto satisfecha con el fácil acceso a medicamentos y la mejora en su comercialización en los últimos años, suponiendo un mayor riesgo de producirse alguna reacción adversa a medicamentos o interacción farmacológica.

A pesar de los múltiples estudios existentes sobre la farmacovigilancia, los estudios nacionales son limitados. Es necesario sensibilizar al personal de salud sobre la importancia de los daños que pueden suponer los medicamentos y de establecer una estrategia para promover el uso racional de estos y de ese modo, mejorar la calidad de la asistencia médica. Esto permitirá, así mismo, una disminución en el coste económico que genera la propia iatrogenia farmacológica.

Debido a la importancia del tema y a la necesidad de garantizar la seguridad de los medicamentos, se ejecutó una investigación con el objetivo de determinar la frecuencia y características de las reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal

Población

Totalidad de historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia durante un periodo de 3 días

Criterios de selección

a. Criterio de inclusión:

Datos de paciente hospitalizado en los Departamentos de Medicina, Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas, Cirugía, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Emergencia y Cuidados Críticos al momento de la recolección de datos, obtenidos a partir de la Historia Clínica del mismo

b. Criterios de exclusión:

Datos de paciente que no cuente con Historia Clínica

Datos de paciente que no cuente con Hoja de Terapéutica

Muestra

Se incluyeron las historias clínicas de todos los pacientes hospitalizados en los Departamentos de Medicina, Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas, Cirugía, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Emergencia y Cuidados Críticos en el Hospital Cayetano Heredia.

Definición operacional de variables

Fármaco o medicamento: Producto farmacéutico utilizado en el cuerpo humano para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función biológica.

Reacción adversa a medicamentos: “Cualquier efecto perjudicial o no deseado que curre tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función biológica” (16).

- a.** Imputabilidad: Aproximación de la relación causa – efecto entre la administración de un fármaco y la aparición de una reacción adversa atribuido a dicho fármaco según el Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo (Anexo 1)(17). Puede ser definitiva o probada, probable, posible o dudosa.
- b.** Severidad: Determinada mediante la Escala de Severidad de Hartwig y Siegel modificada (Anexo 2), teniendo en cuenta la necesidad de un tratamiento farmacológico (antídoto), necesidad de la suspensión del fármaco sospechoso y las consecuencias de la reacción adversa (hospitalización, prolongación de esta, secuelas, muerte)(18). Puede ser leve, moderada o severa.
- c.** Previsibilidad: Establecida mediante la Escala de Evaluación de Previsibilidad de Shummock y Thornton modificada (Anexo 3)(19). Puede ser previsible, no previsible o desconocida.

Interacción farmacológica: “Modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas o sustancias exógenas en el organismo” descrita como presente o ausente según Base de datos Lexicomp® (20).

- a.** Severidad: Efecto clínico de la interacción farmacológica en el paciente determinado en leve, moderada, o severa según Base de datos Lexicomp®.
- b.** Nivel de evidencia: Grado de documentación de la interacción asignado por Base de datos Lexicomp®. Puede ser: excelente, buena, regular o pobre.

- c. Grado de riesgo: Grado de riesgo de la interacción asignado por Base de datos Lexicomp®. Clasificadas de acuerdo a necesidad de alterar la prescripción en A, B, C, D, X. (Anexo 4)

Procedimientos y técnicas

Una vez aprobado por los Comités Institucionales de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia, se realizó una revisión de la totalidad de historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes fueron registrados en un formulario *ad hoc*. Se incluyeron características del paciente como edad, sexo, diagnóstico principal y antecedentes de importancia (comorbilidades y fármacos de uso frecuente). Así mismo, se incluyeron características propias de la reacción adversa como fármacos implicados, motivo de prescripción, fecha de inicio y finalización de la reacción, manifestaciones clínicas, mecanismo de acción, imputabilidad, previsibilidad, evolución y severidad. Para el diagnóstico de reacción adversa a medicamentos se utilizó la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), propuesta en el 2002: “Cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función biológica”(16). Se determinó la imputabilidad de las reacciones adversas sospechosas mediante el Algoritmo de *Karch y Lasagna* modificado por Naranjo (17); la severidad, mediante la Escala de Severidad de *Hartwig y Siegel* modificada (18); y la previsibilidad, mediante la Escala de Evaluación de Previsibilidad de *Schummok y Thornton* modificada (19).

Asimismo, se analizó la terapéutica de cada paciente mediante el programa Lexicomp® en busca de posibles interacciones farmacológicas. Se registraron las interacciones farmacológicas detectadas por pares, estableciéndose el nivel de evidencia, severidad y riesgo de cada una mediante el software anteriormente mencionado. Posteriormente, se vaciaron los datos obtenidos en un formato previamente diseñado en Microsoft Excel® para realizar el análisis correspondiente.

Plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos y clínicos de los pacientes, así como de los fármacos prescritos, reacciones adversas e interacciones farmacológicas clínicamente relevantes detectadas por el software Lexicomp®. Los resultados se expresaron en términos de media y desviación estándar para variables cuantitativas continuas. Los resultados de las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes. Se realizó la estadística descriptiva con tablas de distribución de frecuencia y medidas de tendencia central. Para el análisis estadístico se empleó el software EpiInfo® versión 7.2.

RESULTADOS

Se recolectaron datos de los pacientes hospitalizados en los Departamentos de Medicina, Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas, Cirugía, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Emergencia y Cuidados Críticos en el Hospital Cayetano Heredia. Los seis departamentos que ingresaron al estudio cuentan con 470 camas para hospitalización, de las cuales se recolectó información de 386 historias clínicas. Esto se debe a que 59 camas se encontraban libres y 25 historias clínicas se excluyeron por no encontrarse disponibles, no contar con historia clínica completa o no contar con hoja de terapéutica.

De las 386 pacientes incluidos, 205 (52.8%) fueron varones y la edad promedio fue de 43.44 años (DE= 22.365). En cuanto a las principales causas de hospitalización, 85 (22%) pacientes se encontraban hospitalizados por causas infecciosas; 48 (12.4%), por causas respiratorias; y 47 (12.2%), por causas traumatológicas. La estancia hospitalaria promedio fue de 17.7 días (DE=34.104). Asimismo, se describen pacientes con comorbilidades específicas, de los cuales 32 (8.3%) pacientes padecían insuficiencia renal y 9 (2.3%) de insuficiencia hepática. En cuanto al número de medicamentos prescritos, se observó que el 61.39% (n=237) de pacientes usaba entre 2 a 5 fármacos; 25.38% (n=98), de 6 a 9 fármacos y el 4.54% (n=13) de pacientes usaba de 10 a más fármacos. El resto de pacientes, 9.84% (n=38) usaba uno o ningún fármaco al momento del estudio. En promedio, el número de fármacos prescrito por paciente fue de 4.21 (DE=2.52). (Tabla N°1)

Se identificaron 22 reacciones adversas a medicamentos en 17 (4.40%) de los 386 pacientes hospitalizados en los diferentes departamentos. Todas las reacciones

adversas identificadas se desarrollaron durante la hospitalización. De las 22 reacciones adversas, 7 (31.82%) fueron identificadas en el Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas; 5 (22.73%), en el Departamento de Cirugía; 5 (22.73%), en el Departamento de Medicina; 3 (13.63%) en el Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos; y 2 (9.09%), en el Departamento de Pediatría. (Gráfico N°1)

Los grupos de fármacos implicados en las reacciones adversas identificadas fueron, en orden de frecuencia, antimicrobianos (n=7), antiepilépticos (n=4), antineoplásicos (n=3), terapia antirretroviral de gran actividad (n=3), inhibidores de bomba de protones (n=1), antidepresivos (n=1), inhibidores de canales de calcio (n=1), analgésicos opioides (n=1), diuréticos (n=1). Los órganos y sistemas más afectados fueron digestivo (n=10), nervioso (n=3), hematológico (n=2), piel (n=3), medio interno (n=2), hepatobiliar (n=1) y renal (n=1). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron náuseas (27.27%), seguida de rash maculo-papular (9.09%).

En relación a la imputabilidad, 9 (40.9%) de las reacciones adversas a medicamentos fueron catalogadas como probadas; 9 (40.9%), como probables; y 4 (18.18%), como posibles. En cuanto a la severidad de la reacción, la mayoría fue de carácter moderado (54.54%), requiriendo tratamiento o prolongando la estancia hospitalaria; seguidas por las leves (27.27%); y, por última, las severas (18.18%). Las reacciones adversas severas se manifestaron en 3 pacientes: en uno de ellos, se puso en riesgo la vida (injuria renal aguda que requirió hemodiálisis) y en dos, se requirió manejo médico intensivo. Tras la evaluación de la previsibilidad, de las 22 reacciones adversas identificadas, 17 (77.27%) fueron clasificadas como no

previsibles, y 5 (22.72%) como previsibles. Las características de las reacciones adversas a medicamentos se encuentran resumidas en la Tabla N°2.

Tras el análisis por pares de medicamentos a través de Lexicomp®, se identificaron 331 interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Dichas interacciones farmacológicas corresponden a 176 pacientes de los 386 (45.6%) pacientes seleccionados, con una media de 0.86 (DE=1.43) interacciones por paciente. La distribución de interacciones farmacológicas según número fue la siguiente: 111 pacientes presentaron 1 interacción; 22 pacientes, 2 interacciones; y 43 pacientes, 3 o más interacciones (Gráfico N°2). En cuanto al tipo de interacción farmacológica según mecanismo de acción, 31.7% (n=105) fueron de tipo farmacocinéticas y 68.3% (n=226) de tipo farmacodinámicas. En términos de severidad, 63.7% (n=211) fueron catalogadas como moderadas; seguidas por 36% (n=119), como severas; y 0.3% (n=1) como leves. En términos de evidencia o documentación de las interacciones farmacológicas, 2.7% (n=9) fue excelente; 24.8% (n=82), buena; y 72.5% (n=240), regular. En cuanto al grado de riesgo, establecido por Lexicomp®, teniendo en cuenta la relevancia clínica y la necesidad de alterar la terapia: 52% (n=172) fueron tipo C (monitorear terapia), 40.5% (n=134) de tipo D (considerar cambiar terapia) y un 7.6% (n=25) de tipo X (evitar combinación). Dentro de las interacciones farmacológicas de tipo X identificadas, la más frecuentes fueron morfina – midazolam (16%), seguida de morfina – fenitoína (8%) y cefuroxima – omeprazol (8%). Las características descriptivas de las interacciones farmacológicas detectadas se encuentran resumidas en la Tabla N°3.

Las Tabla N°4 resume los dieciséis principales pares de fármacos implicados en interacciones farmacológicas. Los pares de grupos farmacológicos más frecuentemente asociados a una interacción fueron los siguientes: Analgésico opioide – Depresor del Sistema Nervioso Central (23.6%), Depresor Sistema Nervioso Central – Depresor Sistema Nervioso Central (8.8%) y Sustrato CYP3A4 – Inductor CYP3A4 (3.3%). El tramadol, fenitoína y dimenhidrinato fueron los fármacos que más veces se identificaron como parte de una interacción. En la Tabla N°5 se presentan los fármacos más frecuentemente implicados en interacciones farmacológicas según su grupo farmacológico.

Se encontró que la prevalencia de interacciones farmacológicas estaba fuertemente asociada con el número de fármacos prescritos ($p=0.000$) y la presencia de insuficiencia renal ($p<0.004$). El análisis de la información no demostró asociación con la edad, sexo, estancia hospitalaria, insuficiencia hepática o hábitos nocivos (Tabla N°6).

DISCUSIÓN

Se encontró una prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados de 4.40%. A nivel nacional, los datos de prevalencia son variables, siendo de 7.75% en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) (21) y 14.59% en el Hospital de la Policía Nacional del Perú ‘Luis N. Sáenz’ (22). Teniendo en cuenta estadísticas internacionales, la prevalencia de reacciones adversas oscila entre el 5% y 35% en pacientes hospitalizados (23). *Lazarou* y col. estimaron que el 10.9% de pacientes desarrollaban reacciones adversas de distinta severidad durante la hospitalización (2). Cifra similar se estableció en España, tras la revisión sistemática de publicaciones de los últimos veinte años, donde la prevalencia de reacciones adversas en pacientes españoles fue del 8.9% (6).

Se observó que el grupo farmacológico mayormente implicado en una reacción adversa a medicamentos fue el de antimicrobianos (31.81%). De igual manera, en el HNGAI, las reacciones adversas a antimicrobianos fueron las más frecuentes (23.94%)(21). En coincidencia, en Cuba, tras el análisis de la base de datos de farmacovigilancia del año 2003 al 2012, se estableció que las reacciones adversas a antimicrobianos fueron las más frecuentes y supusieron un 97.1% de las reacciones graves y un 96.3% de las mortales (24). Esto podría verse explicado con que, a nivel mundial, los antimicrobianos constituyen los fármacos más empleados en pacientes hospitalizados, estimándose que un 25-60% reciben por lo menos uno (25). En el Perú, en el Hospital Cayetano Heredia, la Proporción de Prescripción Antimicrobiana (PPA) es de 0.68 (26).

En cuanto a la clínica de las reacciones adversas, el presente estudio cataloga al sistema digestivo (45.45%) como el más afectado, seguido de piel (13.64%) y

sistema nervioso central (13.64%); siendo náuseas y rash maculo-papular las principales manifestaciones clínicas. En el 2007, Puche E y col. realizaron una revisión sistemática sobre las reacciones adversas a medicamentos descritas en pacientes ambulatorios y hospitalizados en un hospital general de Madrid, en los últimos 20 años (1985-2006)(6). Tras la selección y análisis de 30 artículos, se concluyó que los órganos y aparatos mayormente implicados en una reacción adversa son, en orden de frecuencia: digestivo (39.3%), piel (23.5%), sistema nervioso (14.2%), cardiovascular (8.3%), sangre (2.2%) y respiratorio (1.8%)(8). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron hemorragia digestiva y toxicodermias (6). A nivel nacional, en el HNGAI tras un corte transversal en pacientes hospitalizados en el servicio de Emergencia, se catalogó al sistema digestivo (22.54%) como el más frecuente, seguido del cardiovascular (11.05%) (21). Datos fueron similares en el Hospital de la Policía Nacional del Perú 'Luis N. Sáenz', donde el sistema digestivo fue el más afectado (35.71%)(22). De esta manera, la afección del sistema digestivo como común denominador podría explicarse por la absorción de la mayoría de los fármacos: el tracto gastrointestinal constituye el principal sitio de contacto entre la droga y paciente (27).

Para determinar la causalidad, se utilizó el Algoritmo de *Karsch y Lasagna modificado por Naranjo*, el cual establece 5 criterios: secuencia temporal, conocimiento previo de la reacción, efecto de retirada del medicamento, efecto de re-exposición y causas alternativas (17). Se catalogaron 9 (40.9%) reacciones adversas como probadas; 9 (40.9%), como probables; y 4 (18.18%), como posibles. Esta versatilidad de resultados puede deberse a que el dosaje de

concentración sérica de fármacos no se realiza rutinariamente en el Hospital Cayetano Heredia o que no se tuvo acceso a más información que la expuesta en la historia clínica (no pudiendo ampliarse antecedentes farmacológicos), ambos criterios objetivos para determinar causalidad.

En cuanto a la severidad de las reacciones adversas identificadas, la mayoría fueron de tipo moderadas (40.90%), demandando un tratamiento o antídoto o prolongando la estancia hospitalaria; datos similares se encontraron tanto a nivel nacional (21,22) como internacional (6,7). En el presente estudio, las reacciones adversas severas representaron una minoría; sin embargo, la significancia clínica es elevada, valiendo la pena resaltar la nefrotoxicidad secundaria a aminoglucósidos, identificada en uno de los pacientes. El riesgo de insuficiencia renal aguda secundaria a vancomicina oscila entre el 7% y 17% en pacientes sanos, pudiendo llegar hasta 35% en caso se combine con un aminoglucósido, como fue el caso de un paciente del presente estudio, hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgico (28). En Colombia, en el año 2011, se realizó un Consenso de uso de antimicrobianos en pacientes críticamente enfermos, y teniendo en cuenta que la vancomicina supone una alternativa terapéutica válida para el tratamiento de patologías infecciosas, se recomienda realizar monitoreo y seguimiento de concentraciones séricas de vancomicina en caso éste se utilice (29).

Tras la evaluación de la previsibilidad de las reacciones, utilizando la *Escala de Evaluación de Schummock y Thornton modificada*, 17 (77.27%) de las 22 reacciones adversas correspondían a no previsibles y 5 (22.72%), a previsibles. Estos resultados se traducen en que la mayoría de los fármacos implicados en las

reacciones adversas fueron administrados de manera adecuada en vía, dosis y frecuencia; y su prescripción fue congruente. Estadísticas internacionales demuestran lo contrario, estableciéndose con mayor frecuencia las reacciones adversas previsibles (30, 31).

Tras el análisis de la terapéutica a través de Lexicomp®, se identificaron 331 interacciones farmacológicas en 176 de los 386 pacientes hospitalizados, representando una prevalencia de 45.6%. Al comparar estos resultados con estudios nacionales e internacionales, se encuentran resultados variables. En el 2017, en el Hospital Nacional Edgardo Rebalgiati Martins (HNERM), tras el análisis de 736 pacientes del Servicio de Medicina Interna, se determinó que 72% presentaron una o más interacciones farmacológicas, la mayoría con riesgo teórico potencial moderado (62%)(32), cifra notablemente mayor a la encontrada en el presente estudio. En contraste, en el Hospital Mutua de Terrasa - Barcelona, la prevalencia encontrada fue significativamente menor a la nuestra, siendo de 18.73% (33). La variabilidad de resultados pueden explicarse a que la presencia o ausencia de interacciones está estrechamente ligada con el paciente, la causa de hospitalización y la terapéutica que recibe (33).

El estudio demostró que 63.07% de los pacientes presentaron al menos una interacción farmacológica. Asimismo, se evaluó a aquellos que presentaron dos y tres o más interacciones, siendo los porcentajes 12.50% y 24.43% respectivamente. En un estudio similar en pacientes brasileros, se determinaron frecuencias de 20% (1 interacción farmacológica), 33.33% (2 interacciones farmacológicas) y 26.67% (3 o más) (34).

Los pares de grupos farmacológicos más frecuentemente asociados a una interacción clínicamente significativa fueron los siguientes: Analgésico opioide/Depresor del Sistema Nervioso Central (23.6%), Depresor Sistema Nervioso Central/Depresor Sistema Nervioso Central (8.8%) y Sustrato CYP3A4/Inductor CYP3A4 (3.3%). En contraste con los hallazgos del presente estudio, en el Hospital Mutua de Terrasa, las interacciones farmacológicas registradas con mayor frecuencia, fueron: digoxina/furosemida (16.11%); furosemida/corticoide (13.78%); ácido acetil salicílico/heparina de bajo peso molecular (13.78%); entre otros (33). En el presente estudio estudio, la asociación ácido acetil salicílico/heparina de bajo peso molecular significó tan solo el 2.1%; y el resto, <1%. Dentro de las interacciones farmacológicas potencialmente contraindicadas o de tipo X, las más frecuentes fueron morfina/midazolam (16%), seguida de morfina/fenitoína (8%) y cefuroxima/omeprazol (8%). En el HNERM, Achivilca et al. catalogó como interacciones contraindicadas más frecuentes a las siguientes: haloperidol/metoclopramida, amitriptilina/metoclopramida, amitriptilina/haloperidol, fluconazol/haloperidol y fluoxetina/metoclopramida (32). En el presente estudio estudio, el tramadol y fenitoína fueron los fármacos que más veces se identificaron como parte de una interacción, lo cual concuerda con resultados descritos en literatura nacional y extranjera (32)(35).

Se halló que la mayoría de pacientes recibía entre 2 a 5 fármacos (61.39%), con una media de 4.21 (DE=2.52) fármacos por paciente. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Coronado A., que estableció una media 4.37 de prescripciones por paciente en el Servicio de Medicina Interna del HNGAI (36). Sin embargo, difieren de los presentados por Anchivilca (32) y Sandoval (37), que

estiman una media de 13 y 6.7 fármacos por paciente respectivamente. A partir de la revisión de bibliografía internacional, los hallazgos fueron igual de variados. En un estudio llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de Brasil, la media de fármacos por paciente fue de 11.88 ± 3.01 (34); mientras que en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de Barcelona, la media de fármacos por pacientes presentada fue de 7.2 ± 2.1 (38). La diversidad en los resultados está justificada en que la terapéutica prescrita depende del diagnóstico principal y comorbilidades de pacientes al momento del estudio. En el presente estudio, no se evaluó la prescripción inapropiada de medicamentos.

Se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de interacciones farmacológicas con el número de fármacos prescritos ($p=0.000$) y la presencia de insuficiencia renal (comorbilidad) ($p<0.004$), lo cual concuerda con diversos estudios (39, 40, 41). Sin embargo, no se logró demostrar asociación con el sexo, edad, estancia hospitalaria, insuficiencia hepática o hábitos nocivos (alcohol y tabaco) (35, 42, 43).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del presente trabajo de investigación es preciso mencionar que si bien se empleó un instrumento (*Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo*) para establecer la imputabilidad de las reacciones adversas a medicamentos, hubo ciertos criterios de éste que no pudieron cumplirse, afectando así la aproximación fidedigna de la causalidad de las reacciones. Esto es, debido a que en el Hospital Cayetano Heredia no se realiza de forma rutinaria el dosaje de fármacos en líquidos corporales o sangre, ni tampoco la administración placebos, ambos criterios objetivos del instrumento utilizado. Así mismo, es importante mencionar que es posible que ciertos datos de los pacientes no hayan sido considerados, al no haber estado registrados debidamente en la historia clínica. La recolección de datos fue exclusivamente a partir de las historias clínicas, no pudiéndose ampliar la historia farmacológica de los pacientes.

CONCLUSIONES

La prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados fue de 4.40%, siendo los antimicrobianos los más implicados y; la afección del sistema digestivo, la más frecuente. La prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados fue significativa, de 45.6%. El número de fármacos prescritos y la presencia de insuficiencia renal estaban relacionados con la presencia de interacciones farmacológicas (p significativo). Las interacciones farmacológicas representan una problemática seria que requiere mayor atención por parte del personal de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seidl LG, Thornton GF, Smith JW. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Johns Hopkins Med J.* 1966;119:299-315.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1200-5.
3. Patient safety.WHO global patient safety challenge: medication without harm. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>
4. DIGEMID.MINSA.gob.pe [Internet]. Perú: DIGEMID, 2017 [Actualizado Oct 2017; citado 2 Ene 2019]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/reunionesEventos/SISTEMA_NACIONAL_DE_FARMACOVIGILANCIA_Q.F._Magaly_Tito.pdf
5. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: Valsecia M, editor. Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Vol. 2. 1ª ed. 2002;(13):135-150.
6. Puche E, Luna J. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Intern (Madrid)* [Internet]; 2007 [citado 25 Feb 2013];4(12):574-578. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S02127199200700120

7. Beijer H, De Blaey C. Hospitalizations caused by adverse drug reactions: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science*. 2002;24:46-54.
8. Daphne E, Smith Marsh et al. Adverse Drug Reactions. MSD Manual [Internet]; 2018. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/home/drugs/adverse-drug-reactions/severity-of-adverse-drug-reactions>
9. NSW Government [Internet]. Haymarket: Clinical Excellence Commission; 2015. Disponible en: <http://www.cec.health.nsw.gov.au/patient-safety-programs/medication-safety/high-risk-medicines/A-PINCH>
10. Plaza J. et al. Interacciones de Medicamentos y Eventos Adversos en fármacos utilizados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2010;138(4):452-460.
11. Santibáñez C, Roque J, Morales G, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev. Chil Pediatr*. 2014;85(5):546-553.
12. Gunstone C. Drug interactions in general practice. *MeReC Bulletin. Br J Gen Pract*. 1999;10:13-6.
13. Armahizer M, Kane-Gill S, Smithburger P, Anthes A. Comparing drug-drug interaction severity ratings between bedside clinicians and proprietary databases. *ISRN Critical Care*. 2013;4:1-6.
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Manual de interacciones de los medicamentos. 3a ed. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1989.

15. Gu Q, Dillon CF, Burt VL. Prescription drug use continues to increase: US prescription drug data for 2007-2008. NCHS Data Brief. 2010;(42):1-8.
16. World Health Organization (WHO). International Drug Monitoring: The Role of National Centers. Technical Report Series No. 498. Geneva: WHO; 1972.
17. Karch F, Lasagna L. Adverse drug reactions. JAMA. 1975; 234:1236-1239.
18. Hartwig SC, Siegel J and Schneider PJ. Preventability and Severity Assessment in Reporting Adverse Drug reactions. Am J Health-Syst Pharm. 1992;49:2229-31.
19. Schumock G, Thornton J. Focusing on the Preventability of Adverse Drug Reactions. Hosp. Pharm. 1992;27:538.
20. Linares A, Milián P, Jiménez L, Chala J, Alemán H, Betancourt, et al. Interacciones medicamentosas. Acta farmacéutica bonaerense. 2002;21(2),139-148.
21. Peña N, Echevarría V. Incidencia de Reacciones Adversas en pacientes Hospitalizados del Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Essalud: Enero-Marzo 2003. [Bachiller] Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica. Lima-Perú, 2003.
22. Dávila C, Estrada R. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del hospital nacional de la Policía Nacional del Perú “Luis N. Sáenz” - Lima, Perú, 2014.
23. Camacho L, Deza M. Reacciones adversas halladas por el comité de farmacovigilancia. RevSoc Peru Med Interna. 2013;26(1):9-13. Disponible en: <http://www.medicinainterna.org.pe/pdf/TRABAJO%20ORIGINAL%202.pdf>

24. Orta I, Jimenez J, et al. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *RevCubanaMedGenIntegr.* 2013;29(3):312-327.
25. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Scott A, Walley T. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J.* 2004;329:15-9.
26. Del Risco J, Olivas M. Caracterizacion de la prescripcion y uso de antimicrobianos y la ocurrencia de reacciones adversas atribuibles en pacientes hospitalizados en cinco departamentos de un hospital Nivel III, Lima-Perú[Bachiller] Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano. 2017;Universidad Peruana Cayetano Heredia;2017.
27. Corchuelo C, De la Vega M, et al. Reacciones adversas gastrointestinales producidas por medicamentos. Facultad de Medicina, Corrientes, Argentina. Universidad Nacional del Nordeste. 2000.
28. Sevilla M, Andujar L, Moya A, et al. Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con Vancomicina. *Rev OFIL.* 2015;25(4):209-2015.
29. Cortés J, Soto R, et al. Consenso de uso de antimicrobianos en pacientes críticamente enfermos con falla renal o riesgo de padecerla. *ScienDir, ACIN.* 2011;15:49-63.
30. Padmavathi S, Manimekalai K, Ambujam S. Causality, Severity and Preventability Assessment of Adverse Cutaneous Drug Reaction: A Prospective Observational Study in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2765-2767.

31. Bates D, Leape L, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med.* 1993;8:289-94.
32. Anchivilca J. Identificación de interacciones medicamentosas potenciales en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo abril - junio del 2015 [Bachiller]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
33. García C. Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General. *Farm Hosp.* 2002;26(2):110-118.
34. Caribe R, Chavez G, Pocognoni J, Souza I. Farmacia Hospitalaria. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. 2013;5:383-387. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432013000500007&script=sci_abstract&tlng=en
35. Ibañez A, Alcalá M, Garcia J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *OriginBrev. FarmHosp.* 2008;32(5):293-7. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/95_v32n05pdf007.pdf
36. Coronado V. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna II y medicina interna III del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. [Bachiller] Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2005.
37. Sandoval J. Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital III de EsSalud - Loreto, Febrero-

- Mayo-2011. [Bachiller] Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional de la Amazonia Peruana. 2013. Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/2596>
38. Manges M. Interacciones farmacocinéticas. Colegio de Farmacéuticos de Barcelona. Circular Farmacéutica. 1995;10:59-63.
39. Johnson M, Newkirk G, White J. Clinically significant drug interactions. What you need to know before writing prescriptions. *Post-grad Med J*. 1999;105:193-222.
40. Gac E. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores . *ScienDir*. 2012;23(1):31-35. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0716864012702705/1-s2.0-S0716864012702705-main.pdf?_tid=9d84b8aa-c65b-4873-a68f-b1060b6685fe&acdnat=1551983358_fd67ff82d9a61e8f6a39481ca3cd4506
41. Alvarez M, Ferrando P, Mendoza A, et al. Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en Pacientes adultos con infección de VIH. *OFIL*. 2017;1:11-17.
42. Sehn R, Camargo A, Heineck I, Ferreira M. Interações Medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*. 2003;15(9-10):77-81.
43. Calvet A, Diez de Ulzurum M, Perez M, Esteras J. Interacciones farmacológicas in tratamientos crónicos: medidas correctoras para su prevención en un área básica de salud rural. *Atenção Primaria* 2001;27(1):33-37.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla N°1: Características descriptivas de 386 pacientes hospitalizados incluidos en el estudio

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS		
Total de pacientes hospitalizados	411	
Número de pacientes incluidos	386	
Sexo masculino	205	52.8%
Edad (media \pm DE), años	43.4 \pm 22.4	
Estancia hospitalaria (media \pm DE)	17.7 \pm 34.1	
Comorbilidades		
Insuficiencia renal	32	8.3%
Insuficiencia hepática	9	2.3%
Diagnóstico %		
Infeccioso	85	22%
Respiratorio	48	12.4%
Traumatológico	47	12.2%
Otros	206	53.3%
Total de fármacos prescritos	875	
Fármacos por paciente (media \pm DE)	4.2 \pm 2.5	
Polifarmacia		
2 a 5 fármacos	237	61.4%
6 a 9 fármacos	98	25.4%
10 a más	13	4.5%

Gráfico N°1: Distribución de reacciones adversas a medicamentos según Departamento

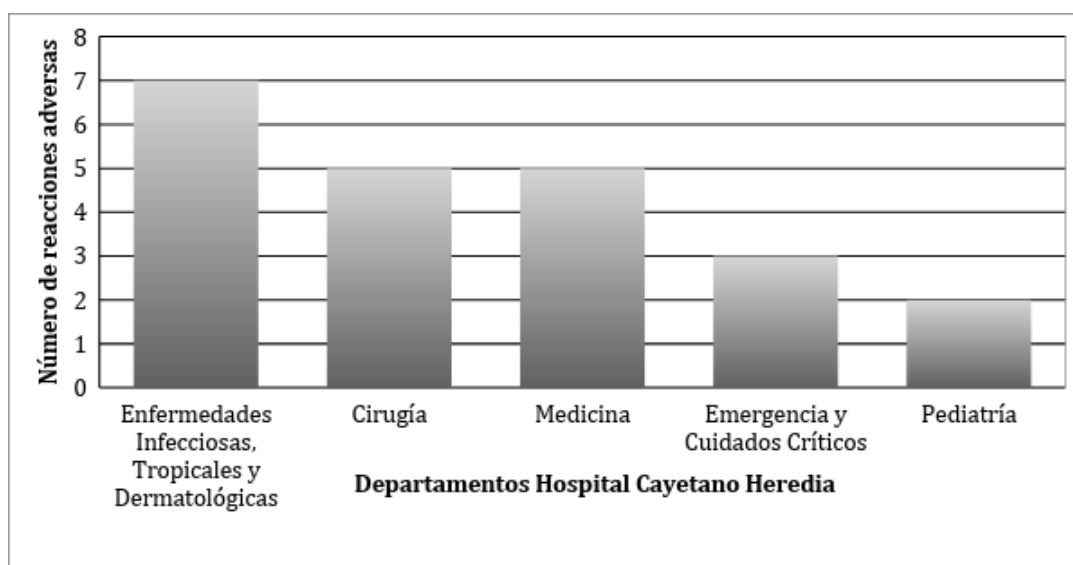


Tabla N°2: Principales características de las reacciones adversas a medicamentos

Fármacos	Órgano/ Sistema afectado	Manifestación clínica	Imputabili dad	Severidad	Previsible
Metronidazol	Digestivo	Náuseas	Probable	Moderada	No
Fenitoína	SNC	Pirexia	Probable	Moderada	No
Omeprazol	Hematológica	Eosinofilia	Probable	Leve	No
Mirtazapina	SNC	Somnolencia	Probada	Moderada	Sí
Espironolactona	Medio interno	Hiperkalemia	Probable	Leve	No
Ciclofosfamida	Digestivo	Náuseas	Probada	Moderada	Sí
Ciclofosfamida	Digestivo	Dolor epigástrico	Probada	Moderada	Sí
Ciclofosfamida	Digestivo	Odinofagia	Probada	Moderada	Sí
Ácido Valproico	Piel y TCSC	Rash maculo- papular	Probable	Severa	No
Ácido Valproico	Piel y TCSC	Prurito	Probable	Severa	No
Tramadol	Digestivo	Náuseas	Probada	Leve	Sí
Amoxicilina	Digestivo	Diarrea	Posible	Moderada	No
Cotrimoxazol	Digestivo	Flatulencia	Posible	Leve	No
Cotrimoxazol	Digestivo	Náuseas	Posible	Leve	No
Anfotericina B	Medio interno	Hipokalemia	Posible	Moderada	No
TARGA (TDF + 3TC + EFV)	SNC	Disminución del sueño	Probada	Moderada	No
TARGA (TDF + 3TC + EFV)	Digestivo	Náuseas	Probada	Moderada	No
TARGA (TDF + 3TC + EFV)	Digestivo	Vómitos	Probable	Moderada	No
Clindamicina	Piel y TCSC	Rash maculo- papular	Probada	Severa	No
Fenitoína	Hepatobiliar	Función hepática normal	Probable	Moderada	No
Vancomicina	Renal	Injuria renal aguda	Probada	Severa	No
Nimodipino	Hematológico	Anemia	Posible	Leve	No

Gráfico N°2 Distribución de interacciones farmacológicas por número en pacientes hospitalizados

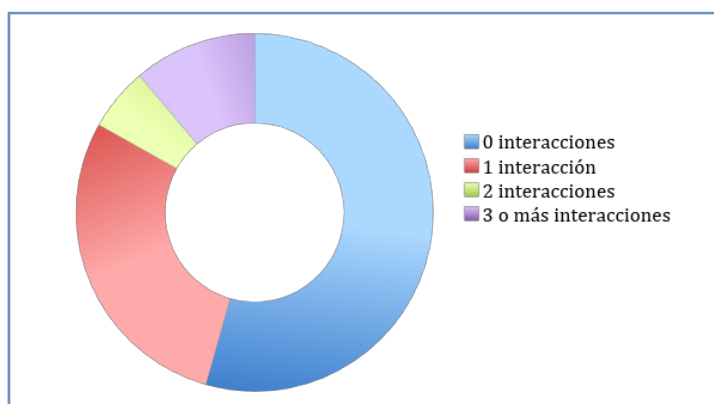


Tabla N°3: Características descriptivas de 331 interacciones farmacológicas clínicamente relevantes encontradas en 176 pacientes

CARACTERÍSTICAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS		
Total de interacciones farmacológicas	331	
Número de pacientes con al menos una interacción farmacológica	176	45.6%
Interacciones farmacológicas por paciente (media ±DE)	0.86 ± 1.4	
Mecanismo de acción		
Farmacocinéticas	105	31.7%
Farmacodinámicas	226	68.3%
Severidad		
Leve	1	0.3%
Moderada	211	63.7%
Severa	119	36%
Nivel de evidencia		
Escasa	0	0%
Regular	240	72.5%
Buena	82	24.8%
Excelente	9	2.7%
Riesgo		
Tipo C	172	52%
Tipo D	134	40.5%
Tipo X	25	7.6%

Tabla N°4: Las dieciséis principales interacciones farmacológicas detectadas en pacientes hospitalizados

FÁRMACOS	FRECUENCIA
Opioides / Depresores SNC	23.6%
Depresores SNC / Depresores SNC	8.8%
Sustratos CYP3A4 – Inductores CYP3A4	3.3%
Inhibidores ECA / Heparina	2.7%
Anticoagulantes / Antiplaquetarios	2.1%
Metoclopramida / Moduladores de serotonina	1.8%
Sustratos P-glicoproteína ABCB1 / Inductores P – glicoproteína ABCB1	1.5%
Quinolonas / AINEs	1.5%
Antiplaquetarios / Antiplaquetarios	1.5%
Diuréticos / Opioides	1.5%
Bloqueadores de canales de calcio / Sales de calcio	1.5%
Aminoglicósidos / Vancomicina	1.5%
Agentes procinéticos / Agentes anticolinérgicos	1.5%
AINEs / Corticoides	1.2%
Aminoglucósidos / Cefalosporinas de 3G	1.2%
Anfotericina B / Corticoides	1.2%

Tabla N°5: Principales fármacos implicados frecuentemente en interacciones farmacológicas según grupo farmacológico

GRUPOS FARMACOLÓGICOS	FÁRMACOS
Analgésicos opioides	Tramadol, petidina, buprenorfina, levetiracetam,
Depresores Sistema Nervioso Central	Dimenhidrinato, hioscina, mirtazapina, fenitoína, pregabalina, clonazepam, haloperidol, baclofeno,
Sustratos CYP3A4	Losartan, cloroquina, dexametasona
Inductores CYP3A4	Fenobarbital, kaletra, fluconazol
Anticoagulantes	Enoxaparina, heparina sódica
Antiplaquetarios	Ketoprofeno, ácido acetil salicílico, sertralina, metamizol, ketorolaco,
Sustratos P-glicoproteína	Carbamazepina, hidrocortisona, atorvastatina
Inductores P-glicoproteína	Ranitidina, azitromicina, carvedilol, claritromicina
Diuréticos	Espironolactona, furosemida
Inhibidores de bomba de protones	Omeprazol

Tabla N°6: Resultados entre pacientes con y sin interacciones farmacológicas y su relación con las variables estudiadas

PACIENTES	Sin interacciones n=210	Con interacciones n= 176	p
Edad (media ± DE) años	42.8 ± 22.87	43 ± 22.07	ns
Varones	106	98	ns
Número de fármacos (media ± DE)	2.81 ± 1.69	5.86 ± 5.55	0.000
Estancia hospitalaria (media ± DE) días	15.20 ± 32.83	20.69 ± 35.41	ns
Insuficiencia hepática	5	4	ns
Insuficiencia renal	10	22	<0.004
Alcohol	15	17	ns
Tabaco	5	7	ns

ANEXO 01
ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO Y
COLABORADORES

Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981. 30:239-45)32

	SI	NO	NO SABE	PUNTAJE
¿Hay informes previos concluyentes sobre la RAM?	+1	0	0	
¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
¿La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
¿La RAM reaparición al re-administrar el medicamento?	+2	-1	0	
¿Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción?	-1	+2	0	
¿Ocurrió la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0	
¿Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	+1	0	
¿La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis?	+1	0	0	
¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0	
¿La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				
PROBADA: MAYOR O IGUAL A 9 PUNTOS				
PROBABLE: 5 – 8 PUNTOS				
POSIBLE: 1 – 4 PUNTOS				
DUDOSA: 0 PUNTOS				

ANEXO 02
ESCALA DE EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE HARTWIG Y SIEGEL
MODIFICADA

Hartwig SC, Siegel J and Schneider PJ. Preventability and Severity Assessment in Reporting Adverse Drug reactions. American Journal of Hospital Pharmacy. 1992;49:2229-31

NIVEL 1	La RAM ocurrió pero no requirió cambio en el tratamiento con el fármaco sospechoso
NIVEL 2	La RAM requirió que se mantenga, cambie o descontinúe el fármaco sospechoso. No se requirió tratamiento o antídoto. No supuso incremento en la estancia hospitalaria
NIVEL 3	La RAM requirió que se mantenga cambie o descontinúe el fármaco sospechoso Y/O se requirió tratamiento o antídoto. No supuso incremento en la estancia hospitalaria
NIVEL 4	RAM NIVEL 3 que supuso un incremento de la estancia hospitalaria en al menos 1 día O la RAM fue motivo de admisión hospitalaria
NIVEL 5	RAM NIVEL 4 que requiere manejo médico intensivo
NIVEL 6	RAM que cause daño permanente en el paciente
NIVEL 7	RAM que conlleva a la muerte del paciente directa o indirectamente
<p>LEVE: NIVEL 1 – NIVEL 2 MODERADA: NIVEL 3 – NIVEL 4 SEVERA: NIVEL 5 – NIVEL 6 – NIVEL 7</p>	

ANEXO 03
ESCALA DE EVALUACIÓN DE PREVISIBILIDAD DE SCHUMMOCK Y
THORNTON MODIFICADA

Schumock GT and Thornton JP. Focusing on the Preventability of Adverse Drug Reactions. Hosp. Pharm. 1992;27:538.

¿El medicamento involucrado en la reacción adversa del medicamento no fue apropiado para la condición clínica del paciente?
¿La dosis, vía y frecuencia de administración no fueron apropiadas para la edad, el peso y enfermedad del paciente?
¿No se realizó la monitorización terapéutica requerida u otras pruebas de laboratorio necesarias?
¿Hubo antecedentes de alergia o reacción previa al medicamento?
¿Fue una interacción de drogas involucrada en la reacción?
¿Se documentó alguna prueba de laboratorio alterada o nivel sérico tóxico de la droga?
¿El mal cumplimiento estuvo involucrado en la reacción?
UNA RESPUESTA DE SÍ A UNA O MÁS DE LAS PREGUNTAS SUGIERE QUE LA RAM PODRÍA HABERSE EVITADO

ANEXO 04
GRADO DE RIESGO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
PRESENTADO POR LEXICOMP®

GRADO DE RIESGO	ACCIÓN	DESCRIPCIÓN
A	Sin interacción conocida	No se cuenta con datos que demuestren interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas entre los fármacos especificados
B	Sin necesidad de acción	Datos demuestran que los fármacos especificados pueden interactuar entre sí, pero hay poca o ninguna evidencia de relevancia clínica
C	Monitoreo de terapia y seguimiento de paciente	Datos demuestran que los fármacos especificados pueden interactuar entre sí de manera clínicamente significativa. Los beneficios del uso concomitante de ambos fármacos generalmente superan los riesgos. Se debe implementar el monitoreo apropiado para identificar posibles efectos negativos. Los ajustes de dosis de uno o ambos fármacos pueden ser necesarios
D	Considerar modificación de terapia	Datos demuestran que los fármacos especificados pueden interactuar entre sí de manera clínicamente significativa. Se debe evaluar al paciente para determinar si los beneficios de la terapia concomitante superan los riesgos. Se deben tomar medidas específicas para obtener beneficios y/o minimizar toxicidad resultante. Puede incluirse monitoreo agresivo, cambios de dosis empíricos o elección de agentes alternativos
X	Evitar combinación	Datos demuestran que los fármacos especificados pueden interactuar de manera clínicamente significativa. Los riesgos asociados al uso concomitante de estos fármacos generalmente superan los beneficios. Se considera una combinación de fármacos contraindicada