

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON SEPSIS EN  
EL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA,  
ENERO - JUNIO 2014

TESIS

Presentada por:

Bach. Giuliana Edith Machaca Mena

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA - PERÚ

2016



**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**“ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON SEPSIS EN EL HOSPITAL  
HIPÓLITO UNANUE DE TACNA, ENERO – JUNIO 2014”**

**TESIS**

**Presentada por:**

**Bach. GIULIANA EDITH MACHACA MENA**

**Para optar el Título Profesional de**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**



Q.F. Edgar Guido Calderón Copa

Presidente



Dr. Ricardo Ernesto Ortiz Faucheux

Miembro



Q.F. Juan Carlos Efraín Cervantes Zegarra

Miembro



Q.F. Orlando Agustín Rivera Benavente

Asesor



## DEDICATORIA

*A Dios, por darme salud así como las fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se me presentan, además de su infinito amor.*

*A mis padres, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por sus consejos, comprensión, amor y por su incondicional apoyo que me permite lograr un objetivo más en mi vida.*

*A mi familia, por ser parte de mi vida, por soportarme y por cuidarme, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.*

*A mis amigos, por llegar a mi vida y compartir momentos felices, y tristes, por su amistad sincera y por todo, los quiero mucho.*

## AGRADECIMIENTOS

*A mi Asesor y Profesor QF. Orlando Agustín Rivera Benavente, por los conocimientos brindados, y por su ayuda para poder culminar el presente trabajo.*

## CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN..... 1

### CAPÍTULO I:PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Fundamentos y Formulación del Problema ..... 3

1.2. Formulación del Problema..... 5

1.2.1. Problema General..... 5

1.2.2. Problemas Específicos ..... 5

1.3. Objetivos ..... 6

1.3.1. Objetivo General..... 6

1.3.2. Objetivos Específicos ..... 6

1.4. Formulación de Hipótesis ..... 7

1.4.1. Hipótesis General..... 7

1.4.2. Hipótesis Específicas..... 7

1.5. Determinación de Variables ..... 8

1.5.1. Variable Dependiente ..... 8

1.5.2. Variable Independiente..... 8

1.6. Operacionalización de Variables ..... 9

1.7. Justificación..... 11

### CAPÍTULO II:MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la Investigación..... 19

2.1. 1. Ámbito Nacional.....	19
2.1. 2. Ámbito Internacional .....	15
2.2. Bases Teóricas .....	18
2.2.1. Sepsis.....	18
2.2.2. Interacciones Medicamentosas.....	35
2.2.3. Términos Básicos.....	69
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	
3.1. Ámbito Geográfico .....	72
3.2. Tipo de Estudio.....	72
3.3. Temporalidad .....	73
3.4. Población.....	73
3.5. Muestra .....	74
3.6. Selección de los Pacientes.....	74
3.6.1. Criterio de Inclusión .....	74
3.6.2. Criterio de Exclusión .....	75
3.7. Instrumentos .....	75
3.7.1. Ficha de Recolección de Datos .....	75
3.7.2. Historias Clínicas.....	75
3.8. Métodos .....	76
3.8.1. Análisis Estadístico .....	76
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
Resultados.....	79
Discusión .....	107

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Posibles consecuencias de los alimentos en la metabolización de fármacos .....	46
Figura 2. Interacciones entre medicamentos y alimentos clínicamente relevantes .....	50
Figura 3. Interacciones en la absorción de fármacos.....	53
Figura 4. Fármacos metabolizados por los isoenzimas hepáticos e inhibidores de los mismos.....	59
Figura 5. Ejemplo de Interacciones por Sinergismo.....	65
Figura 6. Ejemplo de interacciones por antagonismo .....	68

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis. ....	79
Tabla 2. Interacciones medicamentosas según el sexo.....	81
Tabla 3. Pacientes con interacciones medicamentosas según el grupo etario.....	83
Tabla 4. Interacciones medicamentosas según la estancia hospitalaria.....	85
Tabla 5. Interacciones medicamentosas según el número de medicamentos prescritos. ....	87
Tabla 6. Número de interacciones medicamentosas por paciente con sepsis. ....	89
Tabla 7. Interacciones medicamentosas según su gravedad.....	91
Tabla 8. Número de interacciones medicamentosas por paciente vs gravedad. ....	93
Tabla 9. Interacciones medicamentosas según la evidencia clínica.....	95
Tabla 10. Fármacos presentes en las interacciones medicamentosas.....	97
Tabla 11. Grupos terapéuticos presentes en las interacciones medicamentosas.....	100
Tabla 12. Interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis.....	102
Tabla 13. Interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario.....	105

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia de interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis. ....	80
Gráfico 2. Interacciones medicamentosas según el sexo. ....	82
Gráfico 3. Pacientes con interacciones medicamentosas según el grupo etario. ....	84
Gráfico 4. Interacciones medicamentosas según la estancia hospitalaria. ....	86
Gráfico 5. Interacciones medicamentosas según el número de medicamentos prescritos. ....	88
Gráfico 6. Número de interacciones medicamentosas por paciente con sepsis. ....	90
Gráfico 7. Interacciones medicamentosas según su gravedad. ....	92
Gráfico 8. Número de interacciones medicamentosas por paciente vs gravedad. ....	94
Gráfico 9. Interacciones medicamentosas según la evidencia clínica. ...	96
Gráfico 10. Fármacos presentes en las interacciones medicamentosas. .	99
Gráfico 11. Grupos terapéuticos presentes en las interacciones medicamentosas. ....	101
Gráfico 12. Interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis. ....	104
Gráfico 13. Interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario. ....	106

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos .....	141
Anexo 2. Resumen de datos recolectados .....	142
Anexo 3. Fármacos presentes en las interacciones medicamentosas..	143
Anexo 4. Características generales de los pacientes con sepsis.....	144
Anexo 5. Resumen de resultados sobre clasificación de las interacciones medicamentosas.....	145
Anexo 6. Credencial de Autorización para la Ejecución del Proyecto...	148
Anexo 7. Matriz de consistencia .....	149

## RESUMEN

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue, entre Enero – Junio 2014. El tipo de estudio fue descriptivo, retrospectivo y transversal, donde se recolectaron los datos como: número de historia clínica, servicio, edad, sexo, diagnóstico de sepsis, fecha de ingreso y alta, medicamentos prescritos, duración del tratamiento. Para su estudio se utilizó el programa Micromedex 2.0 ® para la detección y clasificación de las interacciones medicamentosas.

El objetivo principal fue determinar la frecuencia de las interacciones medicamentosas que se presentaron en los pacientes hospitalizados en las fechas del estudio. Se encontró que del total (100 %), el 54,29 % presentó interacciones medicamentosas, de éstas el 47,06 % fue de gravedad moderada. Los medicamentos más frecuentes en las interacciones medicamentosas fueron: ciprofloxacino 13,73 %, amiodarona 7,84 % y ranitidina 7,84 %. Es en el servicio de medicina interna donde se presentó la mayoría de interacciones medicamentosas con un total de 52,94 %.

Este tipo de interacciones representan un problema clínico importante, el cual se podría evitar y controlar con la participación del Químico Farmacéutico Clínico.

**Palabras claves:** Sepsis, interacciones medicamentosas, farmacocinético, farmacodinámico.

## **ABSTRACT**

The medical records of hospitalized patients with sepsis in the Hipólito Unanue Hospital, were reviewed from January - June 2014. The type of study was descriptive, retrospective and transversal, where the data were collected as medical record number, service, age, sex, diagnosis of sepsis, date of admission and discharge, prescribed medications, duration of treatment. The Micromedex 2.0 ® program for detection and classification of drug interactions was used for study.

The main objective was to determine the frequency of drug interactions that occurred in hospitalized patients in the study dates. It was found that the total (100 %), the 54,29 % had drug interactions, 47,06 % of them was of moderate severity. The most common drugs in drug interactions were: Ciprofloxacin 13,73 %, ranitidine 7,84 % and amiodarone 7,84 %. It is in the internal medicine department where he presented most of drug interactions with a total of 52,94 %.

Such interactions represent a significant clinical problem, which could prevent and control with the participation of Pharmaceutical Clinical Chemistry.

**Keywords:** *Sepsis, drug interactions, pharmacokinetic.*

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son herramientas tecnológicas de salud esenciales para el tratamiento de los pacientes, principalmente en pacientes con diagnósticos complejos y en estado crítico. Asimismo, el uso de múltiples drogas representa un alto riesgo para interacciones, tornándolos ciertamente más susceptibles<sup>1</sup>.

Estas interacciones medicamentosas, suceden cuando la acción de un fármaco es alterada por la presencia de otro fármaco o alimento, pudiendo ser neutra, benéfica o maléfica. El riesgo de su ocurrencia y gravedad se debe a factores relacionados con el paciente, los medicamentos en sí y la prescripción médica<sup>1</sup>.

Sin embargo, la mayoría de las interacciones medicamentosas que ocurren son indeseables y representan un importante tipo de evento adverso de las drogas en la práctica clínica, pudiendo ser en muchos casos evitados basándose en evidencia previa, estudios clínicos en el conocimiento de los principios básicos de farmacología<sup>1</sup>.

Como la primera interacción medicamentosa que ocurrió en el año 1984 en uno de los departamentos de emergencia de un hospital de Nueva York cuando se le indicó meperidina a un paciente de 18 años que era tratado con inhibidores de la monoaminoxidasa, ocasionándole la muerte a las pocas horas debido a depresión aditiva sobre el SNC<sup>2</sup>.

Por otro lado, los investigadores también han demostrado que las interacciones medicamentosas están asociadas al aumento de los costos de los sistemas de salud y pueden ser responsables del 3 al 5 % de todas las reacciones adversas a medicamentos (RAM) prevenibles en los hospitales. Estudios realizados en diferentes países describieron tasas de interacciones medicamentosas variables de entre 1 a 66 %, siendo estas variabilidades debidas principalmente a la metodología aplicada<sup>1</sup>.

Así mismo, un estudio en España, demostró que la incorporación del Químico Farmacéutico a la unidad de cuidados intensivos (UCI) redujo en un 66 % los acontecimientos adversos prevenibles, donde se estimó que ésta reducción en la incidencia de efectos adversos suponía un ahorro de unos doscientos setenta dólares americanos<sup>12</sup>.

Estudios sobre la incidencia de sepsis en países industrializados de Europa y América del norte, reportan una incidencia que varía entre 50 y 100 casos por 100 000 habitantes, hay un incremento de la incidencia con el tiempo y una mayor proporción de pacientes ancianos con una edad promedio de los pacientes con sepsis que varía entre 60 y 70 años, según un meta análisis sobre 134 estudios, la mortalidad por sepsis varía entre 40 y 80 %.

El presente trabajo fue dividido en capítulos; el primero trata del planteamiento del problema, el segundo desarrolla los antecedentes y marco teórico, el tercero comprende la metodología empleada y el cuarto describe resultados y discusión. Finalmente se muestran las conclusiones y recomendaciones.

## **CAPÍTULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1. FUNDAMENTOS Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

A nivel mundial, la incidencia de interacciones medicamentosas (IM) se ubica en el orden del 3 a 5 % en pacientes que reciben simultáneamente 6 medicamentos; asciende al 20 % en pacientes que reciben 10 medicamentos y hasta 45 % si reciben entre 20 y 25 principios activos<sup>2</sup>.

Por otro lado, una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados, es la patología causada por medicamentos. Por ello se ha hecho importante que los médicos conozcan qué fármacos de los que prescribe presentan con mayor frecuencia interacciones medicamentosas, especialmente en los centros hospitalarios<sup>2</sup>.

En la práctica diaria, el médico cuenta con mucha información al momento de prescribir nuevos fármacos, lo que imposibilita recordar las interacciones que resulta de cada una de sus combinaciones, de ahí que la prescripción racional de un fármaco implique el diseño y ejecución de un plan de tratamiento que se base en la interpretación correcta de los síntomas y exija un conocimiento integral y sólido de los diferentes efectos farmacológicos de acuerdo al tipo de paciente<sup>2</sup>.

Un estudio en Bogotá, refiere que en los hospitales de ese país, no existen centros especializados que entreguen una información rápida acerca de los fármacos prescritos en las terapias a los pacientes y que le sirva al médico de apoyo para realizar una prescripción y uso racional de los medicamentos, donde generalmente rotan estudiantes de diferentes escuelas de medicina con diferencias de criterio y formación que potencian el riesgo en el manejo terapéutico agravado por la falta de guías de práctica clínica y de programas de farmacovigilancia<sup>4</sup>.

La mortalidad varía según la severidad de la sepsis; debido a la seriedad del impacto de esta patología y a la complejidad del tratamiento de este grupo de pacientes con diferentes clases farmacoterapéuticas es preocupante el riesgo de interacciones medicamentosas. En la práctica hospitalaria muchas interacciones medicamentosas son subnotificadas o atribuidas al cuadro clínico de éstos pacientes. Ésta investigación tubo el objetivo de determinar, evaluar e identificar las interacciones medicamentosas en pacientes con cuadro de sepsis.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

En base a la problemática expuesta, formulamos las siguientes interrogantes de estudio:

### **1.2.1. PROBLEMA GENERAL**

¿Con qué frecuencia se presentan las interacciones medicamentosas en los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, Enero – Junio 2014?.

### **1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS**

- 1 ¿Cómo se presentan las interacciones medicamentosas según su gravedad, en los pacientes con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?
- 2 ¿Cuáles son los fármacos que presentan mayor frecuencia de interacciones medicamentosas, en los pacientes con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?
- 3 ¿Cuál es la frecuencia de las interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario, en los pacientes con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la frecuencia de las interacciones medicamentosas que se presentan en los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, Enero – Junio 2014.

#### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar las interacciones medicamentosas según su gravedad, en los pacientes con sepsis.
2. Identificar los fármacos que presentan mayor frecuencia de interacciones medicamentosas, en los pacientes con sepsis.
3. Determinar la frecuencia de las interacciones medicamentosas en los pacientes con sepsis, según el servicio hospitalario.

## **1.4. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**

### **1.4.1. HIPÓTESIS GENERAL**

La frecuencia de las interacciones medicamentosas en los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, Enero – Junio 2014, será alta.

### **1.4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

1. La frecuencia de las interacciones medicamentosas según su gravedad, en los pacientes con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, será moderada.
2. Los antibióticos serán los fármacos que presentan mayor frecuencia de interacciones medicamentosas, en los pacientes con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.
3. La mayor frecuencia de interacciones medicamentosas en los pacientes con sepsis se presentarán en el servicio de UCI y medicina interna en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

## **1.5. DETERMINACIÓN DE VARIABLES**

### **1.5.1. Variable Dependiente**

Interacciones medicamentosas.

### **1.5.2. Variable Independiente**

Pacientes hospitalizados con sepsis.

## 1.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADORES	ESCALA
Interacciones medicamentosas.	Se entiende por interacción medicamentosa a la modificación de la acción de un fármaco, por otro que se haya administrado en forma simultánea, o por sustancias contenidas en la dieta	Es el resultado de la ficha de recolección establecida con la clasificación y evaluación de las interacciones medicamentosas.	Clasificación según la gravedad.	Mayor, moderado, menor.	Nominal.
			Fármacos con mayor frecuencia en las interacciones medicamentosas.	Ciprofloxacino, hidrocortisona, furosemida, amiodarona, ranitidina, gluconato de calcio, clopidogrel, ácido acetilsalicílico.	Nominal.
			Frecuencia de interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario.	Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Unidad de Cuidados Intermedios (UCIN), Neumología, Cirugía, Medicina interna.	Nominal.

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADORES	ESCALA
Pacientes con sepsis	Sujeto que sufre de un síndrome clínico definido por la coexistencia de infección y la respuesta inflamatoria sistémica, el cual se somete a exámenes, a un tratamiento y una intervención por el equipo médico.	Es el resultado de la ficha de recolección establecida con la edad, sexo, tiempo de estancia en el servicio, diagnóstico, terapia farmacológica.	<p>Grupo Etario (años).</p> <p>Sexo.</p> <p>Tiempo de estancia en el servicio.</p> <p>Diagnóstico.</p> <p>Terapia farmacológica.</p>	<p>Menores de 50, 50 – 60, 61 – 70, 71 – 80, 81 – 90, 91 – 100.</p> <p>Masculino, Femenino.</p> <p>De 3 a 37 días.</p> <p>Sepsis.</p> <p>Antibacterianos, corticoides, diuréticos, analgésicos, antiarrítmicos, antiulcerosos, etc.</p>	<p>Ordinal</p> <p>Nominal</p> <p>Ordinal</p> <p>Nominal</p> <p>Ordinal</p>

## 1.7. JUSTIFICACIÓN

La sepsis es prácticamente desconocida para el público y, con frecuencia, suele confundirse con un "envenenamiento de la sangre". La sepsis se produce cuando la respuesta corporal a una infección, produce lesiones en sus propios órganos y tejidos. Puede evolucionar a shock, fallo multiorgánico y muerte, especialmente si no se produce una rápida identificación y un tratamiento precoz. A pesar de los grandes avances de la medicina moderna, incluyendo las vacunas, los antibióticos y los cuidados intensivos, la sepsis sigue siendo la causa primaria de mortalidad como resultado de infección, con una tasa de mortalidad hospitalaria del 30 al 60 %<sup>15</sup>.

A pesar de los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis, ésta enfermedad continúa siendo un gran problema de salud mundial con una mortalidad que va del 20 % al 50 %, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico<sup>35</sup>. En todo el mundo se estima que, entre 20 y 30 millones de pacientes se ven afectados cada año, con más de seis millones de casos de sepsis neonatal e infantil y más de 100 000 casos de sepsis materna, la sepsis ha aumentado sorprendentemente durante la última década a una tasa anual del 8 al 13 %, cobrándose ahora más vidas que el cáncer de colon y el cáncer de mama juntos<sup>15</sup>.

El gasto en medicamentos representa una de las principales fuentes de egresos de las instituciones Hospitalarias en el Perú y en el mundo. Como consecuencia de la prescripción y uso

inadecuado de medicamentos, muchas veces tal gasto se ve incrementado injustificadamente, agravando aún más el problema de la falta de recursos que padece la mayoría de los organismos de salud, especialmente en las instituciones estatales. Debido a la politerapia observada sobre todo en los servicios de medicina interna de los hospitales. Las interacciones entre medicamentos pueden ser un factor de uso inadecuado y por ende estar asociadas a fracasos terapéuticos con las conocidas consecuencias en salud, estancia hospitalaria y costos para los pacientes e instituciones<sup>4</sup>.

La integración del Químico Farmacéutico en la visita médica supone un beneficio superior para el paciente, reduciendo significativamente la incidencia de efectos adversos debidos a errores de medicación, como la duración de errores y como consecuencia de ello supone un ahorro económico. Los pacientes con sepsis pueden beneficiarse especialmente de las intervenciones farmacéuticas por la gravedad del estado de salud de los pacientes y por la complejidad del tratamiento farmacológico que reciben.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **2.1. 1. ÁMBITO NACIONAL**

Coronado R. Victor (2005), realizó la tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, denominada; *“Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna II y Medicina Interna III en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen”* en Lima - Perú, cuyo objetivo fue determinar las potenciales interacciones medicamentosas en las prescripciones médicas de los pacientes hospitalizados, las prescripciones se ingresaron en el Drug Interactions Program para determinar las potenciales programas y poder clasificarlas. Encontró que el 79 % de los pacientes presentaron al menos una interacción medicamentosa, también se encontraron potenciales interacciones de menor significancia clínica que corresponde al 67 % y las de mayor significancia clínica corresponde al 33 %. Dentro de las potenciales interacciones las más frecuentes fueron: captopril – furosemida, aspirina – captopril, digoxina – furosemida.

Liñán J. y Véliz F. (2014), realizaron un estudio sobre; *“Características clínicas de los pacientes con sepsis severa admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos”, en Lima - Perú*, cuyo objetivo fue describir las características clínicas y abordaje terapéutico, las principales herramientas de pronóstico y resultado final en los pacientes admitidos a una UCI, teniendo como resultado: de 107 pacientes, 49 (46 %) fueron varones; la edad media fue de  $68 \pm 13$  años, 82 (76,6 %) tuvieron por lo menos una comorbilidad asociada en la admisión, los orígenes de la infección fueron: intraabdominal (44 %), respiratorio (40 %), urogenital (12 %) y otros (4 %), fallecieron 27 (25,2 %) en la UCI y 31 (30 %) dentro de los 28 días de seguimiento. Llegando a la conclusión que la sepsis severa y el choque séptico en UCI, tuvieron origen intra - abdominal con mayor frecuencia con una mortalidad intra - UCI aceptable; y, la mayoría de los pacientes fueron ancianos y tuvieron por lo menos una comorbilidad asociada al momento de la admisión.

Pinedo G. y Vásquez O ( 2012), realizaron la tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, titulada; *“Reacciones adversas medicamentosas de fármacos antimaláricos en pacientes de los Centros de Salud del Distrito de Belén entre Febrero - Setiembre 2011”, en Iquitos - Perú*, teniendo como objetivo caracterizar las reacciones adversas medicamentosas producidas por los fármacos antimaláricos en pacientes con Malaria, se obtuvo que de los 292 pacientes con malaria, el 76,71 % fueron casos de

malaria por *Plasmodium falciparum* y utilizaron Artesunato + mefloquina, el 23,29 % fueron casos de malaria por *Plasmodium vivax* y utilizaron Cloroquina + primaquina; el 15,1 % de pacientes presentaron casos de RAMs y el 84,9 % no presentaron RAMs. La prevalencia de RAMs fue 8,25 % en varones del 1 a 17 años frente a 28,87 % del sexo femenino; en pacientes de 18 a más años el 14,36 % fue en varones frente a 7,18 % de mujeres. Según relación de Causalidad: probable (masculino: 46,43 %, femenino: 53,57 %), posible (masculino: 46 %, femenino: 54 %). Según relación de Gravedad: no serio (masculino: 44,4 %, femenino: 55,6 %), serio (masculino: 66,67 %, femenino: 33,33 %), llegando a la conclusión que los casos más frecuentes de RAMs se presentaron en el sexo masculino, y que los pacientes adultos presentaron más RAMs que en niños.

### **2.1. 2. ÁMBITO INTERNACIONAL**

Galetta D. y otros (2005), realizaron la investigación titulada; “*Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes*” en Venezuela, cuyo objetivo fue la detección de las interacciones medicamentosas, los medicamentos que interactúan, el tipo de interacción, la severidad y el efecto clínico más importante de ellos. Como resultado se encontró 116 interacciones medicamentosas en el 86 % de los

pacientes estudiados de las cuales el 55,2 % de ellas fueron farmacocinéticas y 44,8 % farmacodinámicas, los medicamentos más utilizados en orden de frecuencia fueron: benzodiacepina con morfina (20 %), difenilhidantoína con morfina (14,2 %), seguido de un 8,6 % para betabloqueantes con benzodiacepina, aspirina con antihipertensivo y aminoglucósido con morfina, con éstos resultados aportaron las bases para fijar un criterio racional en la utilización de varios medicamentos simultáneos de uso frecuente en Terapia Intensiva<sup>2</sup>.

Campos G. y otros (2006), realizaron un trabajo de investigación titulado; *“Detección de interacciones medicamentosas en el servicio de medicina interna del Hospital General Regional de Orizaba Veracruz”*, cuyo objetivo fue detectar las interacciones entre los medicamentos prescritos a los pacientes del servicio de medicina interna durante el período mayo – diciembre del 2004. De 342 farmacoterapias recopiladas, 109 presentaron interacciones fármaco – fármaco, en éstas farmacoterapias se encontraron 152 interacciones medicamentosas, de éstas el 26,31 % fueron leves, el 61,18 % fueron moderadas y el 12,5 % restante fueron severas. El 40,12 % afectó al sistema circulatorio; mientras, que las restantes (15,1 %) incluyeron a los sistemas nervioso central, renal, hepático y muscular. Donde las interacciones más frecuentemente encontradas fueron angiotensinas – diuréticos, clopidogrel – ácido acetilsalicílico cuya severidad fue moderada y leve,

respectivamente, el órgano más afectado fue el sistema circulatorio<sup>19</sup>.

Caribé R. A. y otros, en el año 2013, realizaron un trabajo titulado; *“Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva”* en Argentina, teniendo como objetivo analizar, detectar y clasificar las interacciones potenciales medicamentosas en pacientes con cuadro de sepsis internados en la Unidad de Terapia Intensiva. De los 86 pacientes, el 80 % presentaron potenciales interacciones medicamentosas, en cuanto a la clasificación de las IMs, 64,2 % fueron de perfil farmacodinámico, 60 % gravedad mayor, 53 % inicio rápido y 53,8 % buena documentación científica. El estudio demostró que las interacciones medicamentosas representan una importante preocupación clínica en los pacientes sépticos internados en unidades de terapia intensiva<sup>1</sup>.

Santibañez Cl. y otros, en el año 2014, realizaron una investigación titulada; *“Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría”* en Chile, donde el objetivo fue medir la frecuencia teórica de interacciones farmacológicas probables y sus características en los esquemas terapéuticos de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), donde se detectaron 1 240 interacciones farmacológicas en 44 pacientes, según la

severidad teórica de las interacciones medicamentosas, se encontró 37,5 % mayores, 51,7 % moderadas, 6,7 % menores y 4,1 % contraindicadas, el grupo terapéutico más implicado fueron los antimicrobianos (17,6 %) y los fármacos individuales más frecuentemente involucrados fueron hidrato de cloral (15,9 %), midazolam (14,1 %) y vecuronio (13,4 %), llegando a la conclusión que las interacciones farmacológicas fueron más frecuentes en pacientes con mayor polifarmacia y estadía más prolongada<sup>3</sup>.

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. SEPSIS**

En 1972, Lewis Thomas introdujo el concepto de que la respuesta del sistema inmune frente a los microorganismos durante una infección puede ser tan fuerte que se convierta en nociva para nosotros mismos. Posteriormente, Roger Bone, acuñó el término síndrome de respuesta sistémica (SIRS) para describir a aquellos pacientes que presentaban evidencia clínica de este fenómeno pro inflamatorio. La introducción de este paradigma propició la realización de varios ensayos clínicos con el fin de evaluar la eficacia de diversos agentes que pudieran disminuir los efectos adversos de la respuesta inflamatoria; sin embargo, ninguno produjo los resultados esperados. Actualmente, se considera que la sepsis consiste en un estado de inflamación exacerbado que se desarrolla en respuesta a un patógeno<sup>35</sup>.

### 2.2.1.1. ETIOPATOGENIA

Puede ser producido por cualquier microorganismo como bacterias gram positivas y/o gram negativas, hongos, virus y parásitos<sup>13</sup>.

En las últimas décadas la incidencia de la sepsis ha aumentado, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad asociada a ella. Cualquier microorganismo capaz de infectar al hombre puede producir una sepsis. Los gérmenes gram negativos han sido tradicionalmente los causantes de un mayor número de episodios de sepsis bacteriana (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas*). En los últimos años ha cambiado la epidemiología debido a la inducción de gérmenes resistentes, a la aparición de terapias inmunosupresoras y a la generalización del uso de catéteres endovenosos; ha aumentado la incidencia de bacteriemias y sepsis por gérmenes gram positivos (sobre todo *estafilococos*) y en menor medida por hongos y micobacterias. Las infecciones por gérmenes gramnegativos son las que causan cuadros más graves de sepsis y el shock séptico (hasta en un 40 % de los casos)<sup>20</sup>.

### **2.2.1.2. FISIOPATOLOGÍA**

Las alteraciones fisiopatológicas vistas en la sepsis y shock séptico resultan de la compleja interacción que se produce luego de la activación de las células de la inmunidad natural, la producción bifásica de citoquinas pro y antiinflamatorias, y de las diferentes cascadas inflamatorias.

Los elementos bacterianos que inducen la activación de la respuesta del huésped son los lipopolisacáridos en el caso de las bacterias gram negativas, las exotoxinas y los elementos de la pared celular como el peptoglicano o el ácido lipoteicoico en el caso de las bacterias grampositivas<sup>13</sup>.

La respuesta inmune y el neurohumoral son mecanismos adaptativos pero si no son modulados puede aparecer disfunción orgánica. Desde el punto de vista fisiopatológico, el término sepsis se refiere a un espectro de condiciones en las cuales la presencia de infección que no pudo ser controlada a nivel local, activa una respuesta inmune y neurohumoral en el huésped caracterizada por activación de una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación lo cual es balanceado simultáneamente por una actividad antiinflamatoria.

Si esta respuesta inmune y neurohumoral no es modulada y se prolonga sobre el tiempo se traduce en lesión tisular y disfunción orgánica múltiple.

Es importante tener presente, sin embargo, que la activación de esta respuesta inmune y neurohumoral está inicialmente orientada a controlar la infección a través de la inflamación y coagulación y a inducir un estado hipermetabólico e hiperdinámico con el fin de incrementar el aporte de oxígeno y de sustratos energéticos a los órganos vitales. La activación de la coagulación ayuda a controlar la infección ya que aísla el microorganismo infectante. Esta respuesta es por lo tanto un mecanismo adaptativo tendiente a controlar el ataque inicial y a incrementar la disponibilidad de energía en una situación de estrés, es decir, en una situación en la cual las demandas de energía están incrementadas<sup>21</sup>.

### **2.2.1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

Estudios de la incidencia de sepsis en países industrializados de Europa y América del norte, reportan una incidencia que varía entre 50 y 100 casos por 100 000 habitantes<sup>13</sup>.

Hay un incremento de la incidencia con el tiempo y una mayor proporción de pacientes ancianos con

una edad promedio de los pacientes con sepsis que varía entre 60 y 70 años.

Las fuentes de infección más frecuentes son abdomen y pulmón y los hemocultivos pueden ser positivos en el 50 – 57 % de casos. La sepsis severa está presente en más del 10 % de las admisiones a la UCI y consumen casi la mitad de camas UCI – días. Según un meta análisis sobre 134 estudios, la mortalidad por sepsis varía entre 40 y 80 %. La mortalidad varía según la severidad de la sepsis<sup>13</sup>:

SIRS:	7 a 26, 50 %
Sepsis:	16 a 36,00 %
Sepsis severa:	20 a 52,00 %
Shock séptico:	46 a 82,00 %

El fallo multiorgánico es un factor de riesgo de incremento de la mortalidad, aumentando del 15 % en pacientes sin fallos orgánicos hasta el 70 % en pacientes con fallo de tres o más órganos. EL SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) confirma en una muestra amplia y heterogénea de hospitales europeos que la sepsis es quizá la enfermedad más frecuente que se atiende en la UCI en la actualidad, y que se distingue de otras enfermedades atendidas en UCI por su mayor gravedad, disfunción de órganos,

necesidad de medidas diagnósticas y terapéuticas invasivas y mortalidad<sup>22</sup>.

#### **2.2.1.4. FACTORES DE RIESGO**

##### **Factores de riesgo para el desarrollo de sepsis**

Estados de inmunosupresión: VIH, corticoterapia, uso de inmunosupresores,

Cáncer, malignidad hematológica.

Neutropenia severa.

Uso de sondas y catéteres endovenosos.

Procedimientos diagnósticos en tracto gastrointestinal o urológico.

Enfermedades crónicas: diabetes mellitus, cirrosis hepática.

Quemaduras extensas.

Cirugía abdominal complicada.

Infección nosocomial.

Uso previo de antibióticos<sup>13</sup>.

##### **Factores asociados a mayor mortalidad en sepsis**

Candidemia o bacteremia por Enterococo.

Infección intraabdominal.

Infección respiratoria baja.

Infección de foco no determinado<sup>13</sup>.

### **Factores relacionados a mortalidad temprana (< 3 días de la admisión)**

Disfunción creciente de órganos.

pH arterial < 7,33.

Presencia de shock.

Focos múltiples de sepsis<sup>13</sup>.

#### **2.2.1.5. CUADRO CLÍNICO**

Las manifestaciones clínicas de la sepsis dependen de la respuesta sistémica del huésped a la infección, las manifestaciones propias del foco primario de infección y de la presencia de disfunción de órganos.

#### **La respuesta sistémica a la infección puede producir:**

Fiebre, escalofríos e hipotensión arterial.

Hipotermia, especialmente en ancianos.

Taquipnea o hiperventilación.

Taquicardia.

Piel caliente, diaforesis.

Aprehensión o cambios en el estado mental

Malestar general<sup>13</sup>.

#### **Las manifestaciones del foco de infección pueden incluir entre otras:**

Pulmonar: tos, expectoración purulenta, disnea.

Urinario: molestias urinarias, cambios en las características de la orina (sedimento urinario patológico, mal olor).

Abdomen: dolor abdominal, distensión abdominal, íleo.

Sistema nervioso: cefalea, trastorno del sensorio<sup>13</sup>.

#### **2.2.1.6. DIAGNÓSTICO**

Se deberían extraer muestras para cultivar siempre antes del comienzo de la terapia antimicrobiana. Para optimizar la identificación del organismo causante, se deberían obtener por lo menos dos muestras, una percutánea y otra a través de cada carácter vascular, (excepto los que lleven colocados menos de 48 horas). Los cultivos de otras muestras como orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias u otros fluidos también deberían ser obtenidos antes de iniciar la terapia antimicrobiana<sup>22</sup>.

La obtención de cultivos periféricos y a través de catéteres vasculares es importante. Si el mismo germen se aísla de ambos, la probabilidad de que sea el causante de la sepsis aumenta. Además si el cultivo a través del catéter vascular es positivo mucho antes que el cultivo periférico (por ejemplo, > 2 horas

antes), aumenta la probabilidad de que el catéter vascular sea la fuente de infección.

También deberían realizar estudios de imagen que pueden identificar la fuente de infección y ayudar a su drenaje, sin embargo, puede que algunos pacientes estén inestables y no puedan ser trasladados fuera de las UCI. En estas circunstancias se puede recurrir a ultrasonidos<sup>22</sup>.

#### **2.2.1.7. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA**

##### **Nivel I**

La atención hospitalaria en Nivel I tratará de identificar precozmente el cuadro de sepsis según los criterios establecidos y el manejo debe ser dirigido a:

Detección y tratamiento del foco infeccioso.

Establecer criterios de sepsis.

Establecer riesgos de sepsis severa, shock séptico o disfunción multiorgánica, en cuyo caso el paciente debe ser referido a un hospital de mayor resolución.

Estabilización de funciones vitales previo a su transferencia y en casos de sepsis severa deberá ser asistido en el transporte<sup>13</sup>.

##### **Nivel II**

El paciente con sepsis severa o shock séptico debe ser admitido a una unidad de atención del paciente

crítico (Unidad de Vigilancia Intensiva en hospital II - 1 y Servicios de Cuidados Intensivos en hospital II - 2) para el manejo inicial.

### **Nivel III**

Si el paciente no puede estabilizarse luego de la resucitación inicial, o requiere vasopresores o monitoreo hemodinámico más complejo o requiere de mayor tecnología para el soporte de órganos vitales o el control de la infección, debe ser transferido a una UCI de un hospital de nivel III<sup>13</sup>.

### **Manejo de sepsis**

Los objetivos de la presente pauta de manejo son:

Contribuir a un diagnóstico y tratamiento más temprano de la sepsis.

Ayudar a limitar o evitar el desarrollo de la disfunción de órganos.

Reducir la mortalidad en el paciente con sepsis.

Determinar criterios clínicos de infección (nivel I, II y III).

Solicitar exámenes auxiliares que confirmen el diagnóstico de sepsis:

Hemograma, glucosa, urea, creatinina, radiografía de tórax.

Todo lo anterior más bilirrubina, gases arteriales, proteínas, lactato, ecografía, cultivos.

Todo lo anterior más marcadores de sepsis.

Tomografía.

Pacientes con sepsis severa y de shock séptico va dirigida a:

Controlar la infección y erradicar el foco séptico.

Controlar o limitar la respuesta del huésped a la infección<sup>13</sup>.

#### **2.2.1.8. TRATAMIENTO**

La terapia de la sepsis severa y del shock séptico va dirigida a:

Controlar la infección y erradicar el foco séptico.

Controlar o limitar la respuesta del huésped a la infección.

Brindar soporte a órganos vitales (Como por ejemplo hemodiálisis, ventilación mecánica, uso de drogas inotrópicas etc.) para permitir la recuperación del paciente<sup>13</sup>.

#### **Terapia antibiótica**

Inicio de antibióticos empíricos según probable foco de infección.

La terapia antibiótica empírica inicial debe incluir uno o más antimicrobianos que sean activos contra los patógenos más probables y que tengan buena penetración al tejido que se supone es la fuente de la infección. La elección de los antibióticos debe estar

guiada por los patrones de susceptibilidad de los gérmenes en la comunidad y en el hospital. El régimen antimicrobiano debe ser reevaluado a las 48 - 72 horas en base a la información clínica y bacteriológica con el objetivo de usar un antibiótico de espectro reducido para evitar el desarrollo de resistencia, disminuir el riesgo de efectos adversos y reducir los costos. Una vez que el germen causal ha sido identificado, no hay evidencia que la terapia de combinación sea más efectiva que la monoterapia. La duración de la terapia es de 7 a 10 días y está guiada por la respuesta clínica<sup>13</sup>.

### **Control del foco infeccioso**

Todo paciente con sepsis severa debe ser evaluado por la posibilidad que tenga un foco de infección que necesita medidas de remoción como el drenaje de una absceso o una fuente local de infección, el desbridamiento de tejido necrótico infectado, la remoción de un dispositivo potencialmente infectado o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana.

La selección de un método de control de la fuente de infección debe sopesar los riesgos y beneficios de la intervención específica. Cuando se identifica un foco de infección que es tributario de medidas de control de la fuente de infección como la causa de la sepsis

severa o shock séptico, debe instituirse las medidas de control tan pronto como sea posible, luego de la resucitación inicial<sup>13</sup>.

### **Terapia con fluidos**

La reanimación de un paciente con sepsis severa o con signos de una disminución en la perfusión tisular como resultado de ésta (hipotensión y acidosis láctica), debe comenzarse tan pronto se hace el diagnóstico y debe realizarse sin retardo aun cuando se espera su transferencia a otro centro para su admisión a la UCI.

### **Vasopresora**

Si la terapia con fluidos apropiado no restaura la presión arterial o la perfusión de órganos a un nivel adecuado, debe iniciarse la terapia con agente vasopresores. La terapia vasopresora puede requerirse transitoriamente para mantener la perfusión en casos de una hipotensión potencialmente fatal, aun cuando no se haya completado la terapia con fluidos y la hipovolemia no se haya corregido.

Dopamina o norepinefrina son los vasopresores de primera elección para corregir la hipotensión en el

shock séptico y debe administrarse por un catéter venoso central tan pronto como sea posible<sup>13</sup>.

### **Terapia inotrópica**

En pacientes con bajo gasto cardiaco a pesar de una adecuada reanimación con fluidos puede usarse dobutamina para aumentar el gasto cardiaco. Si el paciente está hipotenso la dobutamina debe usarse junto con un agente vasopresor.<sup>13</sup>

### **Corticoesteroides**

Es recomendable el uso de corticoides intravenosos, como hidrocortisona 200 a 300 mg/día por 7 días, divididos en 3 ó 4 dosis o en infusión continua en pacientes con shock séptico que requieren vasopresores a dosis altas para mantener la presión arterial, pese a un adecuado reemplazo de fluidos.

No debe usarse dosis altas de corticoides, hidrocortisona > 300mg/día, para el tratamiento del shock séptico<sup>13</sup>.

### **Administración de productos sanguíneos**

El uso de eritropoyetina está indicado solo en pacientes con sepsis que tienen otras razones para su

administración como anemia con baja producción medular secundaria a insuficiencia renal crónica<sup>13</sup>.

### **Soporte ventilatorio en la injuria pulmonar aguda (IPA/SDRA) secundaria a sepsis**

En pacientes IPA/SDRA debe evitar usarse volúmenes tidal elevados asociados con presiones plateau altos. Debe reducirse el volumen tidal en las siguientes 1 a 2 horas hasta un volumen tidal bajo (6ml/kg del peso corporal previsto) y mantener la presión plateau < 30cm H<sub>2</sub>O<sup>13</sup>.

### **Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular en sepsis**

Cuando se requiera sedación en un paciente crítico en ventilación mecánica, deben usarse guías de manejo clínico donde se incluyan las metas de sedación, medidas por una escala subjetiva estandarizada<sup>13</sup>.

### **Control de la glicemia**

Luego de la estabilización inicial del paciente con sepsis severa, la glicemia debe mantenerse en < 150mg/dl. Puede usarse para este fin una infusión continua y glucosa, con controles de glicemia cada 30

a 60 minutos y luego 4 horas cuando la glicemia sea estabilizada<sup>13</sup>.

### **Reemplazo renal**

En la insuficiencia renal aguda en la ausencia de inestabilidad hemodinámica, la hemodiálisis intermitente y la hemofiltración venovenosa continua son igualmente efectivas. En pacientes inestables, la hemofiltración venovenosa continua permite un manejo más fácil del balance de fluidos<sup>13</sup>.

### **Uso de bicarbonato**

No es recomendado el uso de bicarbonato para el tratamiento de la acidosis láctica secundaria y la hipoperfusión, con la finalidad de mejorar la hemodinámica o la respuesta a los vasopresores, cuando el pH es  $\geq 7,15$  <sup>13</sup>.

### **Profilaxis de trombosis venosa profunda**

Los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis para la trombosis venosa profunda con dosis bajas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Para aquellos pacientes con contraindicaciones al uso de la heparina como

trombocitopenia, coagulopatía severa, sangrado activo o hemorragia cerebral reciente, debe usarse un dispositivo mecánico de profilaxis tal como medias de compresión graduada o un dispositivo de compresión intermitente, salvo que estén contraindicados por la presencia de enfermedad vascular periférica<sup>13</sup>.

### **Profilaxis de úlcera de estrés**

Debe darse profilaxis para úlcera de estrés a todos los pacientes con sepsis severa. Los inhibidores de los receptores H<sub>2</sub> son más eficaces que el sucralfato y son los agentes de elección. Los inhibidores de la bomba de protones no han sido comparados con los inhibidores H<sub>2</sub> por lo que su eficacia relativa no se conoce, aunque demuestran equivalencia en su capacidad de aumentar el pH gástrico<sup>13</sup>.

#### **2.2.1.9. COMPLICACIONES**

Injuria pulmonar aguda.

Shock.

Insuficiencia renal aguda.

Coagulopatías.

Disfunción multiorgánica.

## **2.2.2. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **2.2.2.1. CONSIDERACIONES GENERALES**

#### **Concepto y planteamiento general**

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo en sus efectos. En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúa como precipitante o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional<sup>9</sup>.

En ocasiones, al asociar fármacos, se potencian sus efectos terapéuticos, ocurriendo este fenómeno con tal frecuencia que utilizamos esta interacción para obtener, mediante su asociación, un beneficio. Sin embargo, las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque originan efectos adversos por exceso, bien porque originan efectos adversos por defecto. En este caso resulta difícil obtener datos de incidencia. Por su misma naturaleza, la posibilidad de que aparezcan es tanto mayor

cuanto mayor sea el número de fármacos que se administren simultáneamente.

Es interesante conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia; esta frecuencia va a definir, junto con otras características, la importancia clínica de esa interacción. El otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, particularmente aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente<sup>9</sup>.

### **Factores que aumentan la probabilidad de interacciones**

**Factores relacionados con el fármaco:** En general es más probable que aparezcan interacciones clínicamente significativas si se administran dosis superiores a las habituales, de los fármacos que potencialmente interactúan entre sí, si son ingeridos simultáneamente o con poca diferencia de tiempo entre uno y otro, y cuando el tratamiento continúa durante varios días o semanas. También influye la vía de administración de los fármacos interactuantes y la forma farmacéutica del medicamento administrado, el hecho de que se administre en forma de solución o

en cubierta entérica o de liberación retardada, puede afectar la posibilidad de interacción,. Quizá debido a las diferencias de la velocidad de absorción de los preparados<sup>25</sup>.

Así mismo es necesario tener especial cuidado con los fármacos que muestran un metabolismo dosis dependiente, como la fenitoína o con un margen terapéutico muy estrecho en los que un pequeño incremento en la concentración plasmática puede producir toxicidad, como son los aminoglucósidos, litio. Teofilina, digoxina, y anticoagulantes orales, mientras que un pequeño descenso puede resultar en pérdida del efecto terapéutico como por ejemplo. Con corticoesteroides, quinidina y rifampicina<sup>25</sup>.

**Factores relacionados con los pacientes:**

Existen poblaciones específicas de pacientes que presentan un riesgo mayor de padecer interacciones entre fármacos y de sufrir repercusiones clínicas importantes como resultado de la interacción. La mayoría de los pacientes con enfermedades graves que precisan muchos fármacos y aquellos con alteraciones de la función renal y hepática, tienen una mayor probabilidad de interacción.

También hay ciertas enfermedades como el hipotiroidismo, la fibrosis quística o los síndromes de malabsorción que pueden tanto predisponer como proteger al paciente del riesgo de toxicidad. Además hay que tener en cuenta las modificaciones del metabolismo de los fármacos condicionados genéticamente, el consumo de cigarrillos, los hábitos dietéticos y la exposición a productos químicos y otros agentes ambientales que pueden modificar el metabolismo de fármacos.

Respecto a la edad, el grupo de pacientes con más alto riesgo son los ancianos, quienes a menudo, reciben un gran número de medicamentos, presentan una disminución de los sistemas de eliminación y presentan múltiples patologías concomitantes, con frecuencia se confunden en la toma de la medicación y son muy susceptibles de padecer interacciones especialmente con fármacos cardiovasculares y psicotrópicos<sup>25</sup>.

#### **2.2.2.2. INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS**

Las interacciones entre alimentos y medicamentos se refieren a la aparición de efectos “inesperados”, aunque no siempre adversos o negativos, como

consecuencia de la toma conjunta de alimentos y fármacos. Las repercusiones negativas pueden ser clínicamente perjudiciales incluso graves, pero también son conocidas interacciones con efectos positivos que pueden resultar útiles terapéuticamente, ya sea para mejorar la eficacia del fármaco o reducir sus eventuales efectos secundarios<sup>23</sup>.

### **Tipos de interacciones**

Existen diversos criterios para clasificar las interacciones entre alimentos y medicamentos. Una primera clasificación se puede establecer en función de cuál de ambos sustratos es el que ve modificado su comportamiento por la presencia del otro<sup>24</sup>.

**Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM):** Los alimentos, debido a su ingestión conjunta con medicamentos o a un estado de desnutrición o malnutrición por parte del paciente (factor que influye en la respuesta de los medicamentos que forma), pueden alterar el comportamiento del medicamento, es decir, alterar su actividad terapéutica, que puede verse aumentada, disminuida, retardada o incluso cualitativamente alterada.

Este tipo de interacciones es de gran importancia, puesto que actúan sobre la respuesta farmacológica como medio para restaurar la normalidad en el organismo ante una situación patológica y, por tanto, el medicamento no cumpliría con la misión para la que fue prescrito.

Dentro de las interacciones de los alimentos sobre los medicamentos, cabe considerar, tanto los efectos inespecíficos debidos a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, como los efectos específicos debidos a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, como los efectos específicos debidos a componentes concretos de los alimentos<sup>24</sup>.

**Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA):** Cuando los medicamentos pueden modificar la utilización normal de los nutrientes y, por tanto, las consecuencias serían de tipo nutricional debido a la administración de fármacos.

La importancia de las IMA está claramente relacionada con la duración del tratamiento y, en general, solo cabe esperar efectos negativos en casos de tratamientos crónicos o muy prolongados y en poblaciones malnutridas. Un ejemplo muy conocido de este tipo de interacciones es la deficiencia de vitamina B6, que se puede producir con un

tratamiento prolongado con el tuberculostático isoniazida<sup>24</sup>.

### **Interacciones farmacocinéticas**

En este tipo de interacciones, el alimento modifica la farmacocinética normal del medicamento, de forma que provoca una modificación en la concentración del fármaco en el organismo y, como consecuencia, en sus lugares de acción, que puede afectar a su actividad terapéutica, aumentándola o disminuyéndola, o simplemente retrasándola según los casos, ya que la biodisponibilidad y el efecto muestran buena correlación en muchos medicamentos<sup>24</sup>.

**Liberación:** La velocidad de disgregación de un fármaco depende de condiciones fisiológicas tales como pH, motilidad y secreciones gastrointestinales, las cuales pueden afectarse por la presencia de los alimentos<sup>27</sup>.

**Absorción:** La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede afectar a la absorción de fármacos debido a que puede modificar, tanto los factores fisicoquímicos, como los fisiológicos que condicionan dicha absorción. Los alimentos pueden actuar a diferentes niveles:

Retrasando el vaciado gástrico.

Aumentando la motilidad intestinal.

Estimulando las secreciones gastrointestinales.

Modificando el aclaramiento presistémico de los fármacos a nivel hepático.

La absorción es indudablemente el aspecto más estudiado y más frecuente en las interacciones farmacocinéticas. Sin embargo, la importancia clínica es en conjunto escasa, salvo algunas excepciones. Este sería el caso del clodronato, para el que la magnitud de la absorción cuando se toma con alimentos es solamente del 10 % de la cantidad óptima, mientras que cuando se administra una hora antes del desayuno su absorción relativa es del 91 %, y efectos similares se producen para otros bifosfonatos. Otro tipo de interacción se produce por la utilización por un medicamento del mismo sistema de nutriente. Levodopa interacciona con los aminoácidos al nivel de la absorción. Además, comparten el mismo transportador a través de la barrera hematoencefálica y cualquier intervención dietética que afecte a los aminoácidos neutros circulantes (valina, leucina, isoleucina, tirosina y triptófano) puede modificar los efectos biológicos y clínicos de levodopa<sup>27</sup>.

**Distribución:** Una vez que el fármaco se encuentra en la circulación general, éste debe llegar a sus lugares de acción, metabolización y excreción. Los mecanismos de interacción pueden ser de dos tipos: Desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a proteínas plasmáticas. Déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada.

En ambos casos, el resultado de la interacción es un aumento de la actividad del fármaco, pues habrá mayor cantidad de fármaco libre, que es el que puede ejercer el efecto<sup>27</sup>.

**Metabolismo:** La metabolización de los fármacos tiene como objetivo convertirlos en sustancias polares, que así serán hidrosolubles y por tanto eliminables por vía urinaria. Para lograr este fin, tienen lugar una serie de reacciones enzimáticas que pueden ser de dos tipos<sup>24</sup>:

No sintéticas: reacciones de oxidación y reducción

Sintéticas: reacciones de conjugación con moléculas endógenas.

Aunque el hígado es el principal órgano en el que tiene lugar el metabolismo, estas isoenzimas están presentes en muchos tejidos y CYP3A4 que es el más

abundante del citocromo P450, siendo responsable de la biotransformación de más del 50 % de los fármacos, se encuentra en concentración elevada en la mucosa del intestino delgado<sup>24</sup>.

Por tanto, los medicamentos administrados por vía oral tienen más probabilidad de sufrir este tipo de interacciones. Las interacciones entre fármacos y alimentos a nivel de metabolización de los primeros puede explicarse porque:

Los alimentos aportan sustratos necesarios para la reacciones de conjugación.

Los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos.

Los alimentos producen cambios en el flujo de sangre esplénico – hepático.

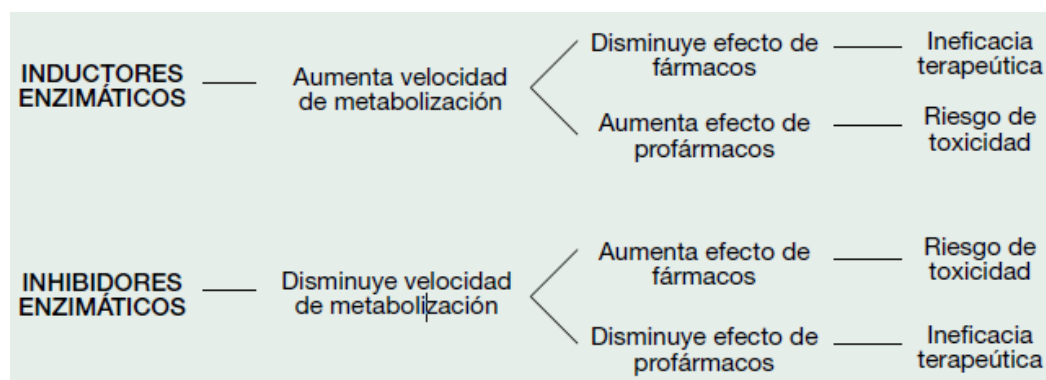
Las interacciones por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica. El efecto de los inductores enzimáticos es que disminuyen la semivida plasmática de los fármacos que se metabolizan por este sistema, lo que puede conducir a un menor aumento del efecto terapéutico del fármaco o a una menor duración del mismo. El zumo de pomelo representa uno de los ejemplos más significativos de las interacciones alimento – medicamento. Inhibe la actividad metabólica del

isoenzima 3A4 del citocromo P450 en la pared intestinal y activa la glicoproteína P (P - gp), que está localizada en el borde de la pared intestinal y también transporta sustratos de CYP3A4 dando lugar a un aumento en la concentración de varios medicamentos. La magnitud de la interacción, en ocasiones es tan grande que puede alcanzarse un aumento de cinco veces en la absorción oral de un fármaco<sup>24</sup>.

Esta interacción puede ser clínicamente relevante, sobre todo en fármacos de índice terapéutico estrecho, pacientes ancianos o con insuficiencia hepática. Así, al administrar pomelo con estatinas, aumenta el riesgo de rabdiomiolisis que está descrito para estos medicamentos.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos, como los benzopirenos, son compuestos que se producen como consecuencia de una combustión incompleta y por tanto, se pueden encontrar en la superficie de alimentos cocinados a la brasa, productos ahumados e, incluso, en el humo del tabaco. Estos compuestos al ingerirse, inducen las reacciones de oxidación y glucuronidación, acelerando el metabolismo de ciertos fármacos<sup>24</sup>.

Figura 1. Posibles consecuencias de los alimentos en la metabolización de fármacos.



Fuente: Manual Práctico de nutrición y salud. 2012.

**Excreción:** Para que los medicamentos puedan ser eliminados por vía renal deben encontrarse en forma ionizada al pH de la orina. Los alimentos pueden influir también a este nivel modificando el pH de la orina y provocar alteraciones en la eliminación de fármacos por esta vía. Existen alimentos y medicamentos acidificantes y alcalinizantes de la orina, dependiendo de la acidez y de la basicidad de las cenizas del alimento (es decir, de su composición en materia mineral). Una dieta rica en proteínas produce una orina ácida, que aumenta la velocidad de excreción de fármacos catiónicos tales como amitriptilina. Una dieta rica en proteínas también aumenta el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular mediada por la liberación de glucagón<sup>27</sup>.

Otro tipo de interacción a este nivel consiste en un efecto competitivo en la reabsorción tubular. En

concreto, son importantes las interacciones que se pueden producir entre la sal (NaCl) y las sales de litio. El consumo de alimentos con abundante sal puede dar lugar a una disminución del efecto farmacológico, ya que el sodio facilita la eliminación urinaria de las sales de litio porque se establece una inhibición competitiva para la reabsorción. Por ello, deben evitarse las oscilaciones bruscas en la ingesta de sal, una vez establecida la dosis de fármaco eficaz, durante un tratamiento con sales de litio<sup>24</sup>.

### **Interacciones farmacodinámicas**

Estas interacciones producen cambios en la respuesta del paciente a una combinación fármaco – nutriente, sin modificación en la farmacocinética del medicamento o la biodisponibilidad del nutriente.

Por su mecanismo, la interacción puede producirse en receptores farmacológicos o por sinergias funcionales y por la alteración en los sistemas de transporte celulares, pueden ser agonistas (cuando se potencia la acción) o antagonistas (cuando disminuye o inhibe la acción)<sup>23</sup>.

Este tipo de interacciones es poco frecuente, ya que por su propia naturaleza los medicamentos y los alimentos tienen destinos y finalidades diferentes en

el organismo. Sin embargo, existen algunas interacciones relevantes muy frecuentes como es el caso de la sal con los antihipertensivos, cuya ingesta conjunta produce un aumento en la presión arterial sistólica y diastólica.

Dentro del grupo de las interacciones fármaco - alimento de tipo farmacodinámico, sin duda un de las importantes es la que se produce entre el alcohol (bebidas alcohólicas) y los fármacos que actúan a nivel de estimulación o depresión del sistema nervioso central (SNC). A continuación se describen algunas otras interacciones de este tipo<sup>23</sup>:

Regaliz y fármacos antihipertensivos (espironolactona) y digitálicos. Un principio activo del regaliz, el ácido glicirretínico, es estructural y químicamente similar a la aldosterona y a la desoxicortisona.

Vitamina K y anticoagulantes cumarínicos como acenocumarol y warfarina. Los alimentos ricos en vitamina K, como verduras de hoja ancha (grelas, espinacas, coliflor, brécol, col, lechuga...) lentejas, aceite de girasol, judías, etc., pueden provocar un disminución de los efectos terapéuticos.

La vitamina E en dosis elevadas (mayores de 400 UI) y los ácidos grasos omega – 3 contenidos en los aceites de pescado pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, aumentando el riesgo de sangrado.

Potasio y diuréticos natriuréticos (ahorradores de potasio), pueden provocar hiperpotasemia y riesgo de sufrir arritmias cardiacas.

Desde una perspectiva amplia podrían incluirse también como interacciones farmacodinámicas los efectos de la asociación de arroz y tratamiento con fármacos astringentes, de los alimentos ricos en fibra con laxantes, o de la ingestión de productos que contienen cafeína con ciertos analgésicos<sup>23</sup>.

Figura 2. Interacciones entre medicamentos y alimentos clínicamente relevantes.

<b>Medicamento</b>	<b>Alimento</b>	<b>Efecto de la interacción</b>
Didanosina	Alimentos	Disminución absorción didanosina
Alendronato	Alimentos	Disminución absorción alendronato
Orlistat	Grasas	Disminución absorción grasas, vitaminas
Cerivastatina	Pomelo	Disminución metabolismo cerivastatina
Estrógenos	Pomelo	Disminución metabolismo estrógenos
Tranilcipromina	Tiramina (alimentos)	Aumento de aminas

	fermentados	presoras
Diazepam	Alcohol	Aumento efecto sedante
Metronidazol	Alcohol	Reacción tipo disulfiram
Olanzapina	Alcohol	Aumento efecto sedante
Isoniazida	Vitamina B6	Deficiencia de vitamina K
Warfarina	Vitamina K	Disminución efecto de vitamina K
Antihipertensivos	Sodio, regaliz	Disminución efecto antihipertensivo
Ciclosporina	<i>Hypericum perforatum</i>	Aumento metabolismo de ciclosporina
Indinavir	<i>Hypericum perforatum</i>	Aumento metabolismo de indinavir

Fuente: Manual Práctico de nutrición y salud. 2012.

### 2.2.2.3. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Las interacciones farmacocinéticas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro en el organismo. Incluye alteraciones de la absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Los fármacos se diseñan para que se absorban a determinadas cantidades y a determinada velocidad. En las interacciones a nivel de absorción se modifica este particular y el fármaco es absorbido en mayor o menor cantidad a la inicialmente prevista y/o se absorbe a mayor o menor velocidad de la prevista.

Modificar la cantidad de fármaco absorbido equivale a la administración de una dosis superior o inferior a la necesaria. La variación en la velocidad de absorción también tiene implicaciones importantes, como el no llegar a sobrepasar los niveles terapéuticos de fármaco o diferir o acelerar sus efectos en el tiempo. Un ejemplo de esto último es la modificación en la velocidad de absorción de la insulina: el tabaco produce vasoconstricción periférica, eso puede alterar la absorción de insulina subcutánea porque disminuye el aporte de sangre al tejido, así como puede llevar a que la insulina no esté disponible en sangre en el momento en que se produce el aumento de la glucemia<sup>29</sup>.

Las interacciones en la absorción gastrointestinal pueden deberse a diferentes causas: cambios en el pH o en la motilidad, formación de complejos o en un cambio en la cantidad total insolubles, interacción con los alimentos y alteraciones en el metabolismo intestinal. Sin embargo, la importancia clínica es en conjunto escasa, salvo algunas excepciones<sup>26</sup>.

El vaciamiento gástrico y en consecuencia la absorción intestinal pueden ser enlentecidos por los opioides y por muchos fármacos que poseen propiedades antimuscarínicas. Las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol) forman

complejos inabsorbibles con warfarina, digoxina y otros. Los antiácidos también pueden interferir en la absorción de algunos fármacos<sup>26</sup>.

En general este tipo de interacciones se evitan separando la administración de ambos fármacos en el tiempo suficiente.

Cuando la reducción de la biodisponibilidad del medicamento objeto de la interacción puede afectar su eficacia terapéutica de manera significativa y poner en peligro la vida del paciente, la interacción es grave. El ejemplo más ilustrativo es el caso de atazanavir e inhibidores de la bomba de protones que disminuyen de forma relevante la absorción de atazanavir debido al aumento de pH gástrico, impidiendo obtener concentraciones plasmáticas eficaces<sup>28</sup>.

Figura 3. Interacciones en la absorción de fármacos.

<b>Fármaco afectado</b>	<b>Fármacos que interaccionan</b>	<b>Efecto</b>
Digoxina	Metoclopramida Propantelina	Menor absorción de digoxina Mayor absorción de digoxina Ambos por cambio en la motilidad intestinal
Digoxina Levotiroxina Warfarina	Colestiramina	Menor absorción por formación de complejos
Ketoconazol	Antiácidos antagonistas H <sub>2</sub>	Menor absorción por dificultades en la dilución del

		ketoconazol
Penicilamina	Antiácidos con iones $Al^{3+}$ y/o $Mg^{2+}$ , compuestos de hierro y alimentos	Menor absorción por formación de quelatos
Metotrexato	Neomicina	Malabsorción
Quinolonas	Antiácidos con iones $Al^{3+}$ y/o $Mg^{2+}$ , leche, $Fe^{2+}$	Menor absorción por formación de complejos poco absorbibles
Tetraciclinas	Antiácidos con iones $Al^{3+}$ , $Ca^{2+}$ , $Bi^{2+}$ , y/o $Mg^{2+}$ , leche, $Zn^{2+}$ , $Fe^{2+}$	Menor absorción por formación de quelatos

*Fuente: Introducción a las interacciones farmacológicas. 2013.*

### **Interacciones relacionadas con la distribución**

La distribución de un fármaco en el organismo va a depender de su liposolubilidad, del flujo sanguíneo regional y del grado de fijación a las proteínas. Este tipo de interacciones farmacocinéticas se producen fundamentalmente sobre la unión a las proteínas, plasmáticas o tisulares<sup>9</sup>.

Los medicamentos, una vez que han alcanzado el torrente circulatorio, se desplazan de forma libre o unida a las proteínas plasmáticas. De todas las proteínas, la albúmina es la principal proteína vehiculizadora de fármaco en el organismo. Constituye más de la mitad de las proteínas en sangre. La albúmina tiene dos sitios de unión para los fármacos, uno para los de carácter ácido y otro para

los de carácter básico. La unión depende de la afinidad de los fármacos y es una cifra estable para cada uno de ellos. Solamente el fármaco libre es activo, puesto que es el único capaz de atravesar barreras y difundir a tejidos<sup>28</sup>.

La administración de dos fármacos con un alto grado de unión a proteínas puede causar toxicidad por aumento de exposición al fármaco con menor afinidad, al aumentar la proporción de fármaco libre, el farmacológicamente activo.

Las interacciones que afectan a la distribución tienen cierta importancia cuando los fármacos desplazados tiene un intervalo terapéutico estrecho, como los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, antiepilépticos, antidiabéticos orales y otros<sup>28</sup>.

Un ejemplo es de los anticoagulantes orales como la warfarina, que se une en un 98 % a las proteínas plasmáticas y tiene un estrecho margen terapéutico. En caso de tomarse juntamente con otro fármaco que le desplace de las proteínas, aumentará su capacidad de anticoagulación y pondrá a la persona en riesgo de sufrir hemorragia<sup>29</sup>.

Otro tipo de interacción relacionado con la distribución se produce a nivel de los tejidos o células y está relacionado con la dificultad en la penetración o salida del fármaco de su sitio específico de acción, por ejemplo el verapamilo inhibe la glicoproteína P impidiendo la salida de la célula de algunos citostáticos y aumentando por tanto el efecto de estos a ese nivel. Otro ejemplo sería la interacción que se produce entre la digoxina y la quinidina: la quinidina da lugar a un aumento de las concentraciones séricas de digoxina por desplazamiento de esta de sus puntos de fijación en los tejidos extracardíacos<sup>9</sup>.

### **Interacciones relacionadas con el metabolismo**

Se producen por la capacidad que tienen algunos fármacos para inducir o inhibir las enzimas responsables del metabolismo de otros. La inducción de una enzima aumenta la degradación del fármaco implicado, de modo que disminuye su concentración pudiendo perderse eficacia terapéutica. Por el contrario, la inhibición enzimática da lugar a una disminución del aclaramiento y por lo tanto a un aumento de la concentración plasmática con el correspondiente riesgo de aparición de fenómenos de toxicidad. En ambos casos la interacción depende de distintos factores como pueden ser la semivida de eliminación de los fármacos implicados y las

concentraciones de los fármacos responsables de la inducción o inhibición<sup>7</sup>.

La **inducción enzimática** es un proceso dependiente de la dosis y después de la supresión del agente inductor el efecto puede persistir varias semanas. Los inductores más potentes de interés clínico son: fenobarbital, rifampicina, difenilhidantoína, carbamazepina, griseofulvina y glutemida. No hay que olvidar que si los metabolitos del fármaco que se induce son más activos terapéuticamente que precursor, los efectos farmacológicos pueden incrementarse. En algunas ocasiones la inducción enzimática se utiliza terapéuticamente; es el caso de la administración de fenobarbital en ciertos casos de hiperbilirrubinemia neonatal y de la ictericia familiar no conjugada, en estos casos se administra el fenobarbital como inductor enzimático para que la bilirrubina se metabolice más rápidamente<sup>7</sup>.

La inducción enzimática se produce cuando ciertos fármacos incrementan la actividad de los enzimas microsomales hepáticos aumentando el metabolismo y la excreción de otros fármacos que se metabolizan por el mismo tipo de isoenzimas, disminuyendo su concentración y su eficacia terapéutica. La inducción enzimática depende de la dosis del fármaco y requiere días o incluso de 2 a 3

semanas para desarrollarse en su totalidad. Así mismo, persiste su efecto inductor un tiempo similar cuando es retirado. La magnitud de la alteración de la respuesta del fármaco objeto de la inducción enzimática depende de varios factores como la edad (menor grado en pacientes mayores), dentro de los fármacos inductores están<sup>30</sup>:

Carbamazepina: induce su propio metabolismo y el de otros fármacos. Induce CYP2C9 y CYP3A.

Barbitúricos: pueden producir inducción enzimática del CYP2C9 y CYP3A4. Se incluyen el fenobarbital, pentobarbital, secobarbital, amobarbital, butabarbital y heptabarbital.

Glutemida y aminiglutetimida: aumentan el metabolismo de otros fármacos (warfarina).

Fenitoína: es uno de los inductores enzimáticos más referenciados. Induce CYP3A.

Primidona: es parcialmente metabolizada a fenobarbital que actúa como inductor enzimático.

Rifampicina: es un potente inductor enzimático de numerosos fármacos. Induce CYP1A2, CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19. Es el único antimicrobiano inductor enzimático, con la posible excepción de la griseofulvina<sup>30</sup>.

Las interacciones por **inhibición enzimática** con aparición de fenómenos de toxicidad son las que con

mayor frecuencia presentan relevancia clínica. La mayor parte de este tipo de interacciones afecta el sistema de oxidasas del citocromo P<sub>450</sub> (isoenzimas CYP). Otras enzimas cuya inhibición es con frecuencia responsable de interacciones son la xantina – oxidasa, la alcohol deshidrogenasa y la monoamino – oxidasa.

Todas estas interacciones serán más importantes si la eliminación se realiza por un único proceso, y tendrán menos importancia si existen dos o más vías de eliminación, a menos que la vía alternativa sea saturable o dé lugar a metabolitos tóxicos. Esta es una razón importante por la cual las interacciones debidas a inducción o inhibición tienen menor importancia clínica de los que cabría esperar<sup>7</sup>.

Hay muchos fármacos inhibidores enzimáticos y fármacos susceptibles de ser inhibidos y, por lo tanto, incrementan sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad, en la figura 4, se incluyen los isoenzimas implicados<sup>30</sup>. Dentro de los fármacos inhibidores enzimáticos con interacciones clínicas más importantes están: cimetidina, eritromicina, isoniazida, verapamilo, cloranfenicol, ketoconazol, alopurinol, amiodarona, disulfirman y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs).

Figura 4. Fármacos metabolizados por los isoenzimas hepáticos e inhibidores de los mismos.

<b>Isoenzima</b>	<b>Fármaco metabolizado</b>	<b>Fármaco inhibidor enzimático</b>
CYP1A2	Cafeína, clozapina, imipramina, teofilina, lidocaína	Cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina, zumo de pomelo
CYP2B6	Cocaína, ifosfamida, ciclosporina	Cloranfenicol
CYP2C9/10	Barbitúricos, diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam, warfarina, fenitoína	Amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, fluconazol, fluoxetina, ritonavir
CYP2C19	Diazepam, imipramina, omeprazol, propranolol	Fluvoxamina, fluoxetina, omeprazol, ritonavir
CYP2D6	Amfetamina, captopril, codeína, haloperidol, dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, metoprolol, propranolol, sertralina	Fluoxetina, paroxetina, quinidina, sertralina, amiodarona, ritonavina
CYP2E1	Paracetamol, etanol, dapsona, halotano, teofilina	Disulfiram, ritonavir
CYP3A3/4	Amiodarona, amitriptilina, carbamazepina, ciclosporina, cisaprida, diazepam, simvastatina, testosterona, triazolam, indinavir, verapamil	Cimetidina, claritromicina, ciprofloxacino, ketoconazol, nefazolina, zumo de pomelo, metronidazol, omeprazol

Fuente: Aula de la farmacia. 2014.

## **Interacciones relacionadas con la excreción**

La excreción de fármacos tiene lugar fundamentalmente a dos niveles, biliar y renal.

En cuanto a la **eliminación biliar**, los medicamentos pueden interferir en la excreción biliar misma o alterar la circulación enterohepática que sufren numerosos fármacos. Así el probenecid reduce la excreción biliar de la rifampicina<sup>29</sup>.

En relación a la **eliminación renal**, existen tres posibles fuentes productoras de interacciones farmacocinéticas.

**Competición por la secreción tubular activa:** El sistema tubular puede secretar activamente y reabsorber pasivamente un número de sustancias. En el túbulo renal hay dos sistemas de transporte activo, uno de los fármacos ácidos y otro de fármacos básicos; el uso conjunto de medicamentos del mismo grupo da lugar a enlentecimiento de su eliminación. La quinidina, el verapamilo y la amiodarona inhiben la secreción tubular de digoxina, con el riesgo de toxicidad que ello comporta. A nivel del sistema de transporte activo para bases, ocurre algo similar y por ejemplo la cimetidina inhibe el aclaramiento renal de la procainamida<sup>29</sup>.

Otras interacciones pueden deberse a cambios en el pH urinario: Al igual que ocurría en el tubo digestivo los cambios de pH urinario alteran el grado de ionización de fármacos ácidos o bases débiles y por tanto la posibilidad de reabsorción tubular. De esta forma los fármacos que alcalinizan la orina como el bicarbonato sódico. Producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos ya que están más ionizados y se reabsorben con mayor dificultad. Igualmente los fármacos que acidifican la orina, como el cloruro amónico, incrementan la eliminación de las sustancias básica. De hecho este principio se ha utilizado en el tratamiento de algunas intoxicaciones agudas, como puede ser la intoxicación por fenobarbital, que se trata muchas veces alcalinizando la orina.

También los cambios de volumen de la diuresis podrían producir interacciones: Por ejemplo, el incremento de la diuresis produce un aumento de la eliminación de fármacos que se reabsorben pasivamente en tramos distales de la nefrona<sup>29</sup>.

Las interacciones referentes a la eliminación son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo, o con la absorción, ya que las interacciones clínicamente significativas sólo se

producen si afectan a moléculas farmacológicamente activas<sup>28</sup>.

Como ejemplo de interacción farmacológica en que en el motivo es la alteración de la excreción, lo tenemos en la amantadina, antivirico y antiparkinsoniano que no presenta metabolismo hepático. La amantadina se elimina casi exclusivamente por la orina, por filtración glomerular y por excreción tubular. La excreción urinaria depende del pH, si la orina se acidifica, aumenta la excreción renal y puede reducirse su efecto terapéutico.<sup>28</sup>

Otro caso es el de la memantina, antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del ácido glutámico, indicado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La memantina se metaboliza poco en el organismo, apenas un 20 %, por mecanismos desconocidos, en metabolitos inactivos. Se excreta fundamentalmente en orina, con un 50 % de la dosis inalterada. La eliminación se produce por filtración glomerular y secreción tubular. Además se ha descrito un proceso de reabsorción tubular mediada por proteínas transportadoras de cationes. La alcalinización de la orina ocasiona una reducción de la eliminación renal de 7 - 9 veces. Algunos principios activos como ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina,

utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina (químicamente relacionado con la memantina), por lo que podrían interactuar con la memantina y aumentar sus niveles plasmáticos<sup>28</sup>.

Un ejemplo de interacción beneficiosa es la que se utiliza en caso de sobredosis, ya que no existe un antídoto específico. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ejemplo, lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada<sup>28</sup>.

#### **2.2.2.4. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS**

Son interacciones que ocurren in vivo entre medicamentos que tienen efectos farmacológicos similares o antagónicos. Ocurren por la administración simultánea de fármacos que compiten por el mismo receptor, o que actúan en el mismo sistema farmacológico. Estas interacciones son usualmente previsibles si se conoce la farmacología de los medicamentos.

## **Sinergismo**

Las interacciones entre dos fármacos no siempre son en sentido negativo, no siempre se manifiestan como la disminución del efecto de uno por la presencia de otro. Hay combinaciones farmacológicas en las cuales la respuesta puede acrecentarse en lugar de inhibirse.

**Sinergismo de sumación:** Se refiere al hecho de que los dos fármacos implicados en la respuesta tienen actividad por sí solos, es decir producen un efecto que es la suma de los efectos individuales. Generalmente ocurre cuando los mecanismos de producción del efecto de cada fármaco son diferentes.

**Sinergismo de potenciación:** Uno de los fármacos presenta actividad intrínseca, es decir es capaz de producir el efecto; el otro fármaco es capaz de ayudar a que ese efecto se realice más fácilmente, pero de por sí, no posee actividad.

**Sinergismo de facilitación:** Ocurre cuando una droga inactiva es capaz de aumentar la respuesta farmacológica de otra que es activa.

Figura 5. Ejemplo de Interacciones por sinergismo.

<b>Fármaco</b>	<b>Resultado de la interacción</b>
Anticolinérgicos, antiparkinsonianos, butirofenonas, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, etc	Incremento del efecto anticolinérgico: íleo adinámico, psicosis tóxica, riesgo infarto cerebral
Antihipertensivos + hipotensores: antianginosos, vasodilatadores, fenotiazidas, etc	Incremento del efecto antihipertensivo. Hipotensión ortostática
Depresores del SNC: antihistamínicos, sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, alcohol, etc	Sedación, estupor, pérdida de reflejos, depresión respiratoria, coma y muerte
Prolongación del intervalo QT: amiodarona, disopiramida	Riesgo aumentado de arritmias cardíacas (torsade de pointes)
Metotrexato + cotrimoxazol	Megaloblastosis de médula ósea por antagonismo con el ácido fólico
Fármacos nefrotóxicos: gentamicina, tobramicina, cefalotina	Incremento de su nefrotoxicidad
Bloqueantes neuromusculares + fármacos con efecto bloqueante neuromuscular: aminoglucósidos	Incremento del bloqueo neuromuscular, recuperación retrasa, apnea prolongada
Suplementos de potasio + diuréticos ahorradores e potasio	Riesgo de hipokalemia

*Fuente: Aula de la farmacia. 2014.*

## **Antagonismo**

Consiste en la disminución o anulación de la acción de un fármaco por la administración simultánea de otro.

### **Antagonismo farmacológico**

Ocurre cuando interaccionan dos fármacos capaces de unirse a un mismo tipo de receptor.

**Antagonismo competitivo (reversible):** Ocurre al administrar dos fármacos de estructura similar, uno agonista y otro antagonista:

Ambos poseen la misma afinidad (se unen al mismo receptor).

Solo el agonista posee actividad intrínseca (sólo él ocasiona efectos).

El antagonista carece de actividad intrínseca (no causa efectos).

En este caso, ambos fármacos compiten por unirse al mismo tipo de receptor. Si el antagonista (inactivo) ocupa los receptores, evita que el agonista se una a ellos y provoque su acción. Por Ej., la atropina bloquea la acción de la acetilcolina al ocupar sus receptores. Este fenómeno es reversible pues cualquiera de los dos, el agonista o el antagonista, puede ser desplazado del receptor. Por tanto, se trata

de un antagonismo superable, pues los efectos del antagonismo pueden revertirse administrando mayores dosis de agonista.

**Antagonismo no competitivo (irreversible):**

Cuando el antagonista se une irreversiblemente al receptor o a otro sitio de modo tal que bloquea la respuesta al agonista. Tiene la característica de no poderse vencer; es decir, es insuperable (no revertirse aun aumentando la dosis del agonista). Un Ej., es la alquilación de receptores, caso en el cual es necesario que la célula sintetice nuevos receptores para recuperar su funcionalidad.

**Antagonismo fisiológico (no competitivo):** Ocurre al administrar 2 fármacos no agonistas que se caracteriza por:

Poseer distinta estructura química.

Poseer distinta afinidad (se une a diferentes receptores).

Producen efectos opuestos, que se anulan mutuamente.

En este caso, uno de los fármacos se considera antagonista del otro. Por Ej., la adrenalina (que provoca vasoconstricción) es antagonista fisiológico de la histamina (que provoca vasodilatación).

Figura 6. Ejemplo de interacciones por antagonismo.

<b>Fármaco afectado</b>	<b>Fármaco que interacciona</b>	<b>Resultado de la interacción</b>
Anticoagulantes	Vitamina K	Pérdida del efecto anticoagulante
Carbenoxolona	Espironolactona	Pérdida del efecto de curación de úlceras
Agentes hipoglucemiantes	Glucocorticoides	Pérdida del efecto hipoglucemiante
Fármacos hipnóticos	Cafeína	Pérdida del efecto hipnótico
Levodopa	Antipsicóticos que producen parkinsonismo	Pérdida del efecto antiparkinsoniano
Clonidina	Antidepresivos tricíclicos	Efectos antihipertensivos opuestos
Digitálicos	Diuréticos que deplecionan sodio	Toxicidad por digitálicos por cambio de balance iónico en miocardio
Litio	Diuréticos tiazídicos	Aumento de litio sérico con riesgo de intoxicación

*Fuente: Aula de la farmacia. 2014.*

### 2.2.3. TÉRMINOS BÁSICOS

**Absorción:** Define el movimiento de un fármaco hacia el torrente sanguíneo<sup>73</sup>.

**Agonista:** Sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula generalmente similar a la producida por una sustancia fisiológica<sup>30</sup>.

**Antagonista:** Es una sustancia, natural o sintética, que se une a los receptores del organismo en cuestión, bloqueándolos contra la acción de los agonistas<sup>30</sup>.

**Atención farmacéutica:** Es la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente<sup>36</sup>.

**Bacteremia:** Es la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo<sup>13</sup>.

**Distribución:** Es la llegada y disposición de un fármaco en los diferentes tejidos del organismo<sup>73</sup>.

**Excreción:** Proceso por el cual los fármacos son eliminados del organismo, bien inalterados (moléculas de la fracción libre) o modificados como metabolitos a través de distintas vías<sup>73</sup>.

**Infeción:** Es el proceso patológico causado por la invasión de un germen patógeno o potencialmente patógeno, a un tejido, líquido o cavidad corporal normalmente estéril<sup>14</sup>.

**Interacción:** La interacción es una acción recíproca entre dos o más objetos, sustancias, personas o agentes. Según su campo de aplicación<sup>30</sup>.

**Metabolismo:** Conjunto de reacciones bioquímicas y procesos fisicoquímicos que ocurren en una célula y en el organismo<sup>73</sup>.

**Monitoreo de Drogas:** La medición e interpretación de los niveles de drogas terapéuticas en los fluidos corporales llamado monitoreo de drogas terapéuticas (MDT) es realizado para asegurar un adecuado tratamiento y prevenir toxicidad<sup>30</sup>.

**Polimedicación:** Consiste en el consumo de un número variable de fármacos (normalmente un número proporcionalmente elevado), durante un período de tiempo también variable, por un paciente que padece múltiples problemas de salud<sup>30</sup>.

**Reacción adversa:** Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades,

para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas<sup>36</sup>.

**Sepsis:** Es el síndrome clínico definido por la coexistencia de infección y la respuesta inflamatoria sistémica<sup>14</sup>.

**Sepsis severa:** Sepsis más difusión de órganos, hipotensión o hipoperfusión<sup>13</sup>.

**Shock séptico:** Sepsis con hipotensión a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y no explicada por otra causa, con presencia de trastornos de la perfusión tisular<sup>13</sup>.

**Síndrome de Difusión Múltiple de Órganos:** Presencia de disfunción en dos o más órganos en un paciente agudamente enfermo en el que no pueden mantenerse sin intervención médica<sup>13</sup>.

**Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS):** Presencia de una inflamación endotelial sistémica generalizada, independientemente de la causa productora<sup>14</sup>.

**Sinergismo:** Efecto terapéutico fruto de la administración simultánea de dos medicamentos de acción similar<sup>30</sup>.

**Toxicidad:** Capacidad de alguna sustancia química de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo, al entrar en contacto con él<sup>73</sup>.

## CAPÍTULO III

### METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.1. ÁMBITO GEOGRÁFICO

El ámbito geográfico es el territorio que ocupan los habitantes de una comunidad, de cobertura nacional, regional o zona geográfica específica<sup>33</sup>.

El presente estudio se realizó en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna ubicado en el Distrito, Provincia y Departamento de Tacna.

#### 3.2. TIPO DE ESTUDIO

**Descriptivo:** Mediante este tipo de investigación, que utiliza el método de análisis, se logra caracterizar un objeto de estudio o una situación concreta, señalar sus características y propiedades. Combinada con ciertos criterios de clasificación sirve para ordenar, agrupar o sistematizar los objetos involucrados en el trabajo indagatorio<sup>33</sup>.

**Retrospectivo:** Se basa en procesos y experiencias ocurridas, analizando los datos que se registran en tiempo pasado<sup>33</sup>.

**Transversal:** Se recolectan los datos en un solo momento en el tiempo, con el propósito de describir variables, dimensión e indicadores<sup>33</sup>.

El presente estudio de investigación es de tipo descriptivo, porque busca especificar propiedades, características y rasgos importantes de un tema en concreto; es retrospectivo, porque el estudio es del año 2014, es transversal; porque los datos obtenidos son de un solo un tiempo definido (Enero – Junio).

### **3.3. TEMPORALIDAD**

Cualidad de lo que pertenece al tiempo o sucede en el tiempo<sup>33</sup>.

La recopilación de los datos se basó en el estudio de las historias clínicas de los pacientes con sepsis del Hospital Hipolito Unaue de Tacna, hospitalizados entre los meses de Enero a Junio del año 2014.

### **3.4. POBLACIÓN**

Es el conjunto de elementos total del cual se puede tomar una muestra representativa para el experimento científico<sup>33</sup>.

La población tomada fue de 41 historias clínicas de los pacientes hospitalizadas con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los meses de Enero y Junio del año 2014.

### **3.5. MUESTRA**

Constituye una selección al azar de una porción de la población, es decir, un subconjunto que seleccionamos de la población. La muestra, por otro lado, consiste en un grupo reducido de elementos de dicha población, al cual se le evalúan características particulares, generalmente, con el propósito de inferir tales características a toda la población<sup>33</sup>.

Muestreo no probabilístico: Se seleccionan a los sujetos siguiendo determinados criterios procurando, en la medida de lo posible, que la muestra sea representativa<sup>34</sup>.

El muestreo fue no probabilístico a conveniencia, porque de las 41 historias de sepsis, se consideraron 35 historias aptas para el estudio, basándonos en los criterios de exclusión, de las historias de los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los meses de Enero y Junio del año 2014.

### **3.6. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

#### **3.6.1. CRITERIO DE INCLUSIÓN**

Estudio de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los meses de Enero y Junio del año 2014.

### **3.6.2. CRITERIO DE EXCLUSIÓN**

Historias clínicas que no se encuentren en el archivo, de los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, en el período de estudio.

Historias clínicas de pacientes con sepsis en cuyas prescripciones médicas incluyeron menos de 2 medicamentos.

## **3.7. INSTRUMENTOS**

### **3.7.1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se consigna los siguientes datos: Número de historia clínica, servicio, edad, sexo, diagnóstico de sepsis, fecha de ingreso y alta, medicamentos prescritos, duración del tratamiento. (Anexo N° 1).

### **3.7.2. HISTORIAS CLÍNICAS**

De los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los meses de Enero y Junio del año 2014.

### **3.8. MÉTODOS**

Se obtuvo la autorización correspondiente de la gerencia del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, para la ejecución del trabajo de investigación (Anexo N° 1).

Se recolectó datos mediante la revisión de historias clínicas de pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los meses de Enero y Junio del año 2014.

Con los datos obtenidos en la ficha de recolección se procedió a revisar fuente bibliográfica (textos, revistas, páginas web).

#### **3.8.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los datos obtenidos fueron llevados a un cuadro (Anexo 2) realizado en Word 2010 para tener la información organizada de los pacientes con sepsis. Se realizaron tablas y gráficos por cada variable en el programa de Excel 2010 para su posterior análisis.

Se analizó con el programa Micromedex. 2.0 ®, para detectar las interacciones medicamentosas, registrando los fármacos involucrados y la gravedad teórica de acuerdo a una clasificación otorgada por el mismo programa Micromedex<sup>43</sup>. 2.0 ®, que consiste en una base de datos actualizada de fármacos, dosis, vías de administración, indicaciones, interacciones medicamentosas, entre otros. Asimismo se

utilizaron distintas fuentes bibliográficas, para una búsqueda de información más exhaustiva y completa, tales como: Drug interaction, Pubmed, Medscape. Las interacciones medicamentosas se clasificaron en los siguientes criterios:

**Según su gravedad:** Corresponde a las potenciales consecuencias de la interacción medicamentosa sobre la salud del paciente<sup>43</sup>.

**Mayor:** La interacción puede ser capaz de poner en riesgo la vida del paciente o causar daño permanente, se debe suspender el tratamiento.

**Moderada:** La interacción puede causar deterioro en el estado clínico del paciente, llevando un tratamiento adicional o prolongación de la estadía hospitalaria.

**Menor:** Se produce la interacción pero no produce daño en la condición clínica del paciente, puede ser necesario un ajuste de dosis.

**Según su evidencia clínica:** Corresponde a la evidencia bibliográfica en cuanto a calidad y cantidad controlada que avalan la interacción controlada<sup>43</sup>.

**Excelente:** Estudios controlados han establecido claramente la existencia de la interacción.

**Buena:** La documentación sugiere que la interacción existe, pero faltan estudios controlados que proporcionen la evidencia suficiente.

**Moderada:** La documentación disponible es escasa, pero las consideraciones farmacológicas llevan a los médicos a sospechar que la interacción existe o bien, la documentación es buena para un medicamento farmacológicamente similar.

El programa micromedex 2.0 ® para establecer la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas, se basa en la probabilidad y evidencia clínica. La probabilidad se obtiene utilizando el logaritmo de Horn, basado en 10 preguntas sobre el mecanismo de interacción de los fármacos. La puntuación final obtenida, permitirá establecer el grado de probabilidad, que por orden de menor a mayor puntuación, será: dudosa, posible, probable y altamente probable.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

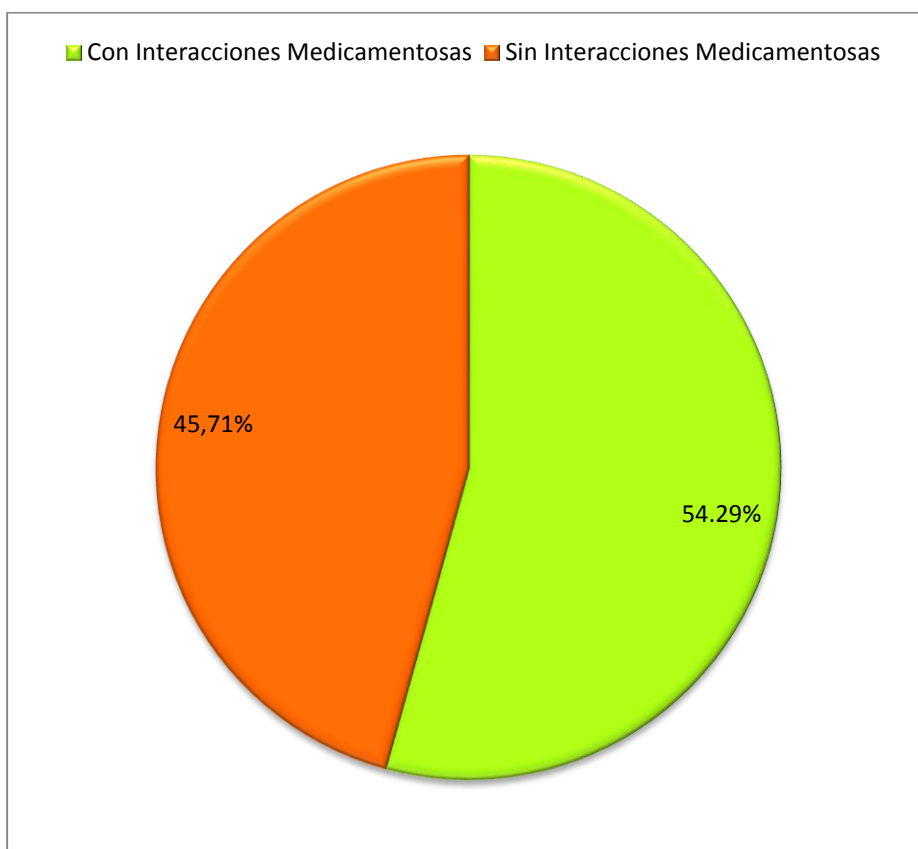
**TABLA N° 1. FRECUENCIA DE INTERACCIONES  
MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON SEPSIS.**

Interacciones Medicamentosas	Pacientes	Porcentaje (%)
Con Interacciones Medicamentosas	19	54,29
Sin Interacciones Medicamentosas	16	45,71
Total	35	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 1, se muestra la frecuencia de las interacciones medicamentosas en las prescripciones médicas de los pacientes con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, presentándose una frecuencia de 19 pacientes que presentaron interacciones medicamentosas (54,29 %), de un total de 35 pacientes.

**GRÁFICO Nº 1. FRECUENCIA DE INTERACCIONES  
MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON SEPSIS.**



**Fuente:** Tabla Nº 1.

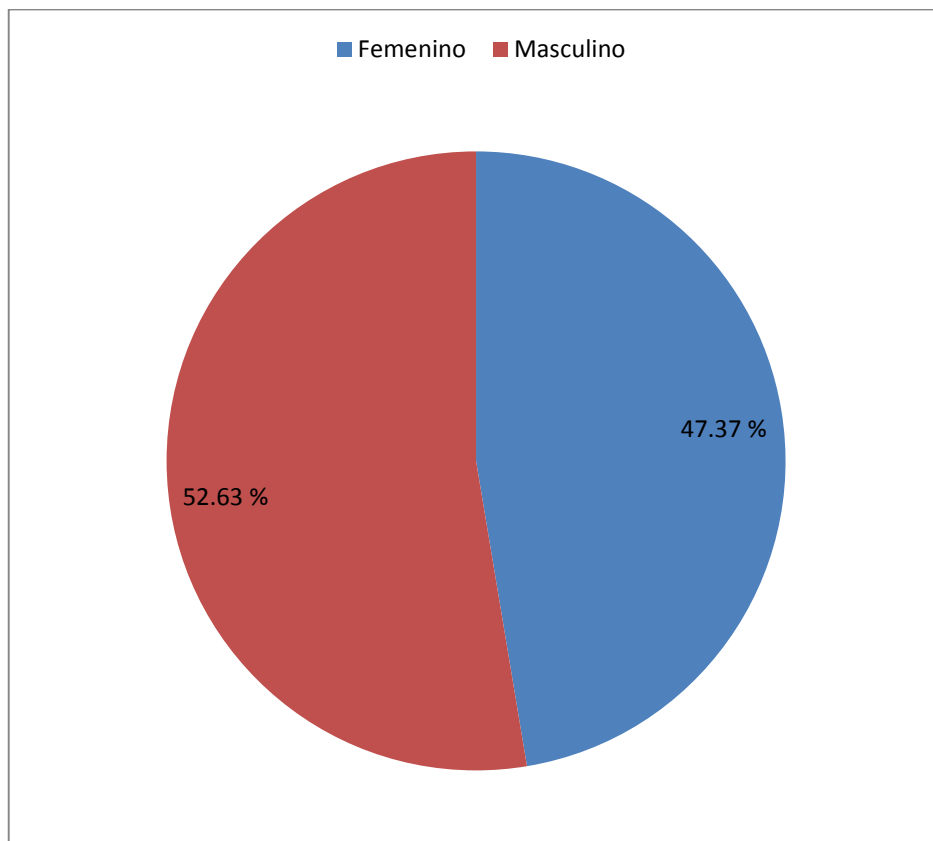
**TABLA N° 2. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL SEXO.**

Sexo	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
Femenino	9	47,37
Masculino	10	52,63
Total	19	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 2, se muestra que el sexo femenino representa el 47,37 % del total de 19 interacciones medicamentosas, así como el sexo masculino representa el 52,63 % del total.

**GRÁFICO Nº 2. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL SEXO.**



**Fuente:** Tabla Nº 2.

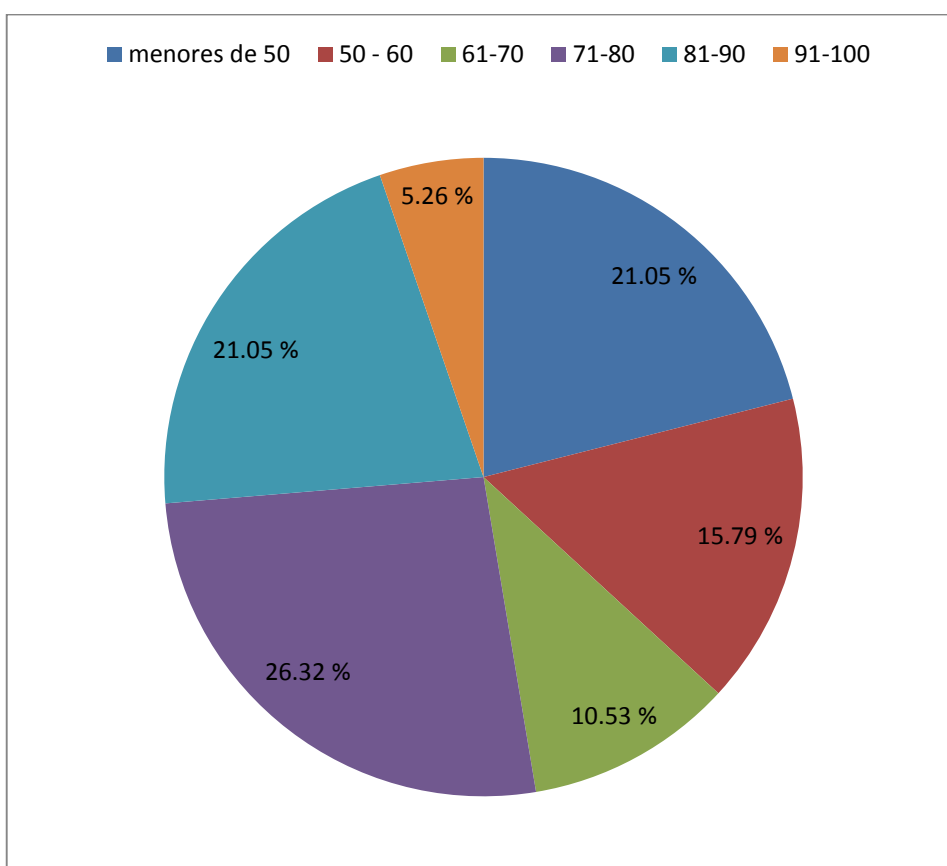
**TABLA Nº 3. PACIENTES CON INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS  
SEGÚN EL GRUPO ETARIO.**

Edad (años)	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
menores de 50	4	21,05
50 - 60	3	15,79
61 - 70	2	10,53
71 - 80	5	26,32
81 - 90	4	21,05
91 - 100	1	5,26
Total	19	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla Nº 3, se muestra que los grupos etarios con mayor frecuencia de interacciones medicamentosas fueron los de 71 – 80 años con el 26,32 % y los de 81 – 90 años con 21,05 %.

**GRÁFICO Nº 3. PACIENTES CON INTERACCIONES  
MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL GRUPO ETARIO.**



**Fuente:** Tabla Nº 3.

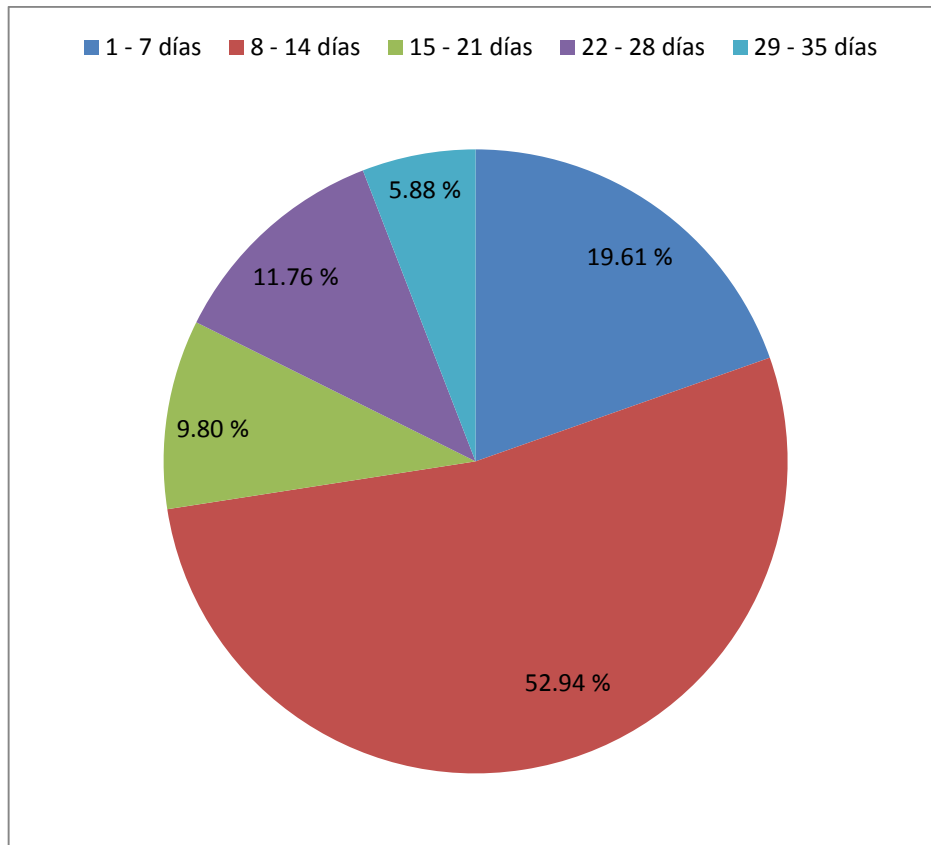
**TABLA N° 4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN LA ESTANCIA HOSPITALARIA.**

Estancia hospitalaria (días)	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
1 – 7	10	19,61
8 – 14	27	52,94
15 – 21	5	9,80
22 – 28	6	11,76
29 - 35	3	5,88
Total	51	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 4, se muestra que se presentaron mayor frecuencia de interacciones medicamentosas entre los 8 - 14 días de estancia hospitalaria (52,94 %) y con menor frecuencia las IM que se presentaron entre los 15 – 21 días de estancia hospitalaria (9,80 %).

**GRÁFICO Nº 4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN LA ESTANCIA HOSPITALARIA.**



**Fuente:** Tabla Nº 4.

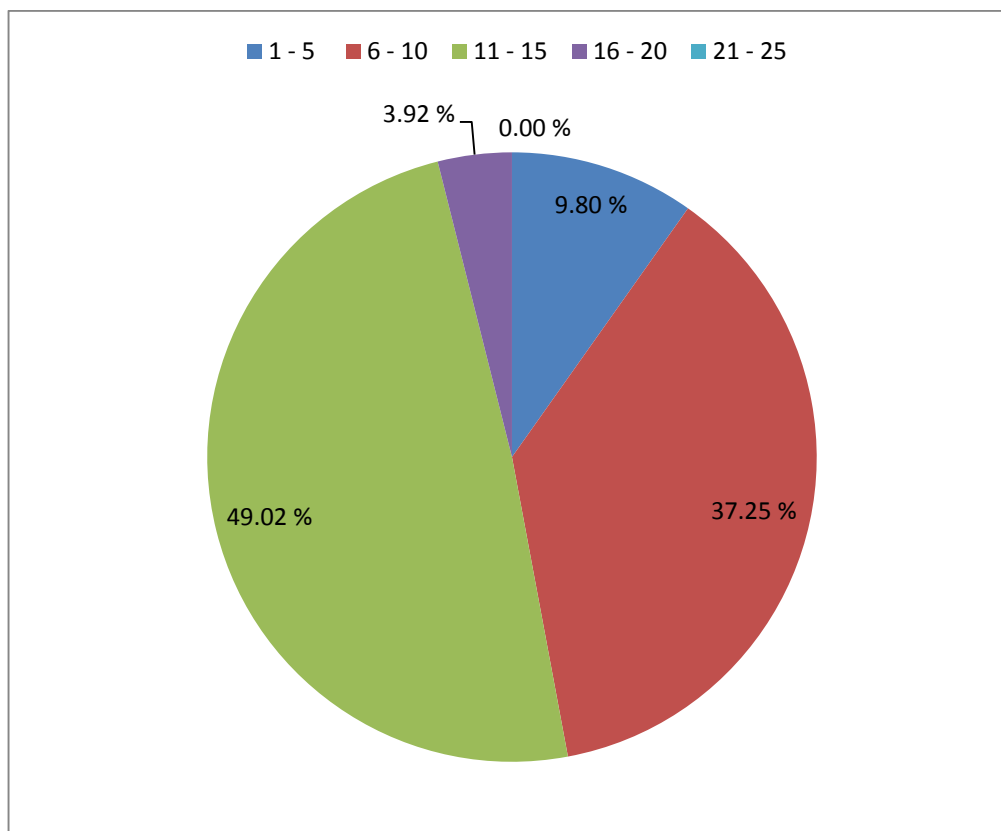
**TABLA Nº 5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL  
NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS.**

Número de medicamentos prescritos	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
1 - 5	5	9,80
6 - 10	19	37,25
11 - 15	25	49,02
16 - 20	2	3,92
21 - 25	0	0,00
Total	51	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla Nº 5, se muestra que se presentaron mayor frecuencia de interacciones medicamentosas cuando se prescribieron de 11 a 15 medicamentos (49,02 %), y un 37,25 % de IM cuando se prescribieron de 6 – 11 medicamentos,

**GRÁFICO Nº 5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS.**



**Fuente:** Tabla Nº 5.

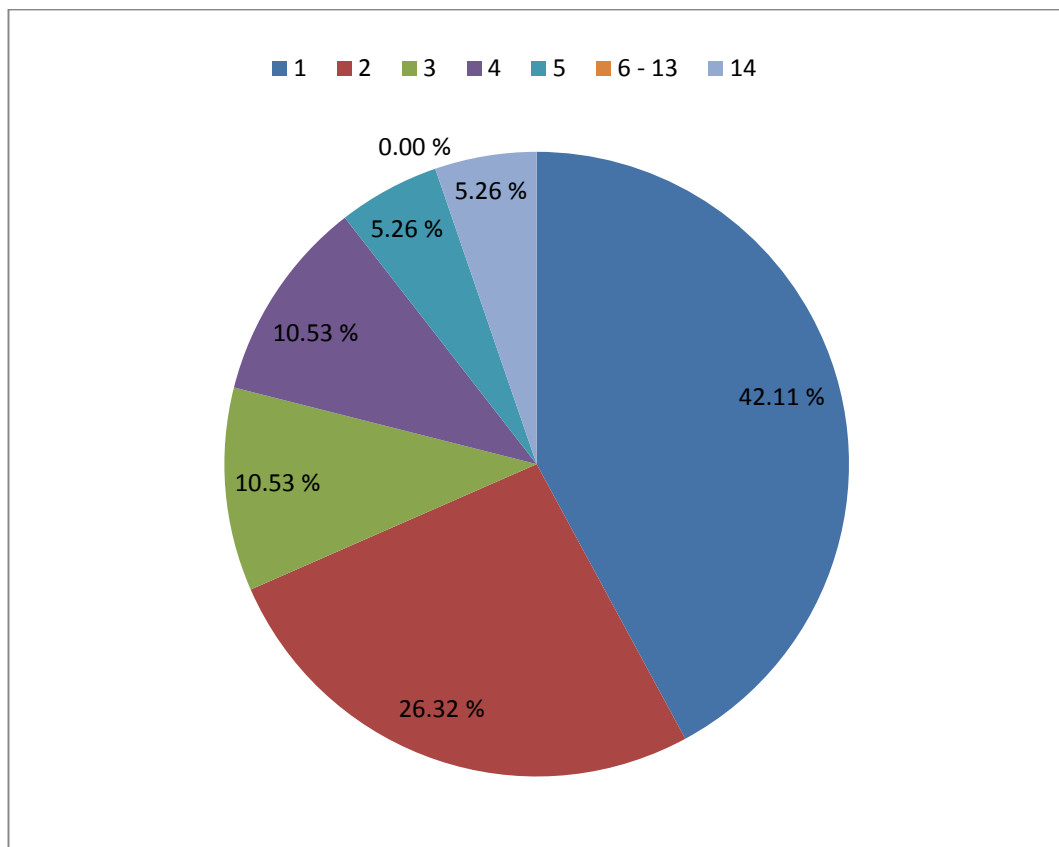
**TABLA Nº 6. NÚMERO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS  
POR PACIENTE CON SEPSIS.**

Número de Interacciones M.	Pacientes con sepsis	Porcentaje (%)
1	8	42,11
2	5	26,32
3	2	10,53
4	2	10,53
5	1	5,26
6 - 13	0	0,00
14	1	5,26
Total	19	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla Nº 6, se muestra que se presentaron mayor frecuencia de interacciones medicamentosas en los pacientes que solo presentaron 1 interacción medicamentosa (42,11 %), seguida de los pacientes que presentaron 2 interacciones medicamentosas (26,32 %).

**GRÁFICO Nº 6. NÚMERO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS  
POR PACIENTE CON SEPSIS.**



**Fuente:** Tabla Nº 6.

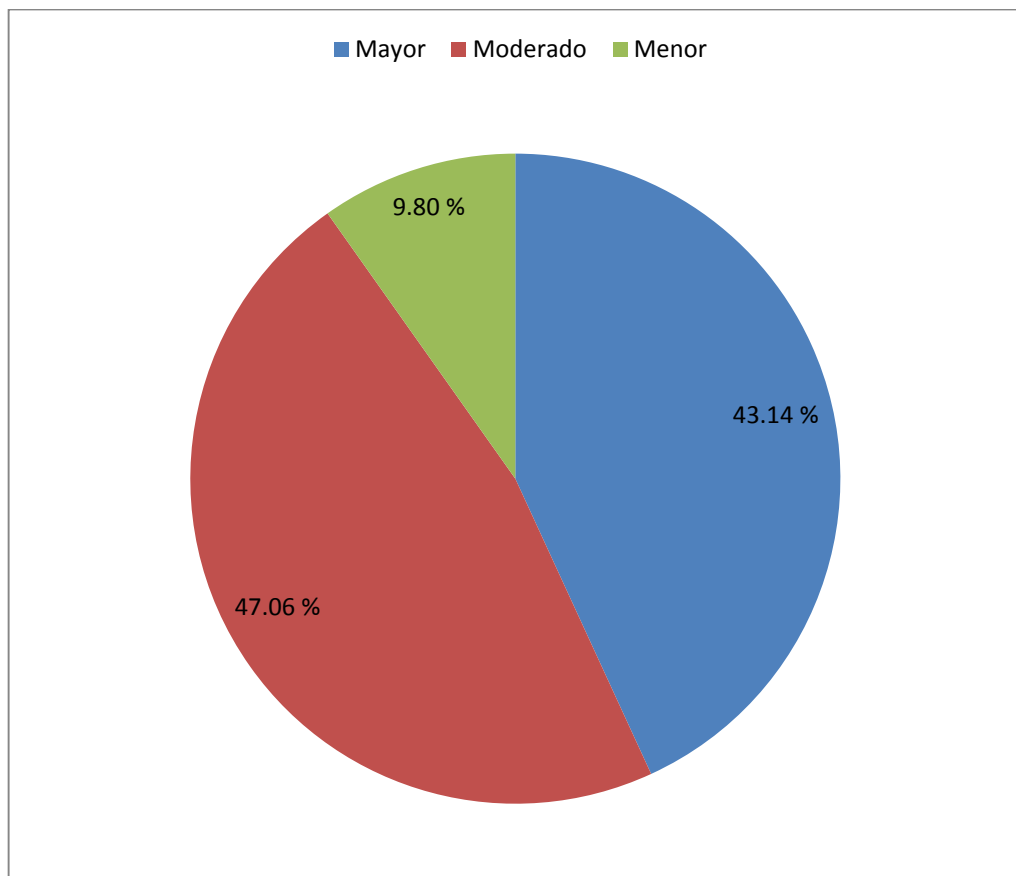
**TABLA N° 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN SU GRAVEDAD.**

Gravedad	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
Mayor	22	43,14
Moderado	24	47,06
Menor	5	9,80
Total	51	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 7, se muestra de un total de 51 interacciones medicamentosas, según la clasificación de gravedad<sup>43</sup>, 24 interacciones medicamentosas fueron moderadas (47,06 %), 22 de gravedad mayor (43,14 %) y 5 de gravedad menor (9,80 %).

**GRÁFICO N° 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN SU GRAVEDAD.**



**Fuente:** Tabla N° 7.

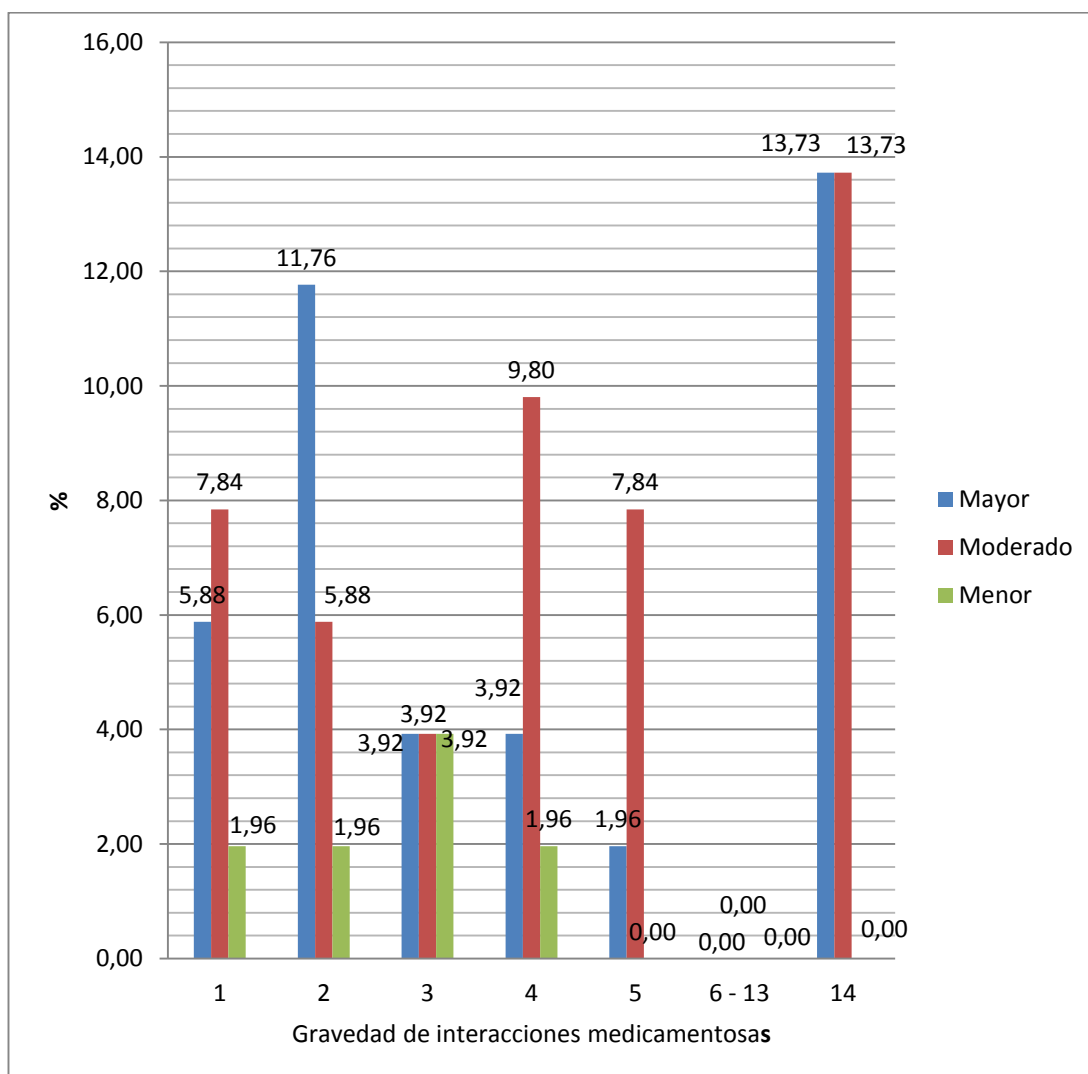
**TABLA Nº 8. NÚMERO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS  
POR PACIENTE VS GRAVEDAD.**

Nº de IM	Gravedad de IM						Total de Nº de IM	Porcentaje total (%)
	Mayor		Moderado		Menor			
	Nº	Porcentaje (%)	Nº	Porcentaje (%)	Nº	Porcentaje (%)		
1	3	5,88	4	7,84	1	1,96	8	15,69
2	6	11,76	3	5,88	1	1,96	10	19,61
3	2	3,92	2	3,92	2	3,92	6	11,76
4	2	3,92	5	9,80	1	1,96	8	15,69
5	1	1,96	4	7,84	0	0,00	5	9,80
6 - 13	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
14	7	13,73	7	13,73	0	0,00	14	27,46
Total	21	41,18	25	49,02	5	9,80	51	100,00

*Fuente: Historias clínicas.*

**Interpretación:** En la tabla Nº 8, se muestra que del total de las 51 interacciones medicamentosas, cuando existe una sola interacción por paciente existe mayor frecuencia de gravedad moderada (7,84 %), y cuando existe 2 interacciones por paciente existe mayor frecuencia de gravedad mayor (11,76 %).

**GRÁFICO Nº 8. NÚMERO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POR PACIENTE VS GRAVEDAD.**



Fuente: Tabla Nº 8

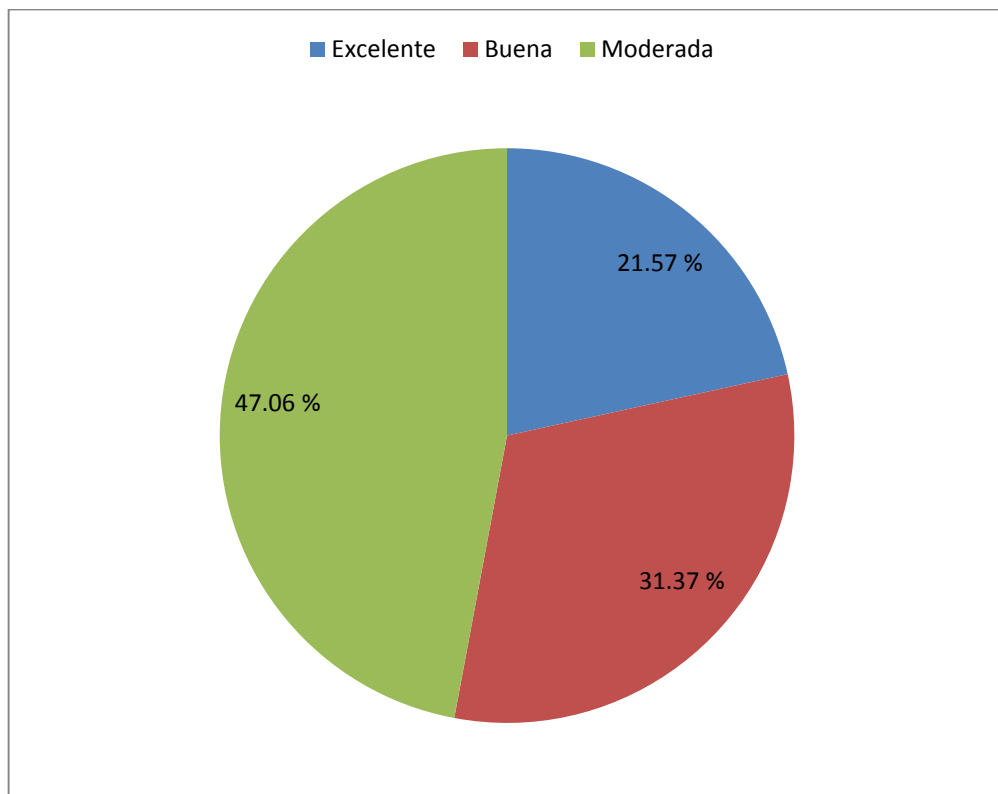
**TABLA N° 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN LA EVIDENCIA CLÍNICA.**

Evidencia Clínica	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
Excelente	11	21,57
Buena	16	31,37
Moderada	24	47,06
Total	51	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 9, se muestra que del total de 51 interacciones medicamentosas, según la clasificación de evidencia clínica<sup>43</sup>, 24 interacciones medicamentosas tienen evidencia moderada (47,06 %), 16 evidencia buena (31,37 %), y 11 evidencia excelente (21,57 %).

**GRÁFICO Nº 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN LA EVIDENCIA CLÍNICA.**



**Fuente:** Tabla Nº 9.

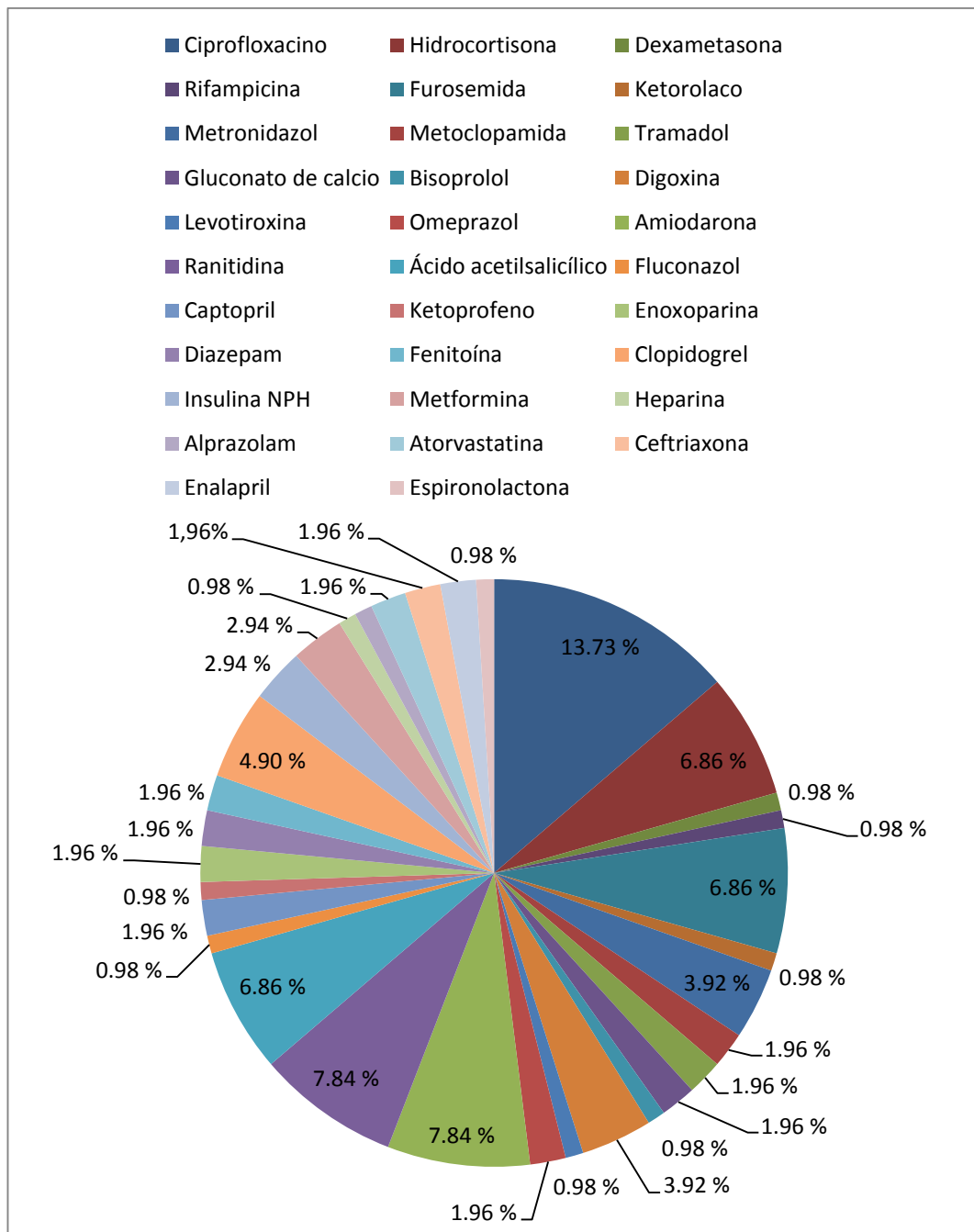
**TABLA Nº 10. FÁRMACOS PRESENTES EN LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**

Fármacos	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
Ciprofloxacino	14	13,73
Hidrocortisona	7	6,86
Dexametasona	1	0,98
Rifampicina	1	0,98
Furosemida	7	6,86
Ketorolaco	1	0,98
Metronidazol	4	3,92
Metoclopramida	2	1,96
Tramadol	2	1,96
Gluconato de calcio	2	1,96
Bisoprolol	1	0,98
Digoxina	4	3,92
Levotiroxina	1	0,98
Omeprazol	2	1,96
Amiodarona	8	7,84
Ranitidina	8	7,84
Ácido acetilsalicílico	7	6,86
Fluconazol	1	0,98
Captopril	2	1,96
Ketoprofeno	1	0,98
Enoxaparina	2	1,96
Diazepam	2	1,96
Fenitoína	2	1,96
Clopidogrel	5	4,90
Insulina NPH	3	2,94
Metformina	3	2,94
Heparina	1	0,98
Alprazolam	1	0,98
Atorvastatina	2	1,96
Ceftriaxona	2	1,96
Enalapril	2	1,96
Espironolactona	1	0,98
Total	102	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 10, se muestra la lista de fármacos presentes en las 51 interacciones medicamentosas, donde los 5 más frecuentes son el ciprofloxacino con 14 interacciones (13,73 %), seguido de la amiodarona y ranitidina con 8 interacciones (7,84 %), por último el ácido acetilsalicílico con 7 interacciones (6,86 %).

**GRÁFICO N° 10. FÁRMACOS PRESENTES EN LAS INTERACCIONES  
MEDICAMENTOSAS.**



**Fuente:** Tabla N° 10.

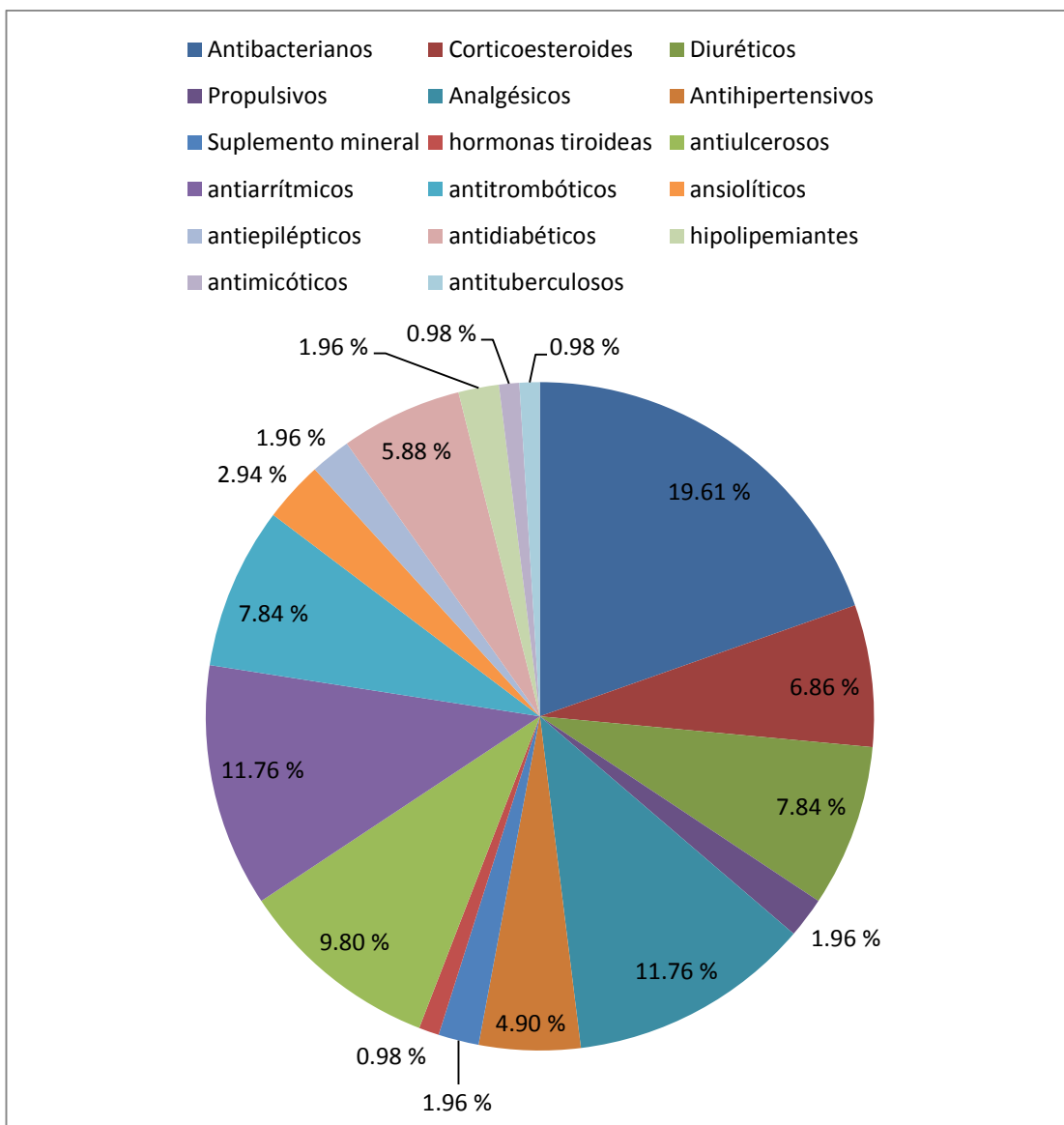
**TABLA N° 11. GRUPOS TERAPÉUTICOS PRESENTES EN LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**

Grupo terapéutico	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
Antibacterianos	20	19,61
Corticoesteroides	7	6,86
Diuréticos	8	7,84
Propulsivos	2	1,96
Analgésicos	12	11,76
Antihipertensivos	5	4,90
Suplemento mineral	2	1,96
Hormonas tiroideas	1	0,98
Antiulcerosos	10	9,80
Antiarrítmicos	12	11,76
Antitrombóticos	8	7,84
Ansiolíticos	3	2,94
Antiepilépticos	2	1,96
Antidiabéticos	6	5,88
Hipolipemiantes	2	1,96
Antimicóticos	1	0,98
Antituberculosos	1	0,98
Total	102	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 11, se muestra la lista de los grupos terapéuticos presentes en las 51 interacciones medicamentosas, donde los 5 más frecuentes son los antibacterianos (19,61 %), seguido de los analgésicos (11,76 %), antiarrítmicos (11,76 %), los antiulcerosos (9,80 %) y por último los diuréticos (7,84 %).

**GRÁFICO Nº 11. GRUPOS TERAPÉUTICOS PRESENTES EN LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**



*Fuente: Tabla Nº 11.*

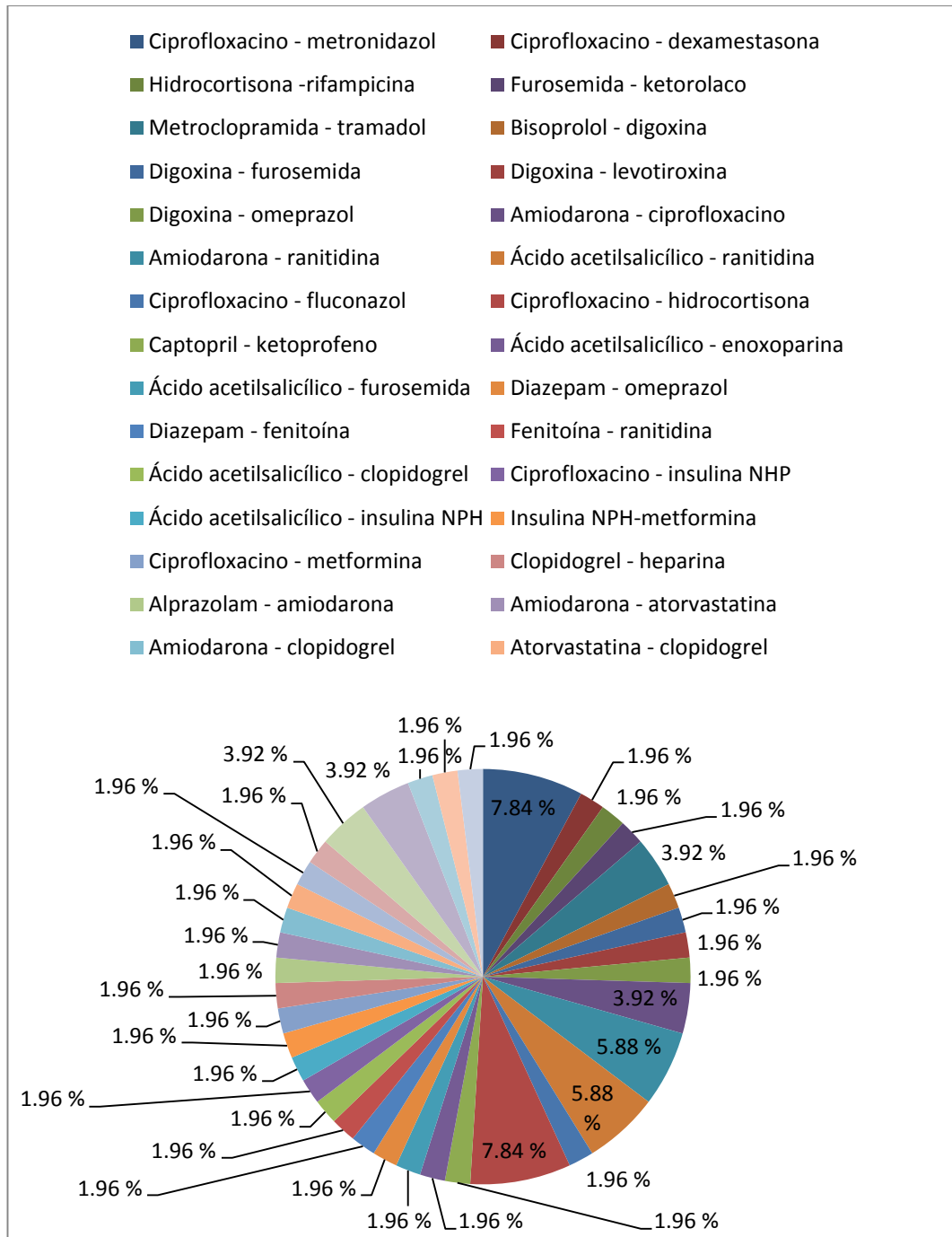
**TABLA Nº 12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES  
CON SEPSIS.**

Interacciones Medicamentosas	Número de IM	Porcentaje (%)
Ciprofloxacino - metronidazol	4	7,84
Ciprofloxacino - dexametasona	1	1,96
Hidrocortisona - rifampicina	1	1,96
Furosemida - ketorolaco	1	1,96
Metroclopramida - tramadol	2	3,92
Bisoprolol - digoxina	1	1,96
Digoxina - furosemida	1	1,96
Digoxina - levotiroxina	1	1,96
Digoxina - omeprazol	1	1,96
Amiodarona - ciprofloxacino	2	3,92
Amiodarona - ranitidina	3	5,88
Ácido acetilsalicílico - ranitidina	3	5,88
Ciprofloxacino - fluconazol	1	1,96
Ciprofloxacino - hidrocortisona	4	7,84
Captopril - ketoprofeno	1	1,96
Ácido acetilsalicílico - enoxaparina	1	1,96
Ácido acetilsalicílico - furosemida	1	1,96
Diazepam - omeprazol	1	1,96
Diazepam - fenitoína	1	1,96
Fenitoína - ranitidina	1	1,96
Ácido acetilsalicílico - clopidogrel	1	1,96
Ciprofloxacino - insulina NHP	1	1,96
Ácido acetilsalicílico - insulina NPH	1	1,96
Insulina NPH-metformina	1	1,96
Ciprofloxacino - metformina	1	1,96
Clopidogrel - heparina	1	1,96
Alprazolam - amiodarona	1	1,96
Amiodarona - atorvastatina	1	1,96
Amiodarona - clopidogrel	1	1,96
Atorvastatina - clopidogrel	1	1,96
Metformina - ranitidina	1	1,96
Clopidogrel - enoxaparina	1	1,96
Gluconato de calcio - ceftriaxona	2	3,92
Furosemida - hidrocortisona	2	3,92
Captopril - furosemida	1	1,96
Enalapril - furosemida	1	1,96
Enalapril - espironolactona	1	1,96
Total	51	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la tabla N° 12, se muestra la lista de las interacciones medicamentosas, donde las 4 más frecuentes son; ciprofloxacino – metronidazol (7,84 %), ciprofloxacino – hidrocortisona (7,84 %), amiodarona – ranitidina (5,88 %) y ácido acetilsalicílico – ranitidina (5,88 %).

## GRÁFICO Nº 12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON SEPSIS.



**Fuente:** Tabla Nº 12.

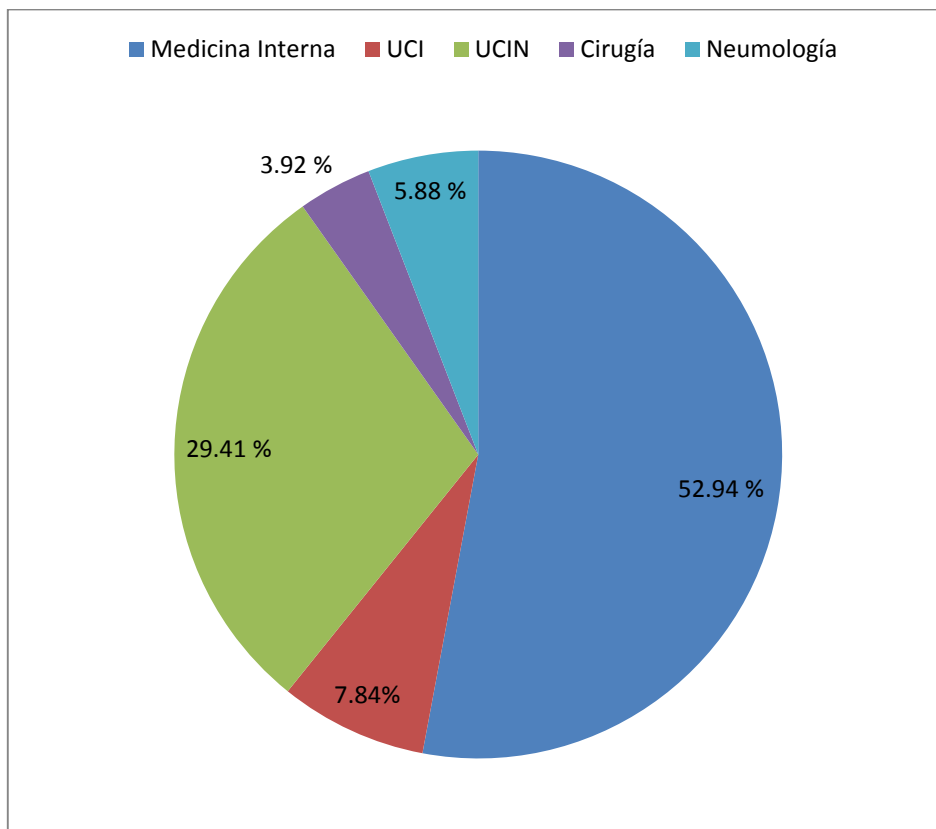
**TABLA N° 13. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL SERVICIO HOSPITALARIO.**

Servicios	Interacciones Medicamentosas	Porcentaje (%)
Medicina Interna	27	52,94
UCI	4	7,84
UCIN	15	29,41
Cirugía	2	3,92
Neumología	3	5,88
Total	51	100,00

**Fuente:** Historias clínicas.

**Interpretación:** En la Tabla N° 13, se muestra la frecuencia de las 51 interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario, presentándose con mayor frecuencia en medicina interna (52,94 %).

**GRÁFICO N° 13. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL SERVICIO HOSPITALARIO.**



*Fuente: Tabla N° 13.*

## DISCUSIÓN

Conociendo el alto índice de morbilidad y mortalidad que presenta a nivel mundial la sepsis, así como otros problemas relacionados con su manejo, farmacoterapia y complicaciones que presenta ésta enfermedad; es preocupante que en la actualidad existan escasos estudios sobre la incidencia e impacto de la sepsis en nuestro país<sup>16</sup>,

Por lo tanto, es necesario que se realicen investigaciones sobre éste tema, donde la polifarmacia es una de las principales causas del deterioro de la salud del paciente, por la presentación de interacciones medicamentosas a causa de una prescripción inadecuada que se asocia a fracasos terapéuticos con las conocidas consecuencias en salud, estancia hospitalaria y costos para los pacientes e instituciones<sup>8</sup>.

La polifarmacia es uno de los mayores problemas con los que se enfrenta el clínico, en el contexto de un sistema sanitario moderno, en el cual se ha pasado de un solo médico responsable de un paciente y su medicación a las especialidades y subespecialidades en las que los pacientes pueden recibir medicaciones distintas prescritas por varios galenos; además debido a la automedicación (práctica ampliamente arraigada) y a que en la actualidad el paciente dispone de un amplio espectro de fármacos aumenta su consumo y por ende los efectos adversos que inciden directa o indirectamente en la salud ocasionando que las interacciones sean fácilmente interpretadas como una manifestación de enfermedad<sup>2</sup>.

Vale destacar que nuestro estudio presenta limitaciones, porque no fue intervencional, solo descriptivo, retrospectivo, y transversal. Por lo tanto algunos de los resultados encontrados pueden no ser directamente comparados con otros estudios, debido a la diferencia metodológica, la población y el diseño del estudio, los cuales contribuyen considerablemente para la variación de las frecuencias de los resultados mencionados.

En la tabla 1 (Pág.79), se muestra que de los 35 pacientes, la frecuencia de interacciones medicamentosas (IM) representó un 54,29 %, con un promedio de 2,68 interacciones/paciente. El porcentaje de IM es superior al 50 %, hipótesis planteada en nuestro estudio, en base a la revisión bibliográfica, la cual coincide con el estudio realizado por Bustamante D. et al. 2005, donde la frecuencia de IM representó el 86 % de un total de 35 pacientes, con un promedio de 4 interacciones/paciente<sup>2</sup>, ésta frecuencia considerable de IM, puede deberse a que a diferencia de nuestro estudio éste fue realizado en un servicio de UCI, donde están hospitalizados pacientes con diversos diagnósticos como politraumatismo, síndrome coronario agudo, cetoacidosis, poli neuropatía, sepsis, etc. Los cuales requieren de una polifarmacia debido a su estado crítico de salud, éste estudio refiere que las interacciones medicamentosas han proliferado exageradamente en su país (Venezuela), debido a la introducción de nuevos fármacos de manera tal, que le imposibilita al médico recordar todas las interacciones que resulten de cada una de las combinaciones farmacológicas, para hacer confiable su práctica diaria<sup>2</sup>. Es necesario recordar que existen interacciones que son de utilidad terapéutica, y algunas que no poseen relevancia clínica, por lo tanto, éste puede ser un factor importante para

la variación de resultados. El trabajo realizado por Larrain J. 2013, encontró un 42,86 % de IM con un promedio de 2,90 interacciones/paciente<sup>36</sup>. Éste resultado se diferencia en que la frecuencia de IM es menor a 50 %, éste hecho puede deberse a que el tipo de estudio fue observacional a diferencia del anterior que fue descriptivo. Cabe mencionar que la importancia de este estudio es determinar la frecuencia de interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis, por su complejidad del tratamiento, por la condición clínica del paciente, entre otros aspectos.

En la tabla 2 (Pág.81), respecto a la relación entre las interacciones medicamentosas y el sexo, se encontró que existe una mayor frecuencia de interacciones en el sexo masculino con un 52,63 %, frente al sexo femenino con un 47,37 %. En un estudio similar, realizado por Santibáñez C. et al. 2014, el sexo masculino representó el 51,40 % de interacciones, en comparación con el 48,60 % del sexo femenino<sup>3</sup>. Los resultados de ambos estudios son similares, debido a que la mayoría de pacientes hospitalizados fueron de sexo masculino. Otra investigación realizada por Larrain J. 2013, el sexo que presentó mayor frecuencia de IM, fue el femenino con un 64,30 %<sup>36</sup>, puede deberse a que la mayor población de mujeres se puede relacionar al hecho que en Chile hay más mujeres que hombres, según el Censo del año 2012, también se puede considerar que resulta una tendencia generalizada el que las mujeres consultan más en caso de padecer de alguna enfermedad, tal cual lo refleja la Encuesta Nacional de Salud de Columbia (2007), aplicada en Bogotá, la cual mostró que hay mayor afluencia de mujeres (68,10 %) en la consulta, en relación con los hombres (31,90 %)<sup>37</sup>.

En la tabla 3 (Pág. 83), de nuestro estudio la relación entre el grupo etario y las interacciones medicamentosas, muestra que más interacciones medicamentosas se dan entre los 71 – 80 años de edad con un 26,32 %, es decir que a mayor edad mayor es la probabilidad de sufrir interacciones medicamentosas. Ibañez A. et al. 2008, encontraron que en un 64 % de pacientes mayores de 65 años se presentó interacciones medicamentosas<sup>74</sup>. Así como en otro estudio realizado por Caribé. R. et al. 2005, la mayor frecuencia de interacciones medicamentosas fue en pacientes de 60 a más años de edad, donde la frecuencia de las interacciones medicamentosas fue directamente proporcional al aumento de la edad, sugiriendo que en los pacientes adultos mayores son más vulnerables<sup>1</sup>. Éste hecho puede ser explicado principalmente debido a que los adultos mayores reciben más medicamentos por su pluripatología, sus enfermedades precisan tratamientos con fármacos que poseen un índice terapéutico estrecho, siendo las interacciones farmacológicas más frecuentes debido a la polifarmacia. Por otra parte, existen alteraciones en la farmacocinética (en relación a la eliminación hepática y renal modificada por la edad) y en la farmacodinamia, por la que los ancianos presentan una sensibilidad aumentada a ciertos fármacos como los cardiovasculares y del sistema nervioso central<sup>37</sup>. Por lo tanto, los resultados obtenidos en nuestro estudio, pueden ser explicados por éste hecho, como por el tratamiento de comorbilidades asociadas al cuadro clínico del paciente séptico que aumenta el número de fármacos prescritos, asimismo estos datos están en consonancia con otros estudios.

En la tabla 4 (Pág. 85), se muestra la relación entre las interacciones medicamentosas y la estancia hospitalaria, obsérvese que entre los 8 - 14 días existe mayor frecuencia de interacciones (52,94 %) y el promedio de estancia hospitalaria fue de 11 días. Fontenele R., De Bortoli, S. 2009, reportaron en 102 pacientes adultos en UCI, que los pacientes que permanecieron por un tiempo mayor o igual a 9 días presentaron un mayor número de IM (56,70 %), frente a los que estuvieron menos de 9 días (43,30 %), por lo tanto obtuvieron una asociación significativa entre los pacientes que presentaron un tiempo de hospitalización prolongado e interacción medicamentosa, en comparación con aquellos que no las tuvieron<sup>39</sup>. Nosotros confirmamos ésta asociación con nuestros resultados, así como en el estudio de Santibáñez C. et al. 2014, donde en 10 días de estancia hospitalaria se presentó una frecuencia de 83,50 % de éstas interacciones<sup>3</sup>. Esto se explica por el hecho de que los pacientes ven incrementados sus períodos de hospitalización por factores tales como el agravamiento de su condición o la adquisición de nuevas patologías al interior del servicio hospitalario, que hacen necesario la utilización de una mayor variedad de medicamentos, factor que puede aumentar la probabilidad, por una parte, de usar fármacos con potencial de interactuar y por otra, mayor tiempo de exposición para que dicha interacción pueda ocurrir<sup>38</sup>. Por lo tanto podemos señalar, que a mayor cantidad de días de hospitalización, mayor será la probabilidad de padecer una interacción.

En la tabla 5 (Pág. 87), se muestra la relación que existen entre el número de medicamentos prescritos y las interacciones medicamentosas, presentando mayor frecuencia de interacciones medicamentosas (49,02 %) cuando se prescribió entre 11 - 15 fármacos. Así mismo, otro estudio

Santibáñez C. et al. 2014, encontró el 93 % de interacciones medicamentosas cuando se prescribió 10 fármacos<sup>3</sup>. Éste resultado puede ser explicado, que tanto a la gravedad de las patologías tratadas en UCI de Pediatría, como en la sepsis, los pacientes reciben más medicamentos, haciéndolos más susceptibles a que se presenten IM. Por lo tanto, la frecuencia de las interacciones es claramente asociada al número de medicamentos prescritos, sugiriendo que el número de medicamentos prescritos es un factor predictivo que aumenta el riesgo de interacciones en pacientes hospitalizados.

En diversos hospitales americanos como el “Jhons Hoplings” por ejemplo se administra un promedio de 8 medicamentos distintos a cada paciente<sup>2</sup>, en concordancia con nuestros resultados donde obtuvimos un promedio de 11 medicamentos por paciente hospitalizado (Anexo 4); mientras más grave esté el paciente más fármacos le son administrados, por lo tanto es mayor la probabilidad de presentarse interacciones medicamentosas. La probabilidad de generar un efecto adverso como consecuencia de una interacción medicamentosa en un paciente aumenta, a medida que el número de medicamentos administrados también lo hace, sobrepasando el 4 % de posibilidades cuando el número administrado es menor que 5, si los medicamentos administrados varían en 6 y 10, la probabilidad alcanza al 10 %, pasando a un 28 % para los pacientes que reciben entre 11 y 15 medicamentos y un 54 % para los que reciben entre 16 y 20 medicamentos<sup>37</sup>. Esto es explicado porque en un paciente con mayor número de fármacos administrados concomitantemente, la posibilidad de que éstos puedan interaccionar es alta<sup>39</sup>.

En la tabla 6 (Pág. 89), en cuanto al número de interacciones medicamentosas que se presentaron por paciente, se encontró que la mayor frecuencia de interacciones corresponde a la de 1 y 2 interacciones por paciente (31,58 %). Estos resultados son coincidentes a la literatura revisada, por ejemplo, en el estudio realizado por Campos G. 2006 y Larrain J. 2013, donde la mayor frecuencia de IM corresponde a la de 1 sola interacción/paciente (72,50 %) <sup>19</sup> y 1 sola interacción/paciente (16,00 %) <sup>36</sup> respectivamente. Éste resultado en nuestro estudio está relacionado con el promedio de IM de 2,68 interacciones/paciente, así como en el estudio de Larrain J. 2013, el cual reportó un promedio de 2,90 interacciones/paciente. Lo cual indica que a mayor frecuencia del número de IM por paciente, mayor promedio de interacción/paciente.

En la tabla 7 (Pág. 91), las interacciones medicamentosas se clasificaron según su gravedad en mayores, moderadas y menores <sup>43</sup>, en nuestro estudio se presentaron con mayor frecuencia las interacciones de gravedad moderada (47,06 %). En los estudios de Díaz J. et al. 2005 <sup>4</sup> y Larrain J. 2013 <sup>36</sup>, también se presentaron con mayor frecuencia las interacciones de gravedad moderada, con un 47,00 % y 48,50 % respectivamente. Debido a que las IM graves pueden ser peligrosas para la vida, consideramos que pueden presentarse con menor frecuencia en las IM, ya que se tiene mayor cuidado en la prescripción y/o administración concomitante de los fármacos que la producen, de igual manera con las IM menores, las cuales por lo general no requieren de una alteración en la terapia, por lo tanto es posible que se reporten con menos frecuencia. El programa Micromedex® refiere; que las IM de gravedad moderada pueden dar lugar a una exacerbación de la condición clínica del paciente o requerir una modificación en su terapia, así como la

prolongación de la estancia hospitalaria<sup>43</sup>. En consecuencia Hepler C. et al. 1995, menciona que en ésta situación, es primordial la presencia de personal calificado, particularmente del Químico Farmacéutico, que puede participar de forma activa y corresponsable del equipo asistencial en el cuidado y seguimiento individualizado del paciente, ya sea hospitalizado o ambulatorio, con el propósito de identificar, prevenir y resolver las interacciones que puedan interferir en la consecución de resultados terapéuticos positivos<sup>41</sup>. Sabemos además, que entre un 19 % y un 80 % de las interacciones son evitables o prevenibles, de modo que su detección precoz, puede prevenir y disminuir problemas de salud. McMullin. S. et al. 1999<sup>42</sup>. Este hecho explica la importancia de ésta clasificación y la presencia de interacciones de gravedad moderada, así como las de gravedad mayor y menor.

En la tabla 8 (Pág. 93), en nuestro estudio se muestra el número de IM por paciente y la gravedad. Donde encontramos que la mayoría de la clasificación de interacciones por paciente son de gravedad moderada, pero nos detenemos a analizar las interacciones que nos interesan más, las cuales son las que se encontraron con mayor frecuencia en la tabla 6, cuando existe 1 y 2 interacciones por paciente, relacionándolo con la gravedad, encontramos que cuando se presenta solo 1 interacción/paciente se presentaron con mayor frecuencia las de gravedad moderada y cuando existen 2 interacciones/paciente se presentaron con mayor frecuencia las de gravedad mayor. Por lo tanto, es importante señalar estos resultados, dado que corroboran los resultados de las tablas 6 y 7, donde la mayoría de las interacciones medicamentosas encontradas por paciente, que son entre 1 y 2, son consideradas de gravedad moderada y mayor respectivamente.

Significando que pueden repercutir en la evolución del estado clínico del paciente, poniendo en riesgo la vida del mismo o causar daño permanente (gravedad mayor), o puede conllevar a una prolongación de la estancia hospitalaria, así como el cambio del tratamiento (gravedad moderada).

En la tabla 9 (Pág.95), basándonos en la clasificación del programa Micromedex® según la evidencia clínica de IM, éstas pueden ser: de evidencia excelente, buena y moderada<sup>43</sup>, en nuestro estudio se presentaron con mayor frecuencia las interacciones de evidencia clínica moderada (47,06 %). A diferencia de la tesis realizada por Larrain J. 2013, quien encontró mayor frecuencia en las IM de documentación buena con un 43,50 %<sup>36</sup>. El programa Micromedex® refiere; que las IM de evidencia clínica buena, significa que la documentación sugiere que la interacción existe, pero faltan estudios controlados que proporcionen la evidencia suficiente<sup>43</sup>, por lo tanto en el estudio de Larrain J. 2013, el cual fue observacional, posiblemente fue más fácil detectar éste tipo de IM, que según la bibliografía sobre evidencia clínica afirma su existencia, a diferencia de nuestro estudio que fue descriptivo, el cual difiere en resultados, donde la clasificación de evidencia clínica buena se encuentra con un 31,37 %, y las IM de evidencia clínica moderada fueron las que se presentaron con mayor frecuencia, donde según el programa Micromedex® la evidencia clínica disponible es escasa pero las consideraciones farmacológicas han llevado a los médicos a sospechar de la existencia de interacción, o la documentación es buena para un fármaco similar farmacológicamente<sup>43</sup>. De tal manera, las IM de evidencia moderada, requiere de más investigación y reporte de evidencia clínica que avalen las IM reportadas. El acceso y manejo de evidencia clínica, es

un aporte y un aval para nuestros estudios e intervenciones en la visita médica, entonces es necesario hacer una revisión exhaustiva de diferentes fuentes bibliográficas con evidencia de casos clínicos reportados, para llegar a un estudio con mayor validez y poder reportar e informar sobre las interacciones medicamentosas.

En la tabla 10 (Pág. 97), en nuestro estudio encontramos que el medicamento con mayor frecuencia en las IM fue el ciprofloxacino con un 13,73 %, seguido de la amiodarona y ranitidina con un 7,84 % en ambos medicamentos; y en la tabla 11 (Pág. 100), los grupos terapéuticos más frecuentes con IM, fueron los antibacterianos (19,61 %), analgésicos (11,76 %) y antiarrítmicos (11,76 %). El estudio de Santibáñez C. et al. 2014, encontraron que los fármacos más frecuentes en las interacciones medicamentosas fueron el hidrato de cloral (15,90 %), midazolam (14,10 %) y vecuronio (13,40 %); y los grupos terapéuticos con mayor frecuencia de IM fueron los antibacterianos (17,60 %), antihipertensivos (16,20 %) y las benzodiacepinas (14,90 %)<sup>3</sup>. Ésta diferencia de resultados se debe a que el estudio realizado por Santibáñez C. et al. 2014, fue realizado en un servicio de UCI, siendo el hidrato de coral y midazolam sedantes y el vecuronio un miorelajante, éstos fármacos son necesarios para la analgesia y sedación, donde la supresión del dolor frena la respuesta neuroendocrina, y la sedoanalgesia permite la estabilidad hemodinámica y respiratoria del paciente. Y los grupos terapéuticos más frecuentes en las IM, como los antibacterianos, coincide tanto en nuestro estudio debido a que la sepsis requiere de un tratamiento antibiótico, como en el de Santibáñez C. et al. 2014, donde en UCI, generalmente se prescribe un considerable número de antibióticos, por el complejo diagnóstico del paciente, o para evitar una infección intrahospitalaria por el manejo de

dispositivos médicos. Otro de los grupos terapéuticos más frecuentes en el estudio de Santibáñez C. et al. 2014, fueron los antihipertensivos como el nifedipino que se encuentra entre los 10 fármacos más frecuentes en las IM, y benzodiazepinas como el midazolam mencionado anteriormente como el segundo fármaco más frecuente en las IM.

En cuanto a nuestro estudio, haciendo referencia a la sepsis, y que el grupo terapéutico más frecuente en las IM fueron los antibacterianos; sabemos que actualmente se dispone de un arsenal terapéutico de eficacia demostrada, que incluye la resucitación precoz, técnicas de imagen que facilitan el drenaje de focos sépticos, entre otros tratamientos para la sepsis; pero la utilización de antibióticos sigue siendo quizás el pilar fundamental en el manejo de sepsis<sup>76</sup>. Además el gasto de los antibióticos, insume de 30 a 50 % del presupuesto total de medicamentos de un hospital. Rubinsky S. 2011<sup>6</sup>.

Varios estudios han demostrado que en episodios de sepsis, cuando se administra un tratamiento antibiótico adecuado, la mortalidad se reduce significativamente y que esa disminución es más importante en los episodios más graves. Por ello el ciprofloxacino al ser el fármaco que presenta mayor frecuencia de interacciones medicamentosas en nuestro estudio, es de importancia realizar un seguimiento o monitoreo del mismo.

Por otro lado, la amiodarona es un antiarrítmico de estrecho margen terapéutico, que por pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos puede provocar serias fallas terapéuticas o bien reacciones adversas serias, así como interacciones medicamentosas. Debido a su prevalencia en las interacciones medicamentosas, sería importante realizar a los

pacientes un constante monitoreo ya sea clínico y/o farmacocinético, más aun en pacientes en estado crítico. En nuestro estudio por ejemplo se encontró la interacción de severidad mayor entre la amiodarona y ciprofloxacino, el cual puede ocasionar riesgo de posible desarrollo de arritmias graves y potencialmente mortales, en relación al riesgo beneficio se considera poco favorable, y el empleo de éste medicamento se ha registrado drásticamente<sup>10</sup>. Una de las IM en las que está presente la amiodarona, es la amiodarona – atorvastatina, donde el uso concomitante de ambos puede provocar un riesgo de miopatía o rabdomiólisis.

Díaz J. y López J. 2005 refieren en su estudio que la ranitidina (inhibidores de receptores H2) es un medicamento que se prescribe en un alto porcentaje, donde se hace tanto de forma terapéutica como profiláctico para la úlcera de estrés, el cual puede ser apropiada, particularmente en pacientes con una historia previa de enfermedad de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal y en los pacientes ancianos y debilitados<sup>4</sup>. Su importancia radica en que estas úlceras que se manifiestan con hemorragias, que pueden llegar a amenazar la vida del paciente. Por lo tanto es necesario su uso para los pacientes con sepsis. Ello determina un aumento en posibles reacciones adversas, como interacciones medicamentosas, sin el correspondiente aumento de los beneficios. Por lo tanto, en nuestro estudio, sobre el resultado de la frecuencia de prescripción así como de las interacciones medicamentosas que presentó la ranitida, demuestra que es necesario que se realice un seguimiento y estudio de sus interacciones con otros medicamentos, ya que es parte de la terapia en pacientes con sepsis<sup>13</sup>. En el Perú no se han realizado estudios que identifiquen el uso de la profilaxis para el desarrollo de úlcera de estrés, aunque existe la percepción de su uso indiscriminado

tanto en las unidades de emergencia o cuidados críticos como en los servicios de hospitalización<sup>75</sup>.

Dentro del grupo de los analgésicos en nuestro estudio, encontramos al ácido acetilsalicílico (AINE) como el más frecuente en las interacciones medicamentosas. Como por ejemplo la interacción de ácido acetilsalicílico – clopidogrel, hay un riesgo de sangrado gastrointestinal, o ácido acetilsalicílico – furosemida, donde el AINE puede disminuir el efecto antihipertensivo del diurético.

En la tabla 12 (Pág. 102), en nuestro estudio, encontramos las IM más frecuentes. Una de ellas es el ciprofloxacino – metronidazol (7,84 %), de gravedad mayor, farmacodinámica, por sinergismo, con documentación moderada. El ciprofloxacino tiene una actividad reducida frente a los patógenos anaerobios, por lo tanto, una combinación del ciprofloxacino con un agente antimicrobiano activo contra anaerobios, tales como metronidazol, parece ser interesante para el tratamiento de infecciones aeróbica/ anaeróbica. En teoría, la administración conjunta con otros agentes que pueden prolongar el intervalo QT puede resultar en efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes y muerte súbita. Se han notificado casos aislados de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares que ocurren en pacientes tratados con metronidazol. En general, el riesgo de un agente individual o una combinación de agentes causantes de la arritmia ventricular en asociación con la prolongación de QT es en gran medida impredecible, pero se puede aumentar por ciertos factores de riesgo subyacentes tales como el síndrome congénito de QT largo, enfermedad cardíaca, y trastornos electrolíticos. Además, el grado de prolongación del

intervalo QT inducida por fármacos depende de los fármacos en particular que participen en la interacción, así como las dosis de los mismos. Los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si experimentan síntomas que pueden indicar la aparición de torsade de pointes, tales como mareo, vértigo, desmayos, palpitaciones, ritmo cardíaco irregular, falta de aliento, o síncope<sup>50</sup>. Debido a ésta incertidumbre, muchos fabricantes de medicamentos y agencias reguladoras contraindican actualmente el uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT<sup>10</sup>. A pesar de ello, en nuestro estudio demostramos que se sigue administrando ambos medicamentos, ya que se revisa también el riesgo – beneficio para cada caso clínico, sabiendo que en los pacientes con sepsis grave está indicada la adición de un aminoglucósido (habitualmente amikacina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino), los cuales pueden ampliar el espectro antibacteriano, aportar actividad sinérgica contra los bacilos gramnegativos implicados, y así prevenir el desarrollo de resistencias. De tal forma el uso concomitante es necesario para controlar la infección y erradicar el foco séptico, abarcando un amplio espectro antibacteriano, además de tener acción antimicrobiana (ciprofloxacino) y antiprotozoaria (metronidazol).

Otra interacción frecuente reportada en nuestro estudio es el ciprofloxacino – hidrocortisona (7,84 %), de gravedad moderada, farmacodinámica, por sinergismo, con documentación excelente. El uso del ciprofloxacino junto con glucocorticoides, puede aumentar el riesgo de tendinitis y rotura del tendón. Esto puede ser más probable que ocurra en los adultos mayores de 60 años de edad o aquellos que han recibido un riñón, corazón, y el trasplante de los pulmones. La ruptura del tendón puede ocurrir desde las 48 horas de iniciado el tratamiento con cualquiera

las drogas referidas, o hasta varios meses después de terminar el tratamiento con ciprofloxacino y puede requerir cirugía o provocar una discapacidad prolongada. Se aconseja retirar el ciprofloxacino, si el paciente presenta dolor, hinchazón o inflamación de un área del tendón, como la parte posterior del tobillo, hombro, bíceps, la mano o el pulgar. El mecanismo es desconocido. Se recomienda precaución si se prescriben las fluoroquinolonas en combinación con glucocorticoides, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, edad mayor de 60 años; receptor de riñón, corazón, y el trasplante/o pulmón) <sup>10</sup>. En general, las fluoroquinolonas sólo deben usarse para tratar afecciones que se ha comprobado o se sospecha fuertemente que es causada por bacterias y sólo si los beneficios superan a los riesgos.

Otra interacción frecuente en este estudio es la amiodarona – ranitidina (5,88 %), de gravedad mayor, farmacocinética, por distribución, con documentación buena, En ésta interacción, la amiodarona puede aumentar el nivel o el efecto de la ranitidina por P- glicoproteína (MDR 1), transportador de eflujo. Por lo que se trata de una significativa posible interacción, se recomienda vigilar de cerca<sup>43</sup>.

Así mismo otra interacción que está dentro de las 4 más frecuentes en nuestro estudio es el ácido acetilsalicílico – ranitidina (5,88 %), de gravedad menor, farmacocinética, por absorción, con documentación excelente, el uso concomitante de éstos dos fármacos, puede causar la disminución del efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. A pesar que éste último se toma a menudo con antagonistas del receptor H2, no hay informes sobre el efecto combinado de los antagonistas del ácido acetilsalicílico y de los receptores H2 sobre la función plaquetaria en los

seres humanos. Por lo tanto, se hizo un estudio, donde el objetivo fue evaluar los efectos del ácido acetilsalicílico, ranitidina, y su combinación sobre la función plaquetaria en los seres humanos, llegando a la conclusión, que la ranitidina parece atenuar los efectos antiplaquetarios del ácido acetilsalicílico en voluntarios sanos. El mecanismo más probable de estos resultados es un cambio en las condiciones de absorción de la aspirina en la presencia de ranitidina<sup>71</sup>.

En la tabla 13 (Pág. 105), se clasificó la frecuencia de las interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario. Donde se presentó mayor frecuencia de interacciones medicamentosas fue en el servicio de Medicina Interna (52,94 %). No se han encontrado estudios similares en el cual realicen una clasificación similar a la nuestra, por lo tanto estos resultados no pueden ser comparados. Los servicios de medicina interna se caracterizan por atender pacientes generalmente mayores, con patologías crónicas descompensadas con comorbilidad lo cual hace que se utilicen un mayor número de medicamento y por lo tanto mayor probabilidad de interacciones medicamentosas<sup>4</sup>. Hecho que se evidencia en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

1. La frecuencia de interacciones medicamentosas fue de 54,29 %, menor a la esperada.
2. Las interacciones medicamentosas que se presentaron con mayor frecuencia son las de gravedad moderada (43,14 %). Resultado concordante a nuestra hipótesis de investigación planteada.
3. Los fármacos que se presentaron con mayor frecuencia en las IM fueron; ciprofloxacino (13,73 %), amiodarona (7,84 %) y ranitidina (7,84 %) y los grupos terapéuticos que se presentaron con mayor frecuencia en las IM fueron; antibacterianos (16,91 %), analgésicos (11,76 %) y antiarrítmicos (11,76 %). Resultado concordante nuestra hipótesis de investigación planteada.
4. El servicio hospitalario con mayor frecuencia de IM fue el de Medicina Interna (52,94 %). Éste resultado se encuentra dentro de la hipótesis de investigación planteada, no obstante en el servicio de UCI no se encuentran mayor frecuencia de IM como se planteó.

## RECOMENDACIONES

1. Diseñar y ejecutar un plan previo a la prescripción de cualquier fármaco basado en un conocimiento integral y sólido de la modificación que ejercen los medicamentos sobre la fisiología de quienes los usan.
2. La aplicación de un programa informático validado en la prescripción, contenido de información detallada sobre medicamentos, aplicaciones y posibles interacciones adversas, puede ser una herramienta valiosa, en las salas de hospitalización.
3. Realizar un estudio sobre el impacto de la sepsis en los hospitales de nuestro país. Ello lograría sensibilizar a nuestras autoridades de salud sobre la creciente carga económica y médica que genera la sepsis para considerar este problema como prioritario en la política de salud
4. Es indispensable la presencia del Químico Farmacéutico Clínico en los establecimientos de salud, a fin de minimizar la incidencia de las mencionadas interacciones medicamentosas, visto que en su gran mayoría son prevenibles, así como su intervención en el equipo médico por ser el Q.F. el médico especialista en el medicamento, contribuyendo significativamente para el suceso terapéutico, bienestar de los pacientes y generar una mejora en el impacto económico del hospital.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caribé. R, Chaves G, Pocognoni J, Souza I. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. Rev. Farm. Hospit. 2013; 37(5): 383-387.
2. Bustamante D, Calderón L, Durán G. Detección de interacciones medicamentosas en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida. 2005.
3. 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.
4. Díaz J, López J. Descripción de las interacciones fármaco-fármaco en los servicios de medicina intensiva de tres hospitales de tercer nivel de Bogotá. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. 2005; 34(2): 181-192.
5. Mora R, Materán M, Morales L, Mouhtar S, Mouhtar L, Mouhtar N. Informática en el estudio de interacciones medicamentosas en un servicio de hospitalización pediátrica. Rev. Salus. Online [serie en internet]. 2006. [citada 2006 Diciembre]; 10(3): [Alrededor de 9 páginas]. Disponible en: <http://www.bases.bireme.br>.
6. Rubinsky S, Mónaco A, Pérez G, Taicz M, Inda L, Kijko I, Constanzo P, Bologna R. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30(6): 580-585.
7. Matas B, Velasco L, Vargas C. Información terapéutica. Rev. Sistem. Nacion. Salud. 2004; 28(1): 1-11.

8. Montejo J, García M. Nutrición y metabolismo en la sepsis grave. Rev. Electr. Medic. Intens [serie internet]. 2004 [citada 2004 Noviembre]; 4(11): [Alrededor de 5 páginas]. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>.
9. M. A. de Cos, J Florez, J Armijo, Flórez J. Farmacología Humana. 3 ed. Barcelona. Elsevier Masson. 2003.
10. Baxter K. Stockley Interacciones Farmacológicas. 8 ed. London. Pharmaceutical Press. 2008.
11. Coronado V. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina II y Medicina III del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Lima. Universidad Mayor de San Marcos. 2005.
12. Aquerreta I, Ortega A, Aldaz A, Lacasa C, García M, Idoate A, Giráldez J, Asiain C, Ricardo, Calderón C, García J. Impacto clínico y económico de la integración del Farmacéutico en el equipo asistencial en la proximidad del paciente. Navarro. 2005.
13. Ministerio de Salud. Guía Técnica: Guía de práctica clínica en cuidados intensivos. Lima. Oficina general de las comunicaciones. 2006.
14. Martínez J, Gallego H. Sepsis y bacteriemia. Rev. Española de Quimioterapia. 2001; 14(3): 50-55.
15. GSA. Sociedad peruana de medicina intensiva. Declaración Mundial sobre la Sepsis. Lima. 2008.
16. Hospital de Sadabell. Campaña Sobrevivir a la Sepsis. Estudio Edusepsis. Parc Taulí. Barcelona. 2008.
17. Casas D. Ciprofloxacina Lazar® HC. Lazar. Carapachay. 2008.
18. Oscanoa T. Interacción medicamentosa en Geriatria. Anales de la Facultad de Medicina. 2004; 65 (2): 119 - 126.

19. Campos G, Aquino A, UC-Morales D, Herrera E, Velásquez F y Hernández R. detección de interacciones medicamentosas en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional de Orizaba Veracruz. Rev. Salud. Pública y nutrición. 2006.
20. Sanchez L. Actualización de la sepsis en adultos. Rev. Universidad Internacional de Andalucía. 2015; 10(2): 7.
21. Aduen J. Sepsis. Fisiopatología y avances en el tratamiento. Rev. Acta Med. Colomb. 2004; 29(3): 156.
22. Casanova R. Sepsis grave y shock séptico. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2007; 54(8): 489.
23. Vidal C. Interacciones entre alimentos y medicamentos. Manual Práctico de nutrición y salud. 2012; 21(10): 154 - 182.
24. Méndez S. Interacciones alimento/medicamento. Inf. Ter, Sis. Nac. Salud. 2011; 35(1): 3 - 12.
25. Bertz R, Granneman G. Use of In Vitro and In Vivo Data to Estimate the Likelihood of Metabolic Pharmacokinetic Interactions. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 210-258.
26. Jankel C, Speedle S. Detecting drug interactions: a review of literature. DICP 1990; 24: 982-989.
27. Hanstein P. Drug interaction management. Pharm. World. Sci. 25(4):17-95
28. Aldaz P, Arocas C, Eyaralar S. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1 ed. Madrid.. MC Graw – Hill. 2013.
29. Concha Z., Interacciones farmacológicas. Campus Extens. Universitat de les Illes Balears. 2005.
30. Frías S. Interacciones farmacológicas. Aula de la farmacia. 2004; 15(8): 39-51.

31. Litter, M. Compendio de Farmacología. Buenos Aires. El Ateneo. 2007.
32. Velazquez J. Farmacología Básica y Clínica. Ciudad de México: Panamericana. 2007.
33. Quezada L. Metodología de la investigación. Lima. Macro. 2010.
34. Hernández S. Metodología de la investigación. 1 ed. México. Mc Graw – Hill. 1991.
35. Gomez H, Rugeles M, Jaimes F. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Rev. Infectio. 2015; 19(1): 40-46.
36. Larrain J. Estudio de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados del hospital agosto ESSMANN Burgos de Puerto Natales. Chile. 2013.
37. Rodríguez P. Situación socio sanitaria en Iberoamérica. Indicadores de salud y desarrollo. Ars. Pharmaceutica 2000; 41(3): 325 -328.
38. Fontenele, R, De Bortoli, S. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. Rev. Lat. Am Enfermagem, 2009; 17(1): 222-227.
39. Cruciol, J, Thomson, J. A pharmacoepidemiologic study of drug in a Brazilian teaching hospital. Clinics, 2006; 61(1): 515-520.
40. Rodríguez L., Pineda, G. Implementación y evaluación de una base de datos sobre interacciones medicamentosas en la unidad administrativa hospital pediátrico de la ciudad de barranquilla. Revista Investigación Bolivariana. 2005; 8(8).
41. Hepler C, Grainger T. Pharmaceutical care versus traditional drug treatment: is there any difference drugs. 1995; 49: 1-10.

42. McMullin S, Hennenfent J. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2306-2309.
43. Micromedex Healthcare Series: Interactions. Disponible en: [https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?login.password\\_index\\_0=v87o9b42e7](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?login.password_index_0=v87o9b42e7).
44. Vonbach P, Dubied A. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci*. 2008; 30: 367-374.
45. Crowther N, Holbrook A. Drug interactions among commonly used medications. *Can Fam Physician*. 1997; 43: 1972-1981.
46. Khaliq Y, Zhanel G. "Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: A Critical Review of the Literature." 2003; 1404-1410.
47. FDA. U.S. Food and Drug Administration "Information for Healthcare Professionals. Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs. FDA Alert; 2008 [citada 2008 Agost 7]. [123 – 140]. Disponible desde: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fluoroquinolonesHCP.htm>."
48. Lee KH, Shin JG, Chong W, Kim S, Lee J, Jang I, Shin S. "Time course of the changes in prednisolone pharmacokinetics after co-administration or discontinuation of rifampin." *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 287-289.
49. Venkatesan K. "Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin." *Clin Pharmacokinet*. 1992; 47-65.
50. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis G. "Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy." *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 1204-1206.
51. Muller F, Schall R, Devaal A, Groenewoud G, Hundt H, Middle M. "Influence of meloxicam on furosemide pharmacokinetics and

- pharmacodynamics in healthy volunteers." *Eur J Clin Pharmacol*. 1995; 247-251.
52. Gardiner J, Blough D, Drinkard C. "Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population." *Pharmacotherapy*. 2000; 1423-1431.
53. Lowenthal D, Porter R, Achari R, Turlapaty P, Laddu A, Matier W. "Esmolol-digoxin drug interaction". *J Clin Pharmacol*. 1987; 561-566.
54. Frye R, Braunwald E. "Studies on digitalis. III: The influence of triiodothyronine on digitalis requirements." *Circulation*. 1961; 376-382.
55. Lawrence J, Sumner D, Kalk W. "Digoxin kinetics in patients with thyroid dysfunction." *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 7-13.
56. Huffman D, Klaassen C, Hartman C. "Digoxin in hyperthyroidism." *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 533-538.
57. Kiley C, Cragin D, Roth B. "Omeprazole-associated digoxin toxicity." *South Med J*. 2007; 400-402.
58. Siepmann M, Kirch W "Drug points - Tachycardia associated with moxifloxacin." *Br Med J*. 2001; 23.
59. Iagas M, Rafailidis P, Rosmarakis E "Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy." *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 374-9.
60. Katritsis D, Camm A. "Quinolones: cardioprotective or cardiotoxic Pacing Clin Electrophysiol. 2003; 2317-2320.
61. Silberbauer K, Stanek B, Templ H. "Acute hypotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition." *Br J Clin Pharmacol*. 1982; 87-93.
62. Heiden D, Rodvien R, Mielke C. "Heparin bleeding, platelet dysfunction, and aspirin." 1981; 330-331.
63. Weale A, Warwick D, Durant N, Prothero D. "Is there a clinical interaction between low molecular weight heparin and non-steroidal

- analgesics after total hip replacement". *Ann R Coll Surg Engl.* 1995; 35-37.
64. Planas R, Arroyo V, Rimola A, Perez R, Rodes J. "Acetylsalicylic acid suppresses the renal hemodynamic effect and reduces the diuretic action of furosemide in cirrhosis with ascites." *Gastroenterology.* 1983; 247-252.
65. Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, et al "Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole." *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 79-85.
66. Murphy A, Wilbur K. "Phenytoin-diazepam interaction." *Ann Pharmacother.* 2003; 659-663.
67. Goldberg I, Brown L, Rayfield E. "Disopyramide (norpace)-induced hypoglycemia." *Am J Med.* 1980; 463-466.
68. Croxson M, Shaw D, Henley P, Gabriel HDLL "Disopyramide-induced hypoglycaemia and increased serum insulin.". 1987; 407-408.
69. Wiernsperger N, Rapin J. "Metformin-insulin interactions: from organ to cell." *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11: 3-12.
70. Canadian Vigilance program. "Notice to hospitals: Health Canada issued important safety informatin on ceftriaxone. Association of ceftriaxone with fatal outcome when administered intravenously with calcium-containing solutions. [citada 2008 Jul 31]; [89 – 92]. Disponible desde: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt>"
71. Ramabadran R, Guthikonda S, Patel R, Kleiman A, Granada J. "Effect of ranitidine on the antiplatelet effects of aspirin in healthy human subjects". 2007; 99(1): 124-128.
72. Ramabadran R, Guthikonda S, Patel R, Kleiman A, Granada J. "Metabolic interactions of ciprofloxacin". *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1990; 13(2): 135-141.

73. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23 ed. Madrid: España. 2014.
74. A. Ibañez. M. Alcalá. J. García. E. Puche. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm. Hosp.* 2008; 32(5): 293 – 297.
75. Vasquez A. Percy A. Zamora G. Zamora C. Uso inadecuado del bloqueador H2 ranitidina en pacientes hospitalizados en el servicio de emergencia de adultos de un hospital general de EsSalud. *An. Fac. med.* 2015; 76 (1): 33 – 42.
76. Palomar Martínez M. Importancia del tratamiento antibiótico en la sepsis grave. Curso en Internet de sepsis grave. 2004. [citada 2007 Jun 23]. [Alrededor de 10 pantallas]. Disponible desde: <http://remi.uninet.edu/sepsis/curso.htm>.

# **ANEXOS**



## ANEXO 2

### Resumen de datos recolectados

Historia Clínica	Días de hospitalización	Edad	Sexo	Servicio	Nro. de fármacos
637772	8	65	M	M.General	9
137292	3	84	M	Neumología	7
475037	9	83	M	M.General	15
472430	26	17	F	Neumología	24
472684	19	62	M	UCI	12
469862	16	74	F	Cirugía	17
227560	6	97	M	M.General	6
319364	27	83	F	M.General	15
403073	7	91	M	M.General	13
467962	16	54	M	M.General	6
471559	6	48	M	UCI	13
31931	37	82	F	Cirugía	14
446956	8	45	M	M.General	6
37911	9	91	F	M.General	5
332335	8	16	M	M.General	9
41808	7	84	F	M.General	5
474087	29	78	F	M.General	19
99068	8	91	M	M.General	11
6938	28	96	M	M.General	4
35204	7	92	M	M.General	5
456314	7	39	M	M.General	16
32904	7	53	F	M.General	6
304341	8	65	M	UCIN	18
300217	7	78	F	UCIN	13
137480	6	80	F	M.General	6
170131	14	68	M	Cirugía	8
335636	6	70	M	Cirugía	10
191431	9	80	F	M.General	11
245596	3	47	M	Ucin	9
44359	7	92	M	M.General	5
206216	7	50	M	M.General	8
459066	6	77	F	M.General	6
403806	8	59	M	M.General	12
43411	5	72	F	M.General	12
202054	9	80	F	M.General	16

### ANEXO 3

Fármacos presentes en las interacciones medicamentosas

Nº	Medicamentos	Nro de IM	Nº	Medicamentos	Nro de IM
1	Ciprofloxacino	14	18	Betametasona	1
2	Hidrocortisona	7	19	Fluconazol	1
3	Dexametasona	1	20	Captopril	2
4	Rifampicina	1	21	Ketoprofeno	1
5	Furosemida	7	22	Enoxoparina	2
6	Ketorolaco	1	23	Diazepam	2
7	Metronidazol	4	24	Fenitoina	2
8	Metoclopramida	2	25	Clopidogrel	5
9	Tramadol	2	26	Insulina NPH	3
10	Gluconato de calcio	2	27	Metformina	3
11	Bisoprol	1	28	Heparina	1
12	Digoxina	4	29	Alprazolam	1
13	Levotiroxina	1	30	Atorvastatina	2
14	Omeprazol	2	31	Ceftriaxona	2
15	Amiodarona	8	32	Enalapril	2
16	Ranitidina	8	33	Espironolactona	1
17	Ácido acetilsalicílico	7	34	Ceftriaxona	2
				<b>Total</b>	<b>102</b>

## ANEXO 4

### Características generales de los pacientes con sepsis

<b>Características Generales</b>	
<b>Variables</b>	<b>Valores</b>
Total de pacientes con sepsis	41
Nº de pacientes incluidos en el estudio	35
Sexo Masculino	57,14 %
Sexo Femenino	42,86 %
Edad promedio	70 años
Pacientes menores de 70 años	46 %
Pacientes mayores de 70 años	54 %
Promedio del tiempo de permanencia en el servicio hospitalario	11 días
Promedio de medicamentos por paciente	11
Promedio de interacciones medicamentosas por paciente	2,89

## ANEXO 5

Resumen de resultados sobre clasificación de las interacciones medicamentosas.


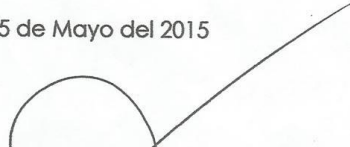



INTERACCIÓN	MECANISMO DE INTERACCIÓN	GRAVEDAD DE INTERACCIÓN	EVIDENCIA CLÍNICA
Ciprofloxacino – Metronidazol	El uso simultáneo de ciprofloxacino y metronidazol, puede resultar un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.	Mayor	Moderada
Ciprofloxacino - Dexametasona	El uso simultáneo de fluoroquinolonas y corticoesteroides, puede resultar un mayor riesgo de rotura del tendón.	Moderado	Excelente
Hidrocortisona - Rifampicina	El uso simultáneo de hidrocortisona y rifampicina, puede dar lugar a la disminución de la eficacia de la hidrocortisona	Moderado	Moderada
Furosemida - Ketorolaco	El uso concomitante de diuréticos de ASA y AINES, puede resultar una disminución de la eficacia antihipertensiva.	Moderado	Buena
Metoclopramida - Tramadol	El uso concomitante de metoclopramida y tramadol, puede resultar un mayor riesgo de convulsiones.	Mayor	Moderada
Bisoprolol - Digoxina	El uso concomitante de beta-adrenérgicos y glucósidos digitálicos, puede resultar un mayor riesgo de bradicardia y la posible toxicidad de los glucósidos digitálicos.	Moderado	Buena
Digoxina - Furosemida	El uso concomitante de furosemida y digoxina, puede dar lugar a toxicidad por digoxina (náuseas, vómitos, arritmias cardiacas).	Moderado	Buena
Digoxina - Levotiroxina	El uso concomitante de levotiroxina y glucósidos digitálicos, puede resultar la disminución de la eficacia glucósido digitálico.	Moderado	Moderada
Digoxina - Omeprazol	El uso concomitante de digoxina y omeprazol, puede resultar un mayor riesgo de toxicidad por digoxina (náuseas, vómitos, arritmias).	Moderado	Buena
Amiodarona - Ciprofloxacino	El uso concomitante de amiodarona y ciprofloxacino, puede resultar un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias..	Mayor	Moderada

Amiodarona - Ranitidina	El uso concomitante de amiodarona y ranitidina puede aumentar el efecto de la amiodarona.	Mayor	Buena
Ácido acetilsalicílico - Ranitidina	El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y ranitidina, puede disminuir el efecto antiplaquetario de la aspirina.	Menor	Excelente
Ciprofloxacino - Fluconazol	El uso concomitante de ciprofloxacino y fluconazol, puede un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT.	Mayor	Moderada
Ciprofloxacino - Hidrocortisona	El uso simultáneo de fluoroquinolonas y corticoesteroides, puede resultar un mayor riesgo de rotura del tendón.	Moderado	Excelente
Captopril - Ketoprofeno	El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINE, puede causar disfunción renal o disminución de la eficacia antihipertensiva.	Moderado	Excelente
Ácido acetilsalicílico - Enoxaparina	El uso simultáneo de enoxaparina y AINES, puede resultar riesgo de hemorragia.	Mayor	Buena
Ácido acetilsalicílico - Furosemida	El uso concomitante de diuréticos de ASA y AINES, puede resultar una disminución del diurético y eficacia antihipertensiva.	Moderado	Buena
Diazepam - Omeprazol	El uso concomitante de omeprazol y diazepam, puede aumentar los niveles en sangre y efectos del diazepam	Menor	Buena
Diazepam - Fenitoína	El uso concomitante de diazepam y fenitoína, puede disminuir el efecto de la fenitoína	Mayor	Buena
Fenitoína - Ranitidina	El uso concomitante de fenitoína y ranitidina, puede provocar aumento de las concentraciones de fenitoína.	Menor	Buena
Ácido acetilsalicílico - Clopidogrel	El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y clopidogrel, puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragia.	Mayor	Moderada
Ciprofloxacino - Insulina NHP	El uso simultáneo de fluoroquinolonas y la insulina NPH, puede dar lugar a un aumento del riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.	Mayor	Moderada
Ácido acetilsalicílico - Insulina NPH	El uso concomitante de insulina NPH y ácido acetilsalicílico, puede resultar un mayor riesgo de hipoglucemia.	Moderado	Moderada
Insulina NPH - Metformina	El uso concomitante de insulina NPH y antidiabéticos orales, puede resultar un mayor riesgo de hipoglucemia.	Moderado	Moderada

Ciprofloxacino - Metformina	El uso simultáneo de fluoroquinolonas y metformina, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.	Mayor	Moderada
Clopidogrel – Heparina	El uso concomitante de heparina y clopidogrel, puede resultar un mayor riesgo de hemorragia.	Mayor	Moderada
Alprazolam - Amiodarona	El uso concomitante de alprazolam y amiodarona, puede resultar un aumento de la biodisponibilidad y efectos farmacodinámicos de alprazolam.	Moderado	Moderada
Amiodarona - Atorvastatina	El uso concomitante de amiodarona y atorvastatina, puede dar lugar a un aumento del riesgo de miopatía o rabdomiólisis.	Moderado	Buena
Amiodarona - Clopidogrel	El uso concomitante de amiodarona y clopidogrel, puede dar lugar a la inhibición de la agregación plaquetaria.	Moderado	Moderada
Atorvastatina - Clopidogrel	El uso concomitante del clopidogrel y atorvastatina, puede causar disminución de la formación del metabolito activo del copidogrel.	Moderado	Excelente
Metformina - Ranitidina	El uso concomitante de metformina y ranitidina, puede resultar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metformina.	Moderado	Moderada
Clopidogrel - Enoxaparina	El uso concomitante de enoxaparina y heparina, puede resultar un mayor riesgo de hemorragia.	Mayor	Moderada
Gluconato de calcio - Ceftriaxona	El uso simultáneo de ceftriaxona y gluconato de calcio, puede resultar la formación de precipitados de ceftriaxona-calcio y está contraindicado en recién nacidos.	contraindicado	Buena
Furosemida – Hidrocortisona	El uso concomitante de furosemida e hidrocortisona, puede dar lugar a hipopotasemia.	Moderado	Moderada
Captopril - Furosemida	El uso concomitante de los IECA y diuréticos de ASA, puede provocar hipotensión postural.	Moderado	Buena
Enalapril - Furosemida	El uso concomitante de los IECA y diuréticos de ASA, puede provocar hipotensión postural.	Moderado	Buena
Enalapril - Espironolactona	El uso concomitante de enalapril y diuréticos ahorradores de potasio, puede causar hiperpotasemia.	Mayor	Buena

## ANEXO 6

### Credencial de Autorización para la Ejecución del Proyecto

 <p>REPÚBLICA DEL PERÚ</p>	<p>“Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación”</p>
<p>GOBIERNO REGIONAL DE TACNA LEY 27867 HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE</p>	
<h1>CREDECIAL</h1>	
<p>El Director Ejecutivo del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, designado por Resolución Ejecutiva Regional N° 285-2014-P.R./GOB.REG.TACNA; a través de la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación.</p>	
<p><b>ACREDITA A:</b></p>	
<h2>GIULIANA EDITH MACHACA MENA</h2>	
<p>Egresada de la Escuela Académico Profesional de FARMACIA Y BIOQUIMICA de la Facultad de Ciencias de la Salud – Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann de Tacna, quien ejecutará su Proyecto de Tesis Titulado <b>“ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON SEPSIS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL REGIONAL HIPOLITO UNANUE DE TACNA DE ENERO A JUNIO DEL AÑO 2014”</b>, por un periodo de 30 días a partir de la fecha.</p>	
<p>Se otorga el presente documento para los fines solicitados, con proveído favorable de la Jefatura del Departamento de Consulta Externa y Hospitalización; al término del estudio entregará un ejemplar empastado de Tesis a la Biblioteca del Hospital, de acuerdo al convenio vigente.</p>	
<p>Tacna, 15 de Mayo del 2015</p>	
  <p><b>DR. CLAUDIO VILLBERT RAMIREZ ATENCIO</b> Director del Programa Sectorial II Dirección Ejecutiva Hospital Hipólito Unanue Tacna Región Tacna-Región de Salud Tacna</p>	  <p><b>LIC. IRMA VILLAR AGURTO</b> Jefe de la Unidad A. Docencia e Investigación Hospital Hipólito Unanue Tacna Región Tacna-Región de Salud Tacna</p>
<p>CWRA/IVA C.c.: Archivo</p>	

## ANEXO 7

### Matriz de consistencia

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA	TÉCNICAS / INSTRUMENTOS
<p><b>ENUNCIADO GENERAL</b></p> <p>¿Con que frecuencia se presentan las interacciones medicamentosas en los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, Enero – Junio 2014?</p>	<p><b>OBJETIVO GENERAL</b></p> <p>Determinar la frecuencia de las interacciones medicamentosas que se presentan en los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, Enero – Junio 2014.</p>	<p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b></p> <p>Existe una alta frecuencia de las interacciones medicamentosas en los pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, Enero – Junio 2014.</p>	<p><b>VARIABLE DEPENDIENTE:</b></p> <p>Interacciones medicamentosas.</p> <p><u>Dimensiones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clasificación según la gravedad.</li> <li>• Clasificación según el tipo de interacción medicamentosa.</li> <li>• Fármacos con mayor frecuencia en las interacciones medicamentosas.</li> <li>• Frecuencia de interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario.</li> </ul>	<p><b>TIPO DE ESTUDIO:</b></p> <p>Dado que se utilizará conocimientos previos, para aplicarlos, es una investigación aplicada.</p> <p><b>NIVEL DE INVESTIGACIÓN:</b></p> <p>Es una investigación descriptiva y retrospectiva.</p>	<p><b>Técnicas</b> de recogida de datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ficha de recolección de datos</li> <li>• Historias clínicas</li> </ul> <p><b>Técnicas estadísticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descriptivas: Cuadro de frecuencias, gráficos. Tablas figuras, porcentajes.</li> <li>• Se analizó con el programa Micromedex. 2.0 @.</li> </ul>
<p><b>ENUNCIADOS SECUNDARIOS</b></p> <p>¿Cómo se presentan las interacciones medicamentosas según su gravedad, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?</p>	<p><b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b></p> <p>Evaluar las interacciones medicamentosas según su gravedad.</p>	<p><b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</b></p> <p>Existe mayor frecuencia de las interacciones medicamentosas moderadas, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.</p>	<p><b>VARIABLE INDEPENDIENTE:</b></p> <p>Pacientes con sepsis.</p>	<p><b>DISEÑO DE INVESTIGACION</b></p> <p>Es una investigación descriptiva, no experimental, transversal.</p>	<p><b>Instrumento 1:</b></p> <p>Ficha de recolección de datos En donde se consigna los siguientes datos:</p>
<p>¿Cuáles son las interacciones medicamentosas farmacocinéticas y farmacodinámicas, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?</p>	<p>Identificar las interacciones medicamentosas farmacocinéticas y farmacodinámicas.</p>	<p>Hay mayor frecuencia de interacciones medicamentosas farmacocinéticas, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.</p>		<p><b>POBLACIÓN:</b></p> <p>41 historias clínicas de los pacientes con sepsis atendidos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los meses de Enero y Junio del 2014.</p>	<p>Número de historia clínica Edad Sexo Tiempo de estancia en el servicio Diagnóstico Terapia</p>

<p>¿Cuáles son los fármacos que se presentan con mayor frecuencia de interacciones medicamentosas en el estudio, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?</p>	<p>Identificar los fármacos que se presentan con mayor frecuencia de interacciones medicamentosas en el estudio.</p>	<p>Los antibióticos son los fármacos que presentan mayores interacciones medicamentosas, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna no se realizó.</p>	<p><u>Dimensiones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad.</li> <li>• Sexo.</li> <li>• Tiempo de estancia en el servicio.</li> <li>• Diagnóstico.</li> <li>• Terapia farmacológica</li> </ul>	<p><b>MUESTRA:</b> El muestreo fue no probabilístico a conveniencia, porque de las 41 historias de sepsis, se consideraron 35 historias aptas para el estudio, basándonos en los criterios de exclusión, de las historias de los pacientes hospitalizadas con sepsis en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los meses de Enero y Junio del año 2014.</p>	<p>farmacológica</p>
<p>¿Cuál es la frecuencia de las interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?</p>	<p>Determinar la frecuencia de las interacciones medicamentosas según el servicio hospitalario.</p>	<p>La mayoría de interacciones medicamentosas se presentan en el servicio de UCI y medicina general, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.</p>			