

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA  
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**



**Interacciones farmacológicas que condicionan la aparición de reacciones  
adversas, en pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital General  
Regional no. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA**

**QFB. NOEMI VILLALOBOS GARDUÑO**

**DIRECTOR DE TESIS  
M.C. MARIA DEL CARMEN JAUREGUI ROMO  
CO-DIRECTOR  
DRA. C.S. SILVIA GUADALUPE SALAS ROJAS**

Tijuana, Baja California; Junio de 2018

# Universidad Autónoma de Baja California

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA  
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FOLIO No. 233

Tijuana, B. C., a 8 de enero de 2018

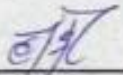
C. Noemí Villalobos Garduño  
Pasante de: Maestro en Ciencias de la Salud  
Presente


El tema de ~~trabajo y/o tesis para su examen profesional~~, en la  
Opción TESIS

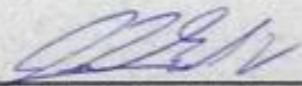
Es propuesto, por las C. M.C. Maria del Carmen Jauregui Romo y Dra. Silvia  
Guadalupe Salas Rojas

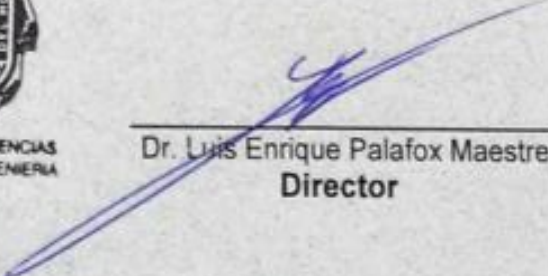
Quienes serán las responsables de la calidad de trabajo que usted presente,  
referido al tema Interacciones farmacológicas que condicionan la aparición de  
reacciones adversas, en pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital  
General Regional No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social  
el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- JUSTIFICACION
- IV.- OBJETIVOS
- V.- HIPÓTESIS
- VI.- METAS
- VII.- METODOLOGÍA
- VIII.- ANÁLISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
- IX.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
- X.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
- XI.- ANEXOS

  
M.C. Maria del Carmen Jauregui Romo  
Directora de Tesis

  
Dra. Silvia Guadalupe Salas Rojas  
Co-Directora de Tesis

  
Dr. José Luis González Vázquez  
Sub-Director Secretario

  
Dr. Luis Enrique Palafox Maestre  
Director

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS  
QUÍMICAS E INGENIERÍA

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

A mi director y co-director de tesis M.C. Maria del Carmen Jauregui Romo y Dra. Silvia Guadalupe Salas Rojas, por creer en mí y por todo el apoyo, disposición y enseñanza recibidos durante la realización de este proyecto.

A la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

A la Facultad de Medicina, a la Dra. Laura Valencia y al Dr. Carlos Vera, por todo el apoyo, confianza, comprensión y el gran ejemplo con el que imparten su cátedra.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, al Dr. Cesar Chávez, Dra. Viridiana Foglio, C. Leticia García, personal de enfermería, archivo y trabajo social, por todo el apoyo recibido durante la realización de este proyecto.

A mis compañeros pasantes, servicio social y de prácticas profesionales del servicio de farmacovigilancia, por su amistad y apoyo incondicional; Adriana, Tania, Sidumy, Val, Carlos, Diana, Alicia, Omar, Ana, Ricardo.

A mi esposo Christian Ramos por estar siempre a mi lado, en cada paso de este gran aprendizaje.

A CONACYT por el apoyo recibido.

## RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocupan altos índices de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, nacional y local. Para el tratamiento de las ECV se utiliza un gran número de fármacos, que pueden producir interacciones farmacológicas (IF). Una IF se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o la acción del otro. Las IF se consideran potenciales porque representan un riesgo para la calidad de vida del paciente, algunas condicionan la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) aumentando la estancia y costos hospitalarios.

**Objetivo:** El propósito del estudio fue evaluar IF potenciales para correlacionarlas con la aparición de RAM en pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología del Hospital Regional No.1, IMSS, Tijuana, B.C., durante el periodo agosto-2016 a enero-2017.

**Metodología:** Se realizaron y analizaron perfiles farmacoterapéuticos e idoneidad de las prescripciones médicas de pacientes hospitalizados en el servicio de Cardiología, para garantizar que el tratamiento farmacológico fuera el más adecuado y seguro, se efectuaba la intervención farmacéutica en los casos que se requería, mejorando la comunicación efectiva médico-farmacéutico. Se determinó la severidad de las IF potenciales por medio de una base de datos electrónica, considerando las que resultaron moderadas y graves, por representar un riesgo para el paciente. Se evaluó la prevalencia de RAM asociadas a IF. La interpretación de los resultados se hizo por medio de un análisis estadístico y tablas de frecuencias (edad, sexo, diagnóstico de ingreso, número de medicamentos administrados, número de RAM e IF potenciales).

**Resultados:** Se analizaron historias clínicas de 356 pacientes que cumplían con criterios de inclusión, edad promedio  $63.15 \pm 14.55$  años, peso promedio  $78.35 \pm 18.25$  Kg, número de diagnósticos promedio  $2.28 \pm 1.28$ , días de hospitalización

promedio  $8.04 \pm 8.5$ , número de medicamentos prescritos  $11 \pm 4.98$ , interacciones graves por paciente  $2.03 \pm 1.27$  e interacciones moderadas  $7.60 \pm 5.88$ . El 61.24% (n=218) sexo masculino y el 38.76% (n=138) sexo femenino. Se detectaron 3163 IF, 2740 moderadas y 423 graves, los fármacos con mayor interacción fueron: enoxaparina-ácido acetilsalicílico (42.42%, n=151), enoxaparina-clopidogrel (29.49%, n=105) y clopidogrel-omeprazol (16.01%, n=57). Se detectaron 47 RAM; 28 asociadas a IF (59.57%) y 19 a un solo medicamento (40.42%). Por IF-RAM los sistemas-órganos más afectados fueron: hematológico (42.86%, n=12), cardiovascular (28.57%, n=8) y renal (14.29%, n=4). Aparecieron 19 sospechas de RAM, el sistema cardiovascular fue el más afectado (47.37%, n=9), seguido del gastrointestinal (26.32%, n=5) y del hematológico (15.79%, n=3). Los grupos farmacológicos relacionados con RAM e IF-RAM fueron antitrombóticos (acenocumarol, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, enoxaparina y warfarina); 39 prescripciones (38.23%), 35 en hospitalización (43.02%) y 4 en admisión (10.25%). Los agentes beta-bloqueantes (metoprolol) se relacionaron con 5 RAM (1 en hospitalización, 1 en urgencias y 4 por admisión) y 4 IF-RAM (hospitalización).

**Conclusiones:** El sistema-órgano más afectado es el hematológico. Estas IF condicionaban la RAM (sangrado) del ácido acetilsalicílico. La comunicación médico y el farmacéutico han ayudado a mejorar la farmacoterapia de los pacientes. El reporte de RAM es compromiso de todo el personal de salud, es necesario considerar que la aparición de problemas, relacionados con el uso de medicamentos, puede disminuir al revisar la prescripción antes de dispensar para garantizar una farmacoterapia segura.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVD) have high mortality and morbidity rates worldwide, nationally and locally. For the treatment of CVD, a large number of drugs are used, which can produce pharmacological or drug-drug interactions (DDI). A DDI occurs when the activity or effect of a drug is altered by the presence or action of another drug. The DDIs are considered potential because they represent a risk for the quality of life of the patient, some DDI have the potential to produce the appearance of adverse drug reactions (ADR) increasing the stay and hospital costs.

**Objective:** The aim of this study is to evaluate potential DDIs to correlate them with the occurrence of ADR in hospitalized patients in the Cardiology Service of the Regional Hospital No.1, IMSS, Tijuana, B.C., during the period August-2016 to December-2016.

**Methods:** Prospective, observational study with implementation of pharmacotherapeutic profiles and adequacy of prescription of hospitalized patients in the Cardiology service were carried out for analysis, in order to guarantee that the pharmacological treatment was the most adequate and safe, the pharmaceutical intervention was carried out in the cases that were required, improving the effective communication doctor-pharmacist. The severity of the potential DDI was determined by means of an electronic database, considering those that were moderate and serious, because they represent a risk for the patient. The prevalence of ADR associated with DDI was evaluated. The interpretation of the results was made through a statistical analysis, frequency (age, sex, diagnosis of admission, number of medications administered, number of ADR and potential DDI).

**Results:** We analyzed clinical records of 356 patients who met the inclusion criteria, average age  $63.15 \pm 14.55$  years, average weight  $78.35 \pm 18.25$  Kg, average number of diagnoses  $2.28 \pm 1.28$ , average hospital days  $8.04 \pm 8.5$ , number of prescribed drugs  $11 \pm 4.98$ , serious DDI per patient  $2.03 \pm 1.27$  and

moderate DDI  $7.60 \pm 5.88$ . 61.24% (n = 218) male and 38.76% (n = 138) female. We detected 3163 DDI, 2740 moderate and 423 severe, the drugs with the highest interaction rate were: enoxaparin-acetylsalicylic acid (42.42%, n = 151), enoxaparin-clopidogrel (29.49%, n = 105) and clopidogrel-omeprazole (16.01%, n = 57). 47 ADR were detected; 28 associated to DDI (59.57%) and 19 to a single drug (40.42%). By ADR-DDI, the organ systems most affected were: hematologic (42.86%, n = 12), cardiovascular (28.57%, n = 8) and renal (14.29%, n = 4). There were 19 suspicions of ADR, the cardiovascular system was the most affected (47.37%, n = 9), followed by gastrointestinal (26.32%, n = 5) and hematological (15.79%, n = 3). The pharmacological groups related to ADR and ADR-DDI were antithrombotic (acenocoumarol, acetylsalicylic acid, clopidogrel, enoxaparin and warfarin); 39 prescriptions (38.23%), 35 in hospitalization (43.02%) and 4 in admission (10.25%). The beta-blocking agents (metoprolol) were associated with 5 ADR (1 in hospitalization, 1 in the emergency room and 4 per admission) and 4 ADR-DDI (hospitalization).

**Conclusions:** The most affected organ-system was the hematological. These DDI conditioned the appearance of ADR (bleeding) of acetylsalicylic acid. Communication between medical staff and the pharmacist have helped improve the pharmacotherapy of patients. The report of ADR is a commitment of all health personnel, it is necessary to consider that the appearance of drug-related issues may decrease when reviewing the prescription before dispensing to ensure a safe pharmacotherapy.

## ÍNDICE GENERAL

---

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	6
ÍNDICE DE TABLAS .....	11
ÍNDICE DE FIGURAS .....	12
I. INTRODUCCIÓN .....	13
Enfermedades cardiovasculares.....	13
Definición y tipos de interacciones farmacológicas.....	14
Relación de interacciones farmacológicas y reacciones adversas a medicamentos .....	15
II. ANTECEDENTES .....	17
Algoritmos de probabilidad .....	23
Gravedad de las IF .....	25
Necesidad de documentar las IF .....	25
Idoneidad de la prescripción .....	26
III. JUSTIFICACIÓN .....	27
IV. OBJETIVOS.....	30
Objetivo general.....	30
Objetivos específicos.....	30
V. HIPÓTESIS.....	31
VI. METAS.....	32
VII. METODOLOGÍA .....	33
Diseño del estudio. ....	33
Información de IF-RAM.....	33
Población de estudio. ....	33
Criterios de inclusión. ....	33
Criterios de exclusión. ....	33
Comité de Ética .....	33

Materiales y equipo.....	33
Variables.....	34
Recolección de datos .....	34
Descripción de la población de estudio .....	35
Identificación de la sospecha de IF-RAM .....	35
Causalidad RAM e IF-RAM.....	36
Clasificación de grupos farmacológicos y fármacos involucrados en IF y RAM.	36
Sistema-Órgano afectado .....	36
Factores de riesgo .....	36
Información enviada al CNFV .....	36
VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	39
Características del hospital.....	39
Idoneidad y Farmacovigilancia .....	39
Población del estudio.....	39
Descripción y análisis de los pacientes que presentaron sospecha de RAM. ...	57
Causalidad de las sospechas de reacciones adversas asociadas a interacción farmacológica .....	61
Clasificación ATC de los grupos farmacológicos asociados a las sospechas de RAM.....	62
Grupos farmacológicos y fármacos que causaron RAM en hospitalización, admisión y urgencias. ....	64
Clasificación de los Sistemas-Órganos afectados por interacciones farmacológicas potenciales que condicionaron aparición de RAM .....	66
Clasificación de los Sistemas-Órganos afectados RAM asociadas a un solo fármaco.....	67
Descripción de los Sistemas-Órganos afectados por interacciones farmacológicas que condicionaron la aparición de RAM. ....	67
Discusión .....	72
Población del estudio.....	72
Principales diagnósticos detectados.....	73
Interacciones farmacológicas moderadas y graves en el Servicio de Cardiología. ....	73
Descripción y análisis de los pacientes que presentaron sospecha de RAM. ...	75
IX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	77
Conclusiones.....	77

Recomendaciones.....	79
Limitaciones .....	81
Fortalezas.....	83
X. REFERENCIAS .....	84
XI. ANEXOS .....	92

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
No.1	Relación de padecimientos cardiovasculares y los fármacos implicados en su tratamiento	13
No.2	Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas.	23
No.3	Diagnósticos de los pacientes hospitalizados en el servicio de Cardiología	39
No. 4	Interacciones farmacológicas potenciales graves con mayor incidencia	42
No. 5	Interacciones farmacológicas potenciales moderadas con mayor incidencia	43
No. 6	Interacciones farmacológicas que condicionaron la aparición de RAM.	54
No.7	Evaluación de la causalidad de interacciones farmacológicas que condicionaron aparición de RAM	60
No. 8	Evaluación de la causalidad de sospechas de RAM	60
No. 9	Clasificación ATC, grupo terapéutico y fármacos que condicionaron la aparición de RAM e IF-RAM	61
No. 10	Sistema-Órgano afectados por interacciones farmacológicas	64
No.11	Sistema-Órgano afectados por interacciones farmacológicas en hospitalización.	64
No. 12	Sistema-Órgano afectados por RAM	65
No. 13	Sistema-Órgano afectados por sospecha de RAM durante hospitalización	66

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Fig. 1	Diagrama de flujo para la detección de IF que condicionan la aparición de RAM	35
Fig. 2	Distribución de edad de acuerdo a su frecuencia	38
Fig. 3	Distribución de peso de pacientes	38
Fig. 4	Diagrama de los pacientes que experimentaron interacciones farmacológicas	55
Fig. 5	Distribución gráfica de sistema-órgano más afectado.	
Fig. 6	Diagrama de los pacientes que experimentaron sospecha de RAM e IF-RAM	59
Fig. 7	Grupos farmacológicos y fármacos que causaron RAM e IF-RAM en hospitalización, admisión y urgencias.	63

## I. INTRODUCCIÓN

---

### **Enfermedades cardiovasculares**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se caracterizan por su afectación al corazón y a los vasos sanguíneos (Secretaría de salud, 2001) y (Secretaría de prevención y promoción de la salud, 2012). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), son la principal causa de muerte a nivel mundial. En 2012 murieron 17.5 millones de personas por enfermedades cardiovasculares (7.4 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria y 6.7 millones a los accidentes cerebro-vasculares). Fallecieron 2.6 millones de personas más en 2012 que en el 2000 por ECV, sus consecuencias no sólo se pueden cuantificar en términos de morbilidad y mortalidad, sino también por el impacto económico que provocan a la humanidad. En Latinoamérica las ECV representan una de las tres primeras causas de mortalidad (Organización mundial de la salud, 2017). En México las ECV son una de las principales causas de mortalidad con una tasa del 91.4 por cada 100,000 habitantes (Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad en México, 2011).

Su etiología es multifactorial, los principales factores de riesgo son la presencia de hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia, sedentarismo, alcoholismo, consumo excesivo de sal y la ingesta de comidas con alto contenido calórico, entre otros. Estos factores de riesgo comúnmente se encuentran asociados y a su vez se pueden potenciar. Los problemas derivados de estos padecimientos se manifiestan como cardiopatía isquémica, angina de pecho, infarto al miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca y enfermedad de las válvulas cardíacas (Manzur, J., 2012).

Con un tratamiento farmacológico correcto de estos padecimientos se pueden prevenir recaídas, disminuir el avance progresivo de la enfermedad, los síntomas e incluso curar la enfermedad (López Farré & Macaya Miguel, 2009)). El empleo de una gran cantidad de fármacos para el tratamiento de estos padecimientos conlleva a una problemática relacionada con el uso racional de medicamentos, ya

que las combinaciones de fármacos generan el riesgo de interaccionar entre ellos, algunas de estas interacciones pueden manifestar consecuencias graves que condicionan la evolución del paciente.

### **Definición y tipos de interacciones farmacológicas**

La combinación de dos o más fármacos pueden provocar interacciones farmacológicas (IF) perjudiciales. Las IF pueden aumentar, disminuir o anular la actividad de algunos de los fármacos administrados o incluso favorecer la aparición de una reacción adversa como la alteración de la contractilidad cardíaca y la velocidad de conducción del nodo AV (Martinez, P.A., 2001) y (De Blas, M.B., 2004). Las IF pueden ser *farmacodinámicas*, cuando existe una modificación a nivel del mecanismo de acción de los fármacos, como *sinergia* (el efecto de la combinación es mayor que el efecto esperado de la suma individual de cada fármaco), *antagonismo* (disminución de un efecto observable, un fármaco disminuye la acción del otro), *potenciación* (la suma de los efectos de cada fármaco individual) y *farmacocinéticas*, cuando un fármaco altera la absorción, distribución o eliminación de otro, debido a que se aumenta o disminuye la cantidad que llega a la zona de acción (De Cos, M.A., 2003).

En la etapa preclínica los métodos para la detección de IF consisten en modelos in vitro que permiten recabar información sin los riesgos potenciales de involucrar seres humanos. Sin embargo, correlacionar información in vitro con la situación clínica es complicado, no es siempre acertado y los resultados de este método no son definitivos. Uno de los métodos de detección de interacciones es la identificación de las isoenzimas responsables del metabolismo del compuesto (isoenzimas P450 de alta pureza, recombinantes, microsomas humanos, cultivos celulares, cultivos de hepatocitos, etc.). La causa principal de la aparición de IF involucra a fármacos que interfieren con la actividad de un complejo enzimático. Debido a la variabilidad genética de cada individuo, las interacciones pueden alcanzar significancia clínica que condiciona el tratamiento del paciente (Piscitelli

2001). Los factores de riesgo asociados a la aparición de IF son edad avanzada, polifarmacia y múltiples prescriptores (Bjerrum L 2008).

Las IF también tienen un impacto en la economía del sector salud debido a que aumentan los días de estancia hospitalaria, lo que eleva los gastos derivados por la hospitalización (Martínez, P.A., 2001). Pero la morbilidad, mortalidad y los costos de atención como consecuencia de las interacciones asociadas al uso de fármacos, se pueden disminuir realizando las intervenciones adecuadas y estableciendo barreras de seguridad, que garanticen que el empleo de los fármacos se haga de manera más segura y eficaz (Galetta, D., 2005).

Determinar cuándo va a ocurrir una IF que condicione una RAM es difícil debido al alto grado de variabilidad que existe en la población, la presencia de comorbilidades y la variabilidad genética son factores que influyen en esta determinación. Es necesario dar a conocer las IF para prevenir y minimizar su incidencia, así como realizar una intervención farmacéutica en los casos necesarios con el objetivo de vigilar y mejorar la respuesta clínica del paciente (Anderson *et al*, 2001).

### **Relación de interacciones farmacológicas y reacciones adversas a medicamentos**

El riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es una problemática latente derivada del uso de medicamentos. Uno de los factores asociados a la aparición de RAM son las interacciones farmacológicas. Aproximadamente del 3-26% de todas las RAM que ocasionan hospitalización son causadas por IF (Dechanont *et al*, 2014).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define RAM como aquella respuesta nociva y no deseada que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas (OMS, 1972).

Mientras que algunas de estas reacciones son prevenibles, otras son inesperadas, poco documentadas, causantes de hospitalización. Se estima que del 20 al 80% de la aparición de RAM son prevenibles. Aparecen durante la hospitalización aproximadamente en el 6.7% de los casos y el 72.7% de estas reacciones aumentan los días y el costo de estancia hospitalaria (Raut *et al.*, 2012).

Es importante recordar que cuando se comercializa un nuevo medicamento, antes de salir al mercado, se evalúa la seguridad y eficacia en un grupo de pacientes reducido y controlado, por lo que las reacciones adversas reportadas son las de ese grupo previamente seleccionado, sin embargo, nuevas reacciones pueden aparecer una vez que el producto es expuesto a la variabilidad de la población mundial (Padmavathi *et al.*, 2013).

Es necesario documentar información relacionada a la aparición de RAM y sus factores de riesgo, uno de ellos, las IF, debido a que es uno de los factores menos estudiados y que contribuyen a la prevención de la aparición de problemas relacionados con el uso de medicamentos. Se debe fomentar la cultura del reporte y recordar que la farmacovigilancia (disciplina encargada de vigilar la aparición de reacciones adversas) es compromiso de todos (Salas, R.S. *et al.*, 2012).

## II. ANTECEDENTES

---

Las interacciones entre fármacos deben ser documentadas para prevenir y disminuir su impacto en la salud del paciente, en algunos casos puede ser difícil predecir cuándo van a ocurrir, esto debido al alto grado de variabilidad de disposición del fármaco. Algunas interacciones pueden ser evitadas, gracias a la intervención farmacéutica oportuna y a la evaluación realizada por el médico tratante. Cada prescriptor debe conocer las alertas sobre las interacciones que en su prescripción corran el riesgo potencial de producirse (Anderson-Nawarskas 2001).

La lista de medicamentos esenciales para la prevención de las ECV según la OMS incluye los antianginosos, antiarrítmicos, antihipertensores, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), para la insuficiencia cardíaca, glucósidos cardiotónicos, antitrombóticos, hipolipemiantes, (Tabla 1) (Lista de modelo de medicamentos esenciales de la OMS, 2016). Sin embargo, debido a la presencia de comorbilidades, como diabetes e insuficiencia renal, entre otras, se genera una variabilidad en los esquemas terapéuticos, lo que aumenta el riesgo asociado a polifarmacia y, como consecuencia, el aumento del riesgo de IF y de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

**Tabla No.1 Relación de padecimientos cardiovasculares y los fármacos implicados en su tratamiento.**

Patología	Tratamiento farmacológico
<b>Angina de pecho</b>	Nitratos orgánicos, bloqueadores beta adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio.
<b>Infarto de miocardio</b>	Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos (fibrinolíticos).
<b>Arritmias</b>	Clase I: Bloqueadores de los canales del sodio Clase IA: Quinidina, procainamida, disopiramida Clase IB: Fenitoína, tocainida, mexiletino Clase IC: Flecainida, propafenona, moricizina Clase II: Bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, metoprolol) Clase III: Bretilio, amiodarona, ibutilida, dofetilida. Clase IV: Bloqueantes de los canales de calcio (diltiazem, verapamilo).
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)*, diuréticos, glucósidos cardíacos y vasodilatadores.
<b>Hipertensión arterial</b>	Diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, IECA, bloqueadores de canales de calcio del grupo de las dihidropiridinas, nitroprusiato sódico.
<b>Enfermedad de las válvulas cardíacas</b>	Beta-bloqueadores, IECA o bloqueadores de los canales del calcio. Anticoagulantes para ayudar a prevenir coágulos de sangre en personas con fibrilación auricular.

El porcentaje de IF que condicionan la aparición de RAM reportado en la literatura es variado, esto puede ser debido al tamaño de muestra y al procedimiento que cada autor determinó. En un estudio realizado por Vonbach, Dubied y Beer en el año 2008 en Suiza, se evaluaron las prescripciones de 851 pacientes en donde se determinó que las enfermedades que afectaron con mayor frecuencia fueron las del sistema circulatorio (n=233, 27%), el promedio de días de estancia hospitalaria fue de (n=12, 11.3%), los fármacos que más se prescribieron fueron los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

A medida que surgen nuevos fármacos, también aumenta el riesgo de IF graves. De acuerdo a un estudio realizado en dos hospitales generales en Inglaterra el 1% de todas las admisiones hospitalarias fueron causadas por una IF; los cuales correspondían al 16% de los pacientes admitidos con una RAM, determinando que las IF son un factor de riesgo relevante para la aparición de RAM. En otro estudio realizado por Davies y col. en Liverpool, Reino Unido, cerca del 6.5% de las admisiones estuvieron relacionadas con una RAM, de las cuales el 63% estuvo

relacionado a un problema con los medicamentos (Pirmohammed, M., 2004) (Davies E., *et al*, 2006).

Los estudios realizados por Grönroos y col. en un hospital en Finlandia reportan que las IF afectaron al 6.8% (n=173) de un total de 326 pacientes hospitalizados. Mientras que en la investigación de Glintborg y col. realizada en un hospital danés, utilizaron el algoritmo de Hansten y Horn para identificar y clasificar las IF potenciales. En 83 pacientes de cirugía y 117 pacientes ambulatorios, identificaron 476 interacciones potenciales. Un estudio retrospectivo realizado en Suiza por Egger y col. en 500 pacientes dados de alta con mínimo dos medicamentos por prescripción (2-6 fármacos), el 60% (n= 300) tuvieron por lo menos una interacción potencial (Grönroos P., *et al*, 1997), (Glintborg B., *et al*, 2005), (Egger S., *et al*, 2003).

Mientras que en un estudio realizado en Italia en el año 2014 por (Marengoni *et al.*, 2017) donde evaluaron la prevalencia, características de RAM y la contribución potencial de medicamentos específicos, categorías terapéuticas e interacciones farmacológicas, se evaluaron todos los reportes de RAM de personas mayores a 65 años (n=1014), donde las RAM más frecuentes fueron: hemorragias (n=122, 35.5%), reacciones alérgicas (n=56, 16.3%) y elevación del índice normalizado de racionalización (INR) (INR>6, n=54, 15.7%). Los medicamentos involucrados en la aparición de RAM fueron warfarina (42.5%), acenocumarol (9%) y alopurinol (8.5%); mientras que los grupos terapéuticos involucrados fueron agentes hematológicos (67%) e inhibidores de la bomba de protones (13%). Se encontraron un total de 912 IF de las que el 31.5% se asociaron a la aparición de RAM.

En otro estudio realizado en Rumania (2010) por Farcas, Sinpetrean y col. se encontró que de 1854 admisiones, se detectaron 112 RAM en 94 pacientes (5.04%). El sistema más afectado fue el gastrointestinal, seguido del metabólico y

cardiovascular. Los fármacos más involucrados fueron agentes cardiovasculares, anticoagulantes y AINES. El 25% de las RAM encontradas se asociaron a IF.

En china, en el año 2014, el grupo de Shi y col. realizaron un estudio en el que revisaron 1097 pacientes con un total de 1207 reportes de RAM que involucraban fármacos del sistema nervioso. En 259 (21.46%) de los reportes de RAM estuvieron asociadas a IF. La proporción de RAM severas (6 de cada 131) fue significativamente alta con respecto a la proporción de reportes de IF.

El grupo de Jith, Kumar y col. en un hospital en la India (2016) analizó en un periodo de 6 meses las prescripciones e historias clínicas de 221 pacientes con cardiopatía isquémica. De los 221 casos, 208 (94.11%) fueron asociados a isquemia, 12 (5.43%) a hemorragia y 1 (0.45%) a un ataque isquémico transitorio, 140 pacientes fueron hombres y 80 mujeres, la edad fluctuaba entre 41 y 70 años. En pacientes isquémicos, se encontraron 357 IF graves, 282 moderadas y 38 leves. En pacientes hemorrágicos, se encontraron 10 IF graves, 7 IF moderadas y 1 IF leve. Se observaron 18 IF que condicionaron clínicamente la aparición de RAM y se comprobaron 8 de ellas asociadas a una IF, las otras 10 restantes fueron debido a un solo fármaco.

En un hospital en Irán se analizaron factores de riesgo asociados a IF en pacientes hospitalizados durante un año. Se determinó la prevalencia de IF (n=41, 20.3%) y la IF con mayor prevalencia y de mayor gravedad fue digoxina-furosemida (n=22, 10.8%), donde la posible reacción adversa a medicamento fue el aumento del riesgo de toxicidad del digitálico. Se determinó una correlación positiva de las IF asociadas a la edad, número de fármacos administrados y si el paciente tenía medicamentos cardiovasculares, ya que éste fue el servicio en donde se presentó un mayor porcentaje de interacciones (38% n=76) (Sepehri G., *et al*, 2012).

Mientras en un estudio realizado en Etiopía en 2013, Adamassie y col. encontraron que la asociación de IF potenciales a RAM era del 60%.

En Estados Unidos, (Armanhaizer *et al.*, 2013), se realizó un estudio para determinar los fármacos que interaccionan con mayor frecuencia y que contribuyen a la prolongación del intervalo QT en unidad de hemodinamia. Se consideraron todos los pacientes mayores de 18 años que presentaban en el electrocardiograma evidencia de un intervalo QT mayor a 500 ms. Se consideró en el estudio a 187 pacientes (n=501 37%), de los que se comprobó la interacción potencial farmacodinámica entre dos fármacos que ocasionaron prolongación del intervalo QT en 133 pacientes (43%). Los fármacos involucrados fueron; ondansetrón, amiodarona, metronidazol y haloperidol.

En Brasil, en una investigación sobre IF realizada por Cruciol y col. en un total de 300 pacientes, utilizando el sistema DrugReax se encontró que la frecuencia de aparición de IF fue del 49.7% (n=149), la IF de mayor frecuencia (n=11, 3.4 %) fue digoxina-hidroclorotiazida, en donde la RAM fue el riesgo de arritmias. El Servicio de Cardiología tuvo el mayor número de IF (7.87 % n=24), encontraron una correlación entre la aparición de IF con la edad y el número de medicamentos prescritos (Cruciol-Souza, J., *et al*, 2006).

En Cuba se realizó un estudio donde se analizaron 256 reportes de sospecha de RAM y se encontró que el uso de 2 o más fármacos fue la principal causa de aparición de RAM (n=149, 58.1%) (Jimenez G., *et al*, 2008).

Otro estudio realizado en Perú, demostró que la aparición de IF potenciales en pacientes mayores de 60 años (38-51%) fue un factor de riesgo debido al aumento de padecimientos propios del envejecimiento. Mientras que en pacientes hospitalizados por más de 9 días en un Servicio de Terapia Intensiva, se encontraron altos índices de IF (56.7%). Los diagnósticos más comunes con potenciales IF fueron las enfermedades cardiovasculares (26.6%), especialmente la hipertensión arterial (5.1%) (Oscanoa T., *et al*, 2004).

Respecto a las IF potenciales, en una investigación efectuada por el departamento de farmacia de la Universidad de Carabobo en Venezuela, se encontró que de un total de 87 pacientes cardiopatas hospitalizados, el 90.8% (n=79) presentaron IF, siendo más frecuentes en el género masculino (68.4%), con rango de edad de 61-70 años (35.4%), con estancia hospitalaria de hasta de 5 días (n=41, 51.9%) (Lo Presti A., *et al*, 2015).

Las IF se presentan de manera frecuente en la práctica ambulatoria y la hospitalaria, entre el 25% y 80% de pacientes reciben prescripciones con combinaciones de fármacos que pueden ocasionar una IF potencial, produciendo el 4.8% de las hospitalizaciones (Secretaría de prevención y promoción de la salud, 2012).

En nuestro país, un hospital de la Ciudad de Pachuca revisó en tres Servicios de Consulta Externa un total de 171,843 prescripciones, en el Servicio de Cardiología se encontró el mayor número de IF potenciales (n= 87811, 51.1%).

En otro hospital de la Ciudad de Veracruz se analizaron las IF en el Servicio de Medicina Interna utilizando como herramienta el perfil farmacoterapéutico, determinaron que de 342 perfiles, había 109 IF donde el 40.12 % (n=137) afectó el sistema circulatorio, la IF de mayor gravedad y con mayor prevalencia fue la de los inhibidores de angiotensinas-diuréticos (n=30, 19.737%) y ácido acetilsalicílico-clopidogrel (n=20, 13.158%) en donde la posible RAM esperada es el efecto de la inhibición de la agregación plaquetaria.

En la Ciudad de México se realizó un estudio a pacientes adultos mayores, detectaron una correlación entre la IF, la comorbilidad y el número de fármacos prescritos. Se evaluaron 448 pacientes en donde la prevalencia fue de 11.41% (n=51), las asociaciones más frecuentes fueron bloqueadores de canales de calcio-AINES (n=29 ,6.52%), en donde la posible RAM fue el aumento de la

presión sanguínea (Gomez L., *et al*, 2006), (Campos J., *et al*, 2006), (Lo Presti A., *et al*, 2015) y (Valdez P., *et al*, 2010).

Por otra parte, en la ciudad de Tijuana B.C, la investigación de Salas y col. muestra que la edad, los días de hospitalización, polifarmacia, hipertensión y diabetes son factores asociados a la aparición de RAM, lo que genera un mayor problema de salud (Salas R.S., *et al*, 2012).

### **Algoritmos de probabilidad**

Es necesario establecer barreras de seguridad que ayuden a prevenir el riesgo potencial y a establecer la relación causal entre el fármaco y/o fármacos implicados con la reacción adversa en el paciente. Es deseable que la RAM sea documentada y presentada con base en una escala de probabilidad. Existen diferentes métodos para evaluar la causalidad, desde cuestionarios sencillos hasta algoritmos complicados. Debido a la necesidad de estandarizar la evaluación de la causalidad, se han propuesto dos sistemas, uno de ellos es el del Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Vigilancia Internacional de Medicamentos Uppsala [Anexo No.1] y el algoritmo de Naranjo [Anexo No.2].

El algoritmo de Naranjo se diseñó en 1981 como una escala para evaluar la probabilidad de que una reacción adversa sea ocasionada por un fármaco, sin embargo no es conveniente utilizarlo para evaluar una sospecha de una reacción adversa producida por una combinación de medicamentos. Para evaluar la probabilidad de la relación causal entre una reacción adversa y una interacción farmacológica se desarrolló la Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF) (por sus siglas en inglés DIPS) [Anexo No.3]. Para aplicar esta escala es necesario conocer las propiedades farmacológicas y los mecanismos de interacción de los medicamentos, de lo contrario puede que la evaluación no sea tan acertada (Horn, Hansten & Chan, 2007). Para entender esta herramienta es importante saber dos conceptos; *fármaco objeto* FO (fármaco

afectado por la interacción) y *fármaco precipitante* FP (fármaco que causa la interacción).

**Tabla No.2 Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas.**

Pregunta	Análisis	Acción
¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	Documentar toda la evidencia que sustente la IF.	+ 1: Si está documentado - 1: Si la documentación no relaciona el efecto con la interacción N/A: Si no hay información
¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP?	Revisar si el FP es inhibidor o inductor enzimático y si la IF corresponde a estos efectos.	+ 1: Si la IF corresponde con el efecto de inhibición/inductor. - 1: Si el efecto del inductor/inhibidor es contrario al esperado. N/A: Si el mecanismo es desconocido
¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO?	Revisar si el efecto realizado sobre el FO corresponde con las propiedades farmacológicas.	- 1: Si corresponde el efecto + 1: No corresponde el efecto N/A: Se desconoce el mecanismo
¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	Buscar relación temporal y justificar (inicio de la administración, tiempo de vida media), etc.	+1: Si hay relación -1: No hay relación N/A: Se desconoce
¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO?	Confirmar asociación de la IF entre FO y FP	+1: Si al suspender FP cesa la IF sobre el FO -1: Si al suspender el efecto no cambia N/A: No se suspendió y omitir la sig. pregunta
¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO?	Confirmar asociación entre el FO y el FP.	+2: Si la readministración provoca de nuevo la IF -1: Si no se produce la IF N/A: No se realiza
¿Puede haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	Se justifica la IF con otras causas (enfermedad, características del paciente, etc)	+1: No hay otras causas -1: Hay otras causas N/A: No se sabe o se duda
¿Se confirmó la IF con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta anterior)	Buscar más pruebas objetivas de la IF.	+1: Hay otras evidencias de carácter farmacológico N/A: No hay
¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	Asociar la dosis del FP con la magnitud de la IF.	+1: Al aumentar/disminuir se observó un cambio proporcional en el efecto de la IF. -1: Al aumentar/disminuir la dosis no se observó ningún cambio. N/A: Si no se realizó

\*FP: Fármaco precipitante

\*FO: Fármaco objeto

La probabilidad de la IF potencial estará determinada en función de la resolución de cada sumatoria, clasificándose como: Altamente probable >8, Probable 5-8, Posible 1-4, Dudosa <0.

### **Gravedad de las IF**

Se divide en tres categorías; grave (la IF puede causar daño o lesión al paciente, por ejemplo; riesgo para la vida, causa de hospitalización, incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas, procedimientos quirúrgicos, muerte, etc), moderada (la IF genera una necesidad de seguimiento en el paciente por ejemplo; emplear nuevos fármacos para tratar el problema relacionado al efecto de la IF, prolongación de la estancia hospitalaria, cambio o interrupción de la farmacoterapia), Leve (la interacción no causa daño al paciente) (Amariles, Andrés Giraldo & José Faus, 2007)

### **Necesidad de documentar las IF**

Los mecanismos farmacológicos por los que se producen las IF potenciales (farmacocinético y por su farmacodinamia) aumentan el riesgo de potenciar la aparición de reacciones adversas. Se debe documentar la asociación con base en evidencia disponible en bases de datos (Micromedex, ePocrates, Medscape, healthline.com, drugs.com, Multidrug interaction, etc) y literatura médica (PUBMED, EBSCO, Medline, libros, revisiones sistemáticas), para mejorar una cultura de prevención. Algunas veces el beneficio supera al riesgo de interacción, en esos casos se deben tomar las medidas necesarias para evitar una complicación que comprometa la seguridad del paciente. Todas las interacciones son potenciales ya que representan un riesgo de gravedad variable que puede condicionar la aparición de reacciones adversas.

## **Idoneidad de la prescripción**

Es recomendable realizar un proceso que mejore la calidad de la prescripción de medicamentos con el objetivo de prevenir la aparición de errores asociados a la medicación (por ejemplo, la aparición de IF); en los hospitales certificados se ha implementado una barrera de seguridad conocida como idoneidad de la prescripción, que consiste en realizar una revisión de los siguientes elementos:

- a) Problemas de salud del paciente (estudios de laboratorio, de gabinete, etc)
- b) Objetivos terapéuticos
- c) Tratamiento farmacológico (receta), la cual debe contener;
  - a. Datos del paciente (nombre y número de afiliación)
  - b. Nombre completo del medicamento
  - c. Forma farmacéutica del medicamento
  - d. Dosis exacta
  - e. Vía de administración
  - f. Intervalo o frecuencia de administración
  - g. Duración de la terapia si aplica (por ejemplo antibióticos)
  - h. Si es dosis única (DU)
  - i. Que la letra y/o impresión sea legible y clara
  - j. Evitar el uso de abreviaturas
  - k. Fecha, hora, nombre del médico, cédula profesional y firma.

Para garantizar un tratamiento farmacológico adecuado, la seguridad del paciente y minimizar los errores asociados a la prescripción (duplicidad, duración corta/excesiva de terapia, ajuste de dosis, fármaco contraindicado), se elabora un reporte de interacciones farmacológicas y riesgos con el padecimiento, se anexan las observaciones y sugerencias para que sean evaluadas por el médico tratante y se tome la decisión clínica que definirá el curso de la terapia del paciente.

### III. JUSTIFICACIÓN

---

A nivel mundial sobre todo en los países desarrollados, las investigaciones sobre las consecuencias negativas de las IF en la salud de los pacientes están ampliamente estudiadas, por lo que están buscando nuevas formas de prevenir las IF, apoyándose de herramientas electrónicas y de la constante capacitación de su personal. En nuestro país la situación es diferente a pesar de que la mayoría de los hospitales están trabajando en certificación y por ello se les piden medidas de seguridad, infortunadamente no contamos con la suficiente evidencia bibliográfica con respecto a las IF que tienen mayor gravedad en nuestra población, sobre todo las que condicionan RAM.

Se estima que en el Instituto Mexicano del Seguro Social se prescriben un promedio de 5 fármacos por paciente, aumentando la probabilidad a un 50% de tener una interacción clínicamente relevante; cuando se administran 7 fármacos por paciente la posibilidad se incrementa al 100%. El 20% de ellas podrían ser manifestaciones de reacciones adversas a medicamentos severas. Por lo que se considera que a mayor número de fármacos administrados, mayor es la probabilidad de que se presenten IF indeseables. Los pacientes con múltiples patologías deben ser vigilados muy de cerca, ya que constituyen una población vulnerable para presentar problemas relacionados con los medicamentos (Ibañez A., *et al*, 2008) y (Informe al ejecutivo federal y al congreso de la unión sobre la situación financiera y los riesgos del seguro social, 2015).

El HGR No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de Tijuana, está trabajando por la seguridad del paciente poniendo barreras de seguridad en la terapia medicamentosa de los pacientes, por ello tiene un programa de Farmacovigilancia intensiva en el Servicio de Medicina Interna (Salas R.S., *et al*, 2012) y la Farmacovigilancia por notificación voluntaria en los demás servicios hospitalarios y ambulatorios, obteniendo resultados sobre los fármacos y los factores que condicionan la aparición de RAM. Así mismo evalúan las

interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados y realizan idoneidad de la prescripción. Por el trabajo realizado a la fecha se ha detectado que aún falta identificar, evaluar y prevenir las interacciones farmacológicas que pueden provocar RAM y que vulneran la evolución del tratamiento de nuestros pacientes. Es importante considerar que aproximadamente el 12% de los pacientes que ingresan a hospitalización tienen problemas cardiacos que conllevan un gran riesgo de mortalidad. El evaluar las IF que provocan RAM permitirá conocer de manera más cercana la prevalencia de este problema de salud, además de alertar a la comunidad médica sobre el uso correcto de los medicamentos.

Las ECV cada vez tienen una mayor relevancia por ser la causa número uno de muerte a nivel mundial, generando un grave problema de Salud Pública, ésta tendencia también se observa en México. En Baja California la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares es del 18.70% y en la ciudad de Tijuana es del 16.7% (Plan de desarrollo Baja California, 2014) y (Wong L., *et al*, 2010).

La administración de múltiples fármacos para el tratamiento de las ECV, advierte la necesidad de optimizar la prevención de estas afectaciones y así lograr disminuir la polifarmacia, que en ocasiones acrecienta el padecimiento por la aparición de las IF potenciales y RAM, que a su vez aumentan los días y costos de hospitalización. De acuerdo a la literatura las interacciones son una quinta parte de todas las RAM (Rosas-Peralta M., *et al*, 2007) y (Enfermedades cardíacas, primera causa de muerte en México, 2015). Las RAM graves se presentan generalmente en el 14-25% de los casos y son originadas por las IF, siendo causa de hospitalización en el 1.6% del total de los ingresos. La información sobre los riesgos de salud en pacientes de Cardiología asociados a RAM e IF en México es escasa, la mayoría de las investigaciones se centran en la frecuencia de las RAM y/o IF, pero son pocos los estudios que determinan si las RAM son condicionadas por las IF. Conociendo cuáles IF pueden provocar una RAM, se puede hacer un buen uso de los medicamentos sobretodo de los pacientes con ECV, otorgando una mejor calidad de vida.

En un estudio de farmacovigilancia intensiva realizado en un hospital de Tijuana, se detectaron y evaluaron las RAM de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna, además se determinaron los factores de riesgo asociados a la aparición de las RAM, entre ellos la polifarmacia, edad, comorbilidades y los días de estancia hospitalaria, por la complejidad del estudio no se determinó si las interacciones eran factor de aparición de algunas RAM, lo cual es de suma importancia para la lograr una farmacoterapia segura (Salas R.S., *et al*, 2012). Se hace indispensable el contar con un mayor número de investigaciones sobre el de las IF, que es una problemática de salud pública. Además permitirá al equipo de salud institucional detectar, apoyar y mejorar la farmacoterapia de nuestros pacientes.

## **IV. OBJETIVOS**

---

### **Objetivo general**

Detectar y evaluar las interacciones farmacológicas que condicionan la aparición de reacciones adversas a medicamentos, en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología, del HGR. No.1 de Tijuana, B.C.

### **Objetivos específicos**

- Detectar la correlación de las IF potenciales que condicionan la aparición de reacciones adversas a medicamentos.
- Evaluar la gravedad de las IF potenciales para apoyar la terapia medicamentosa.
- Identificar las posibles reacciones adversas para evaluar la causalidad.
- Detectar los fármacos con mayor riesgo de interacción farmacológica grave.
- Detectar cuál es el Sistema-Órgano más afectado por la aparición de RAM y de IF-RAM.

## **V. HIPÓTESIS**

---

La proporción de reacciones adversas asociadas a interacciones farmacológicas en una población es mayor o igual al 40.37%.

## VI. METAS

---

- Meta 1. Actualizar material bibliográfico
- Meta 2. Generar tabla de datos que incluya interacciones farmacológicas
- Meta 3. Seleccionar pacientes.
- Meta 4. Evaluar las RAM para determinar su causalidad y cuáles son condicionadas por una IF.
- Meta 5. Realizar análisis estadístico
- Meta 6. Evaluar resultados

## **VII. METODOLOGÍA**

---

### **Diseño del estudio.**

Se realizó un estudio descriptivo observacional y transversal, con el método de farmacovigilancia intensiva, en un periodo de 7 meses (agosto 2016- enero 2017).

### **Información de IF-RAM**

Se realizó el análisis de las historias clínicas y perfiles farmacoterapéuticos de los pacientes ingresados en el Servicio de Cardiología, se hizo una revisión de la idoneidad de la prescripción y de las interacciones potenciales que condicionaron la aparición de RAM.

### **Población de estudio.**

Pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Hospital Regional No.1 de la ciudad de Tijuana B.C.

### **Criterios de inclusión.**

Se incluyeron los pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología que tuvieran dos o más fármacos en sus prescripciones.

### **Criterios de exclusión.**

Se excluyeron pacientes que no fueran del Servicio de Cardiología, pacientes que se les administrara un sólo medicamento y pacientes ambulatorios.

### **Comité de Ética**

El estudio fue aprobado por el Comité local de Investigación y Ética en investigación en Salud 201, con número de registro ante COFEPRIS 13CI02002193 del instituto mexicano del seguro social (número de registro R-2016-201-86).

### **Materiales y equipo.**

Se utilizó una computadora de escritorio con acceso a internet e intranet.

### **Variables.**

Se consideraron como variables independientes al género, edad, número de medicamentos administrados, diagnósticos de ingreso; como variables dependientes, la interacción farmacológica y la reacción adversa.

### **Recolección de datos**

Se revisó el censo de pacientes para saber qué pacientes estaban ingresados en el Servicio de Cardiología; a los pacientes de nuevo ingreso se les realizó el perfil farmacoterapéutico y se revisó la idoneidad de la prescripción, posterior a este paso se dio seguimiento a los perfiles e idoneidad de los pacientes hospitalizados.

Se realizó el análisis de perfiles farmacoterapéuticos (nombre, edad, sexo, número de afiliación, fecha de hospitalización, diagnósticos, número de cama, motivo de ingreso, antecedentes quirúrgicos, patológicos, médico tratante, servicio, fecha de ingreso y egreso; se revisó la hoja de enfermería para conocer cuáles medicamentos fueron aplicados y en qué turno, balance de líquidos, temperatura, dolor, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, signos clínicos, sospecha de RAM por parte de enfermería), se revisó la idoneidad de la prescripción (interacciones farmacológicas moderadas y graves, información de medicamentos, duplicidad terapéutica, ajuste de dosis, duración de la terapia en el caso de antibióticos, se revisaron parámetros de laboratorio y electrocardiograma). Se entrevistó a los pacientes con sospecha de RAM y se valoró si ésta podía ser debida a una IF.

Se hizo el reporte de RAM con el formato amarillo (Anexo 4), diseñado para uso interno del hospital, donde se registró el nombre del paciente, número de afiliación, edad, peso, género, fecha de nacimiento, medicamento (s) causa de RAM, dosis, vía de administración, medicación concomitante, fecha del evento, motivo de la prescripción, descripción y consecuencias de la RAM y si estaba condicionada por una IF.

La causalidad de las RAM que fueron ocasionadas por un medicamento se evaluó por medio del algoritmo de Naranjo (se clasificó como; definitiva, probable, posible,

dudosa), mientras que la causalidad de las RAM ocasionadas por interacción farmacológica se evaluaron por medio del algoritmo de Horn (se clasificó como; altamente probable, probable, posible, dudosa)

Se evaluaron los resultados a través de la determinación de la prevalencia de la aparición de reacciones adversas asociadas a interacciones farmacológicas. La interpretación de los resultados se realizó a través del análisis estadístico-descriptivo con el Software SPSS.

### **Descripción de la población de estudio**

El estudio se realizó en pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología. Los pacientes admitidos en este servicio fueron adultos mayores de 18 años, se registró la edad, género, número de afiliación, tipo de hospitalización (ingreso o re-ingreso).

Se calcularon los días de estancia hospitalaria y los medicamentos por prescripción de los pacientes del Servicio de Cardiología.

Los diagnósticos de los pacientes se agruparon de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades CIE-10 de la OMS.

Se determinó cuáles fueron las interacciones graves y moderadas con mayor frecuencia y cuáles condicionaron la aparición de RAM,

Se evaluó cuáles eran las IF involucradas en la aparición de RAM.

### **Identificación de la sospecha de IF-RAM**

La identificación se llevó a cabo de acuerdo a la definición de la OMS, el equipo de farmacia hospitalaria del Hospital General Regional No.1 le dio seguimiento a la sospecha de RAM, para establecer su naturaleza (si era producida por una IF o no), se documentó con evidencia clínica y científica y, en los casos necesarios, se contó con la opinión del médico Cardiólogo.

### **Causalidad RAM e IF-RAM**

Se evaluó la causalidad de las sospechas de RAM por medio del algoritmo de Naranjo y el de la OMS, en el caso de las RAM que fueron provocadas por una interacción farmacológica potencial se evaluó la causalidad con la escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn *et al.*, (2007), se determinó cuál fue el medicamento más involucrado en la aparición de RAM, en el caso de IF se determinó cuál era el fármaco objeto y el fármaco precipitante.

### **Clasificación de grupos farmacológicos y fármacos involucrados en IF y RAM.**

Se evaluaron los pacientes con sospechas de RAM e IF-RAM, el grupo terapéutico del medicamento que provocó la sospecha, el Sistema-Órgano afectado y el origen donde apareció la sospecha.

### **Sistema-Órgano afectado**

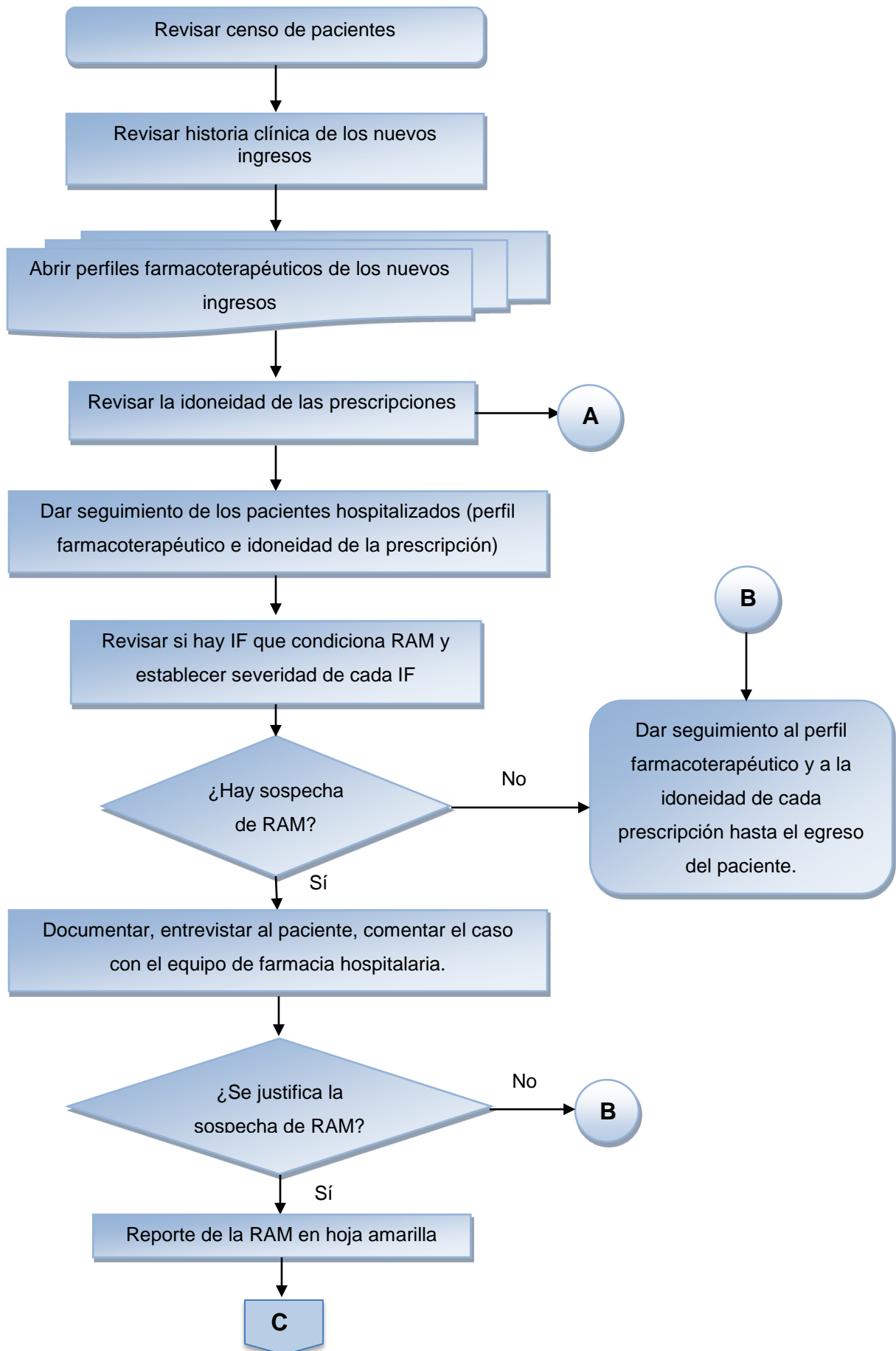
Se utilizó la terminología de la OMS y se clasificó de acuerdo al sistema ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Classification, World Health Organization, 1996; The Uppsala Monitoring Center, 2000).

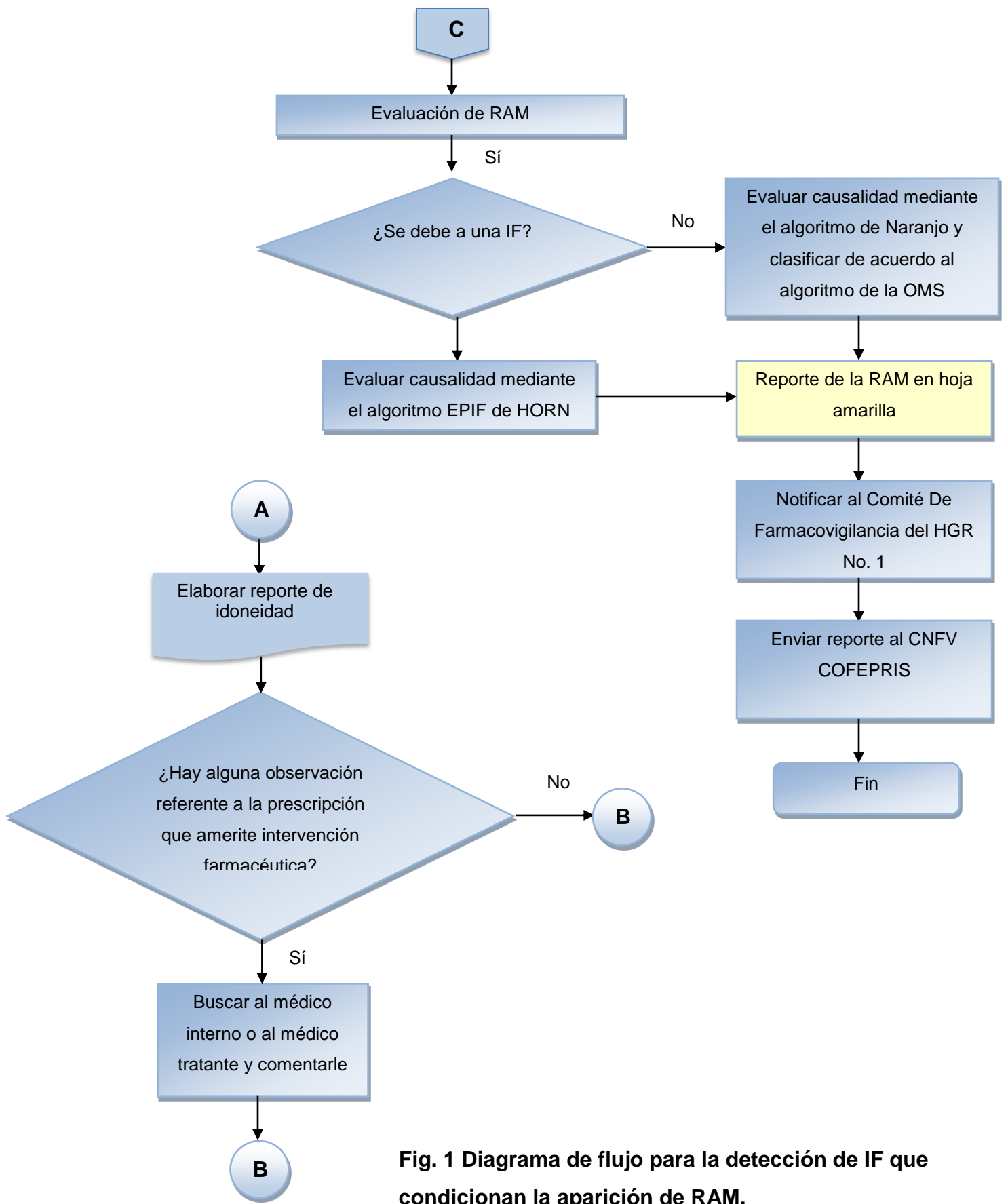
### **Factores de riesgo**

Se consideraron como posibles factores de riesgo, la edad, pluripatologías, sexo, días de hospitalización, polifarmacia.

### **Información enviada al CNFV**

Una vez confirmada la sospecha de RAM o IF-RAM, se llenó el formato de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y se envió al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).





**Fig. 1 Diagrama de flujo para la detección de IF que condicionan la aparición de RAM.**

## VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

---

### **Características del hospital**

El estudio se realizó en el Hospital General Regional No. 1, que cuenta con 46 especialidades y subespecialidades, 1674 plazas, de las cuales, la plaza de farmacéutico intrahospitalario no existe, es un hospital acreditado y certificado por el consejo de salubridad general desde el año 2015, según su infraestructura se clasifica como un hospital de 2do y 3er nivel, cuenta con Servicios de Laboratorio, Farmacia, Rayos X y una Unidad Cardiovascular donde se cuenta con una sala de hemodinamia. En el tercer piso, se encuentra el Servicio de Medicina Interna, dentro de éste se encuentra la subespecialidad de Cardiología. El servicio cuenta con dos cardiólogos especialistas y un cardio-cirujano. Dentro del tercer piso se encuentra la oficina del Servicio de Farmacovigilancia. En donde se realiza el procedimiento de idoneidad de la prescripción a las 87 camas del Servicio de Medicina Interna.

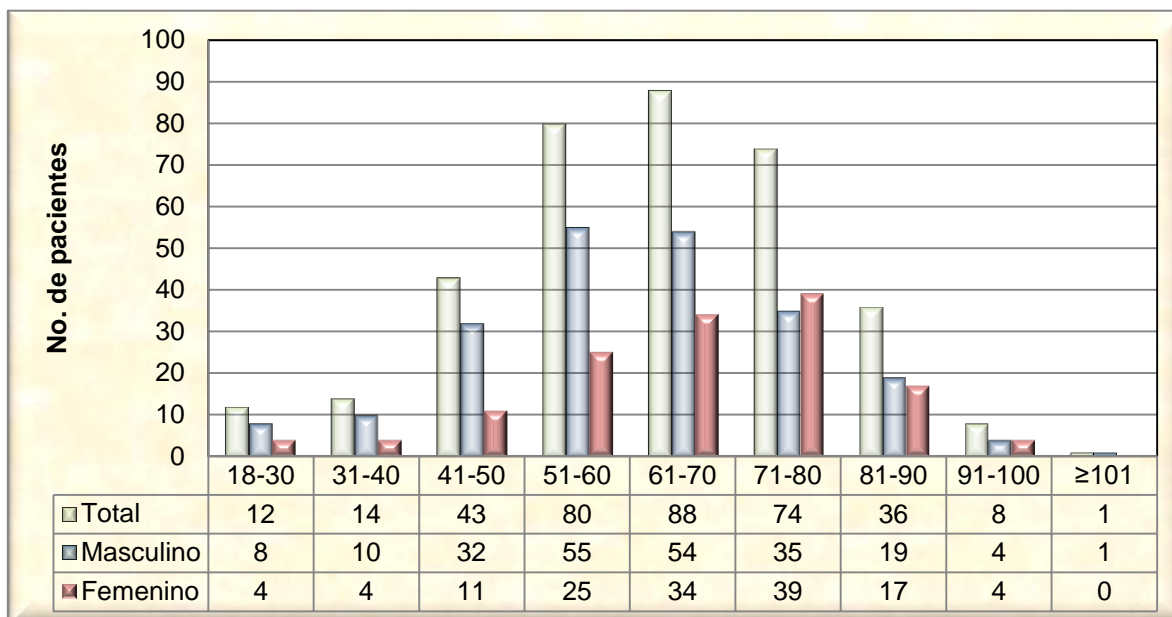
### **Idoneidad y Farmacovigilancia**

Ambos procedimientos están implementados como protocolos que apoyan la terapia medicamentosa y como barreras de seguridad del paciente, orientados a disminuir y prevenir errores de medicación, así como la elaboración de reportes de sospecha de RAM al CNFV.

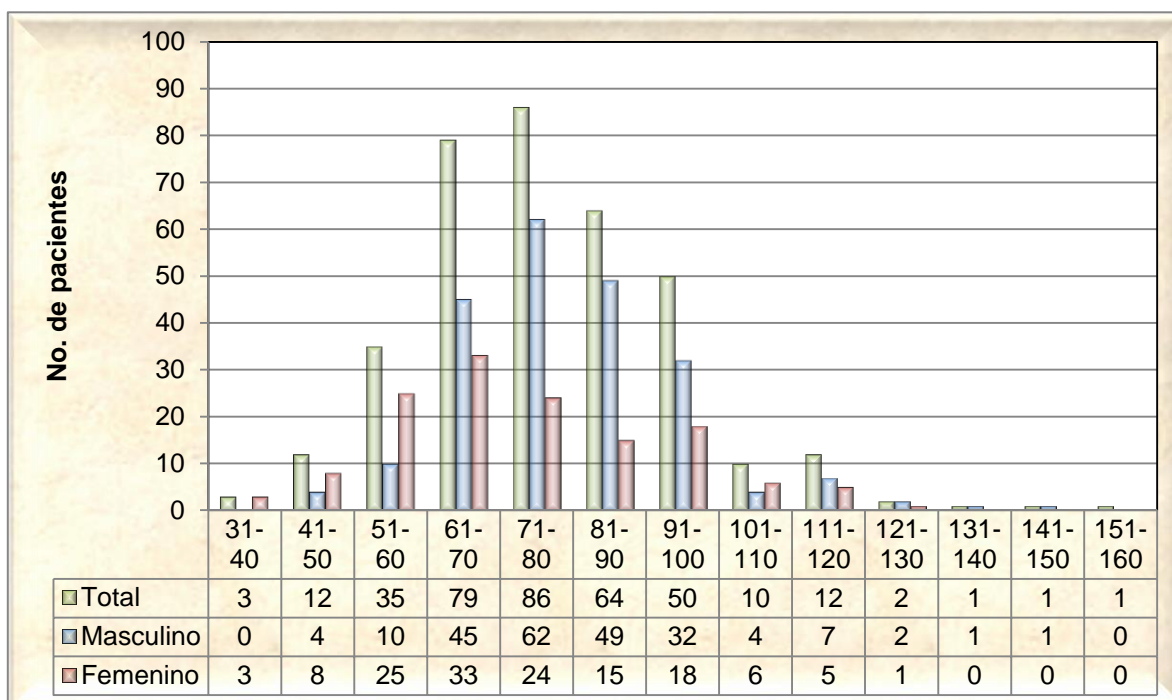
### **Población del estudio**

Durante el periodo de estudio se analizaron las historias clínicas de 356 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales 20 (5.62%) fueron reingresos. La edad promedio de los pacientes fue de  $63.15 \pm 14.55$  años (Fig. 2). El peso promedio  $78.35 \pm 18.25$  Kg (Fig. 3), el número de diagnósticos promedio es de  $2.28 \pm 1.28$ , el número de días de hospitalización promedio fue de  $8.04 \pm 8.5$  días, el número de medicamentos prescritos por paciente fue de  $11 \pm 4.98$ , el número de interacciones graves por paciente fue de  $2.03 \pm 1.27$  y de interacciones moderadas  $7.60 \pm 5.88$ . El 61.24% (218) de los pacientes fue del sexo masculino y el 38.76% (138) del sexo femenino. La IF potencial grave de mayor frecuencia es

enoxaparina con ácido acetilsalicílico (n=151, 42.42%), el Sistema-Órgano más afectado por interacciones es el hematológico por ocasionar trastornos de la coagulación.



**Fig. 2 Distribución de edad de acuerdo a su frecuencia**



**Fig. 3 Distribución de peso de pacientes**

### Diagnósticos de los pacientes del Servicio de Medicina Interna

Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología (Tabla No. 3) fueron: insuficiencia cardíaca congestiva en 93 (26.12%) de los 356 pacientes que integraron el estudio, hipertensión arterial sistémica en 81 (22.75%), infarto agudo al miocardio en 76 (21.35%), cardiopatía isquémica en 75 (21.07%), diabetes mellitus tipo 2 en 53 (14.89%), angina inestable en 50 (14.04%), infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en 34 (9.55%), bradicardia en 26 (7.3%), síndrome coronario agudo en 20 (5.62%) y fibrilación auricular 17 (4.75%).

**Tabla No. 3 Diagnósticos de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología.**

Diagnóstico	No. de pacientes	%
Insuficiencia cardíaca congestiva	93	26.12
Hipertensión arterial sistémica	81	22.75
Infarto agudo al miocardio	76	21.35
Cardiopatía isquémica	75	21.07
Diabetes mellitus tipo 2	53	14.89
Angina inestable	50	14.04
Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST	34	9.55
Bradicardia	26	7.30
Síndrome coronario agudo	20	5.62
Fibrilación auricular	17	4.78
Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST	15	4.21
Miocardiopatía dilatada	14	3.93
Edema agudo de pulmón	13	3.65
Insuficiencia renal crónica	12	3.37
Bloqueo AV completo	11	3.09
PO cateterismo cardíaco	11	3.09
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11	3.09
Colocación de marcapasos	9	2.53
Choque cardiogénico	9	2.53
Bloqueo AV 3er grado	7	1.97
Derrame pleural	7	1.97
Angina de pecho	7	1.97
Insuficiencia renal aguda	7	1.97
Crisis hipertensiva	7	1.97
PO angioplastia	7	1.97
Colocación de stent	7	1.97

Enfermedad coronaria trivascular	6	1.69
Enfermedad renal crónica	6	1.69
Hipotiroidismo	6	1.69
Síncope	5	1.40
Angina post infarto	5	1.40
Pneumonía	5	1.40
Endocarditis	5	1.40
Reemplazo de generador de marcapasos	5	1.40
Estenosis valvular aórtica	4	1.12
Bloqueo AV 2do grado Mobitz II	4	1.12
Enfermedad coronaria de múltiples vasos	4	1.12
Neumonía adquirida en la comunidad	4	1.12
Anemia	4	1.12
Lesión renal aguda	4	1.12
Bloqueo de rama izquierda y del has de his (BRIHH)	4	1.12
Bradiarritmia	4	1.12
Disfunción de marcapasos	3	0.84
Insuficiencia tricuspídea	3	0.84
Anasarca	3	0.84
Síndrome de seno enfermo	3	0.84
Evento vascular cerebral	3	0.84
Hiperkalemia	3	0.84
Bloqueo de rama derecha y del has de His	3	0.84
Dislipidemia	3	0.84
Depresión	3	0.84
Secuelas EVC	2	0.56
Retención hídrica	2	0.56
Trastorno de ansiedad	2	0.56
Bloqueo AV 1er grado con bloqueo de rama derecha y del has de his BRDHH	2	0.56
Disnea en estudio	2	0.56
Taquicardia supraventricular	2	0.56
Bradicardia por betabloqueadores	2	0.56
Taquicardia ventricular	2	0.56
Cardiopatía hipertensiva	2	0.56
Flutter auricular	2	0.56
Delirium	2	0.56
Hipertensión pulmonar	2	0.56
Síndrome cardiorenal tipo 2	2	0.56
Tumoración cardíaca	2	0.56
Cirrosis	2	0.56
Angor	2	0.56
IC derecha descompensada	1	0.28
Insuficiencia venosa	1	0.28
Gastroenteritis por infección (GEPI)	1	0.28

Insuficiencia valvular aórtica	1	0.28
Insuficiencia arterial	1	0.28
Desequilibrio hidroelectrolítico	1	0.28
Alcalosis respiratoria	1	0.28
Cor pulmonale	1	0.28
Sobreoagulación	1	0.28
NYHA III etiología mixta (isquemia valvular tóxica )	1	0.28
IC secundario a miocardiopatía dilatada etiología mixta estadio C NYHA 2	1	0.28
Valvulopatía mitral aórtica	1	0.28
Doble lesión mitral	1	0.28
Pericarditis	1	0.28
Bloqueo de rama derecha	1	0.28
Infarto músculo isquémico	1	0.28
Taquicardia - Bradiarritmia	1	0.28
Probable isquemia miocárdica silente	1	0.28
IA cara diafragmática y anteroseptal	1	0.28
Infarto cerebral	1	0.28
Síndrome confusional agudo	1	0.28
Etiología isquémica por factores de riesgo	1	0.28
Nefropatía crónica estable	1	0.28
Falla renal crónica	1	0.28
Dificultad respiratoria	1	0.28
Vitiligo	1	0.28
Parkinson	1	0.28
Síndrome urémico	1	0.28
Bradicardia secundaria marcapasos disfuncional	1	0.28
Valvulopatía pulmonar y aórtica	1	0.28
Valvulopatía aórtica doble lesión	1	0.28
ICP a la circunfleja	1	0.28
TCl bifurcado	1	0.28
Parálisis de Bell	1	0.28
Insuficiencia respiratoria	1	0.28
Osteoporosis	1	0.28
Asma	1	0.28
Arritmia	1	0.28
Bronconeumonía	1	0.28
Psoriasis	1	0.28
Taquicardia - Bradicardia Sinusal	1	0.28
Disfunción de prótesis de válvula aórtica	1	0.28
Bronquitis aguda	1	0.28
Post paro cardíaco	1	0.28
Infección y exteriorización de marcapasos	1	0.28
Glomerulonefritis	1	0.28
Hepatitis C	1	0.28

Probable mixoma	1	0.28
Angina post Ecocardiograma – Dobutamina	1	0.28
Diarrea crónica	1	0.28
Apnea obstructiva del sueño	1	0.28
Dolor torácico	1	0.28
Insuficiencia mitral	1	0.28
Dolor abdominal	1	0.28
Insuficiencia aórtica severa	1	0.28
Osteocondritis	1	0.28
Sangrado de tubo digestivo alto	1	0.28

### Descripción de las interacciones farmacológicas moderadas y graves en el Servicio de Cardiología.

Se detectaron 3163 interacciones farmacológicas, 2740 interacciones moderadas (Tabla No.4) y 423 graves (Tabla No.5), los fármacos con mayor interacción en el Servicio de Cardiología durante este estudio fueron: enoxaparina-ácido acetilsalicílico (42.42%) en 151 pacientes, enoxaparina-clopidogrel (29.49%) en 105 pacientes, clopidogrel-omeprazol (16.01%) en 57 pacientes, losartán-espironolactona (8.99%) en 32 pacientes, clonazepam-buprenorfina (5.06%) en 18 pacientes, amiodarona-furosemida (2.25%) en 8 pacientes, ketorolaco-ácido acetilsalicílico (1.4%) en 5 pacientes y amiodarona-hidroclorotiazida (0.84%) en 3 pacientes.

**Tabla No. 4 Interacciones farmacológicas potenciales graves con mayor incidencia**

Interacción farmacológica	No. de veces prescrito	Porcentaje (%) N=356
Enoxaparina-Ácido acetilsalicílico	151	42.42
Enoxaparina-Clopidogrel	105	29.49
Clopidogrel-Omeprazol	57	16.01
Losartán-Espironolactona	32	8.99
Clonazepam-Buprenorfina	18	5.06
Amiodarona-Furosemida	8	2.25
Ketorolaco-Ácido acetilsalicílico	5	1.40
Amiodarona-Hidroclorotiazida	3	0.84
Sales de potasio-Espironolactona	3	0.84
Buprenorfina-Tramadol	2	0.56
Loperamida-Ranitidina	2	0.56

Amiodarona-Clortalidona	2	0.56
Levofloxacino-Acenocumarol	2	0.56
Captopril-Losartán	2	0.56
Enalapril-Sales de potasio	2	0.56
Ondansetrón-Sertralina	2	0.56
Ciprofloxacino-Tramadol	1	0.28
Metoprolol-Verapamilo	1	0.28
Metoclopramida-Tramadol	1	0.28
Nadroparina-Ketorolaco	1	0.28
Captopril-Sales de potasio	1	0.28
Warfarina-Amiodarona	1	0.28
Amiodarona-Claritromicina	1	0.28
Claritromicina-Budesonida	1	0.28
Abciximab-Clopidogrel	1	0.28
Diclofenaco-Enoxaparina	1	0.28
Amiodarona-Digoxina	1	0.28
Rivaroxaban-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Amikacina-Sulfato de magnesio	1	0.28
Amikacina-Furosemida	1	0.28
Clonazepam-Olanzapina	1	0.28
Acenocumarol-Ciprofloxacino	1	0.28
Metrotexato-Omeprazol	1	0.28
Claritromicina-Atorvastatina	1	0.28
Dorzolamida-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Fluconazol-Atorvastatina	1	0.28
Fluconazol-Midazolam	1	0.28
Fluconazol-Amiodarona	1	0.28
Fluconazol-Clopidogrel	1	0.28
Buprenorfina-Dexmetomedina	1	0.28
Dopamina-Linezolid	1	0.28
Amiodarona-Hidrocortisona	1	0.28
Enoxaparina-Acenocumarol	1	0.28

De las interacciones farmacológicas moderadas se tuvieron: clopidogrel-ácido acetilsalicílico prescrita a 151 pacientes (42.42%), atorvastatina-clopidogrel en 93 pacientes (23.12%), furosemida-metoprolol en 92 pacientes (25.84%), losartán-enoxaparina en 82 (23.03%) y furosemida-omeprazol en 80 pacientes (22.47%) (Tabla No. 5) (Figura 5).

**Tabla No. 5 Interacciones farmacológicas potenciales moderadas con mayor incidencia**

Interacción farmacológica	No. de veces prescrito	Porcentaje (%) N=356
Clopidogrel-Ácido acetilsalicílico	151	42.42
Atorvastatina-Clopidogrel	93	26.12
Furosemida-Metoprolol	92	25.84
Losartán-Enoxaparina	82	23.03
Furosemida-Omeprazol	80	22.47
Losartán-Ácido acetilsalicílico	80	22.47
Enalapril-Ácido acetilsalicílico	71	19.94
Metoprolol-Espironolactona	64	17.98
Clonazepam-Metoprolol	58	16.29
Espironolactona-Enoxaparina	56	15.73
Omeprazol-Atorvastatina	54	15.17
Clonazepam-Isosorbida	50	14.04
Enoxaparina-Enalapril	48	13.48
Enalapril-Furosemida	40	11.24
Buprenorfina-Metoprolol	39	10.96
Buprenorfina-Isosorbida	38	10.67
Enalapril-Isosorbida	34	9.55
Clonazepam-Omeprazol	33	9.27
Enalapril-Espironolactona	33	9.27
Losartán-Espironolactona	32	8.99
Furosemida-Senósidos	31	8.71
Furosemida-Clonazepam	27	7.58
Metoprolol-Amlodipino	26	7.30
Enoxaparina-Captopril	25	7.02
Enalapril-Clonazepam	25	7.02
Enoxaparina-Captopril	25	7.02
Losartán-Clonazepam	24	6.74
Captopril-Ácido acetilsalicílico	24	6.74
Losartán-Clonazepam	24	6.74
Amlodipino-Ácido acetilsalicílico	23	6.46
Insulina-Ácido acetilsalicílico	22	6.18
Insulina-Furosemida	22	6.18
Buprenorfina-Senósidos	21	5.90
Furosemida-Hidroclorotiazida	20	5.62
Clonazepam-Espironolactona	19	5.34
Buprenorfina-Losartán	18	5.06
Metoprolol-Hidroclorotiazida	18	5.06
Buprenorfina-Furosemida	17	4.78

Metoprolol-Clortalidona	17	4.78
Insulina-Metoprolol	17	4.78
Metformina-Ranitidina	16	4.49
Furosemida-Metformina	16	4.49
Buprenorfina-Espironolactona	16	4.49
Digoxina-Furosemida	15	4.21
Insulina-Losartán	15	4.21
Ceftriaxona-Furosemida	14	3.93
Amiodarona-Metoprolol	14	3.93
Captopril-Isosorbida	13	3.65
Furosemida-Clortalidona	13	3.65
Salbutamol-Furosemida	12	3.37
Omeprazol-Clortalidona	12	3.37
Salbutamol-Furosemida	12	3.37
Clonazepam-Captopril	12	3.37
Clonazepam-Trinitrato de glicerilo	11	3.09
Omeprazol-Hidroclorotiazida	11	3.09
Ciprofloxacino-Ácido acetilsalicílico	11	3.09
Ácido acetilsalicílico-Amlodipino	10	2.81
Atorvastatina-Ciprofloxacino	10	2.81
Budesonida-Metoprolol	10	2.81
Digoxina-Omeprazol	10	2.81
Amiodarona-Atorvastatina	10	2.81
Atorvastatina-Ciprofloxacino	10	2.81
Budesonida- Metoprolol	10	2.81
Metformina-Enalapril	9	2.53
Buprenorfina-Enalapril	9	2.53
Digoxina-Ácido acetilsalicílico	9	2.53
Amiodarona-Pravastatina	9	2.53
Ketorolaco-Losartán	9	2.53
Ketorolaco-Enoxaparina	9	2.53
Buprenorfina-Trinitrato de glicerilo	8	2.25
Ciprofloxacino-Amlodipino	8	2.25
Amiodarona-Clopidogrel	8	2.25
Budesonida-Espironolactona	8	2.25
Hidroclorotiazida-Senósidos	7	1.97
Enalapril-Clortalidona	7	1.97
Furosemida-Ketorolaco	7	1.97
Ciprofloxacino-Senósidos AB	7	1.97
Nifedipino-Ácido acetilsalicílico	7	1.97
Captopril-Furosemida	7	1.97
Ciprofloxacino-Ketorolaco	7	1.97
Enalapril-Trinitrato de glicerilo	6	1.69
Budesonida-Losartán	6	1.69
Salbutamol-Metoprolol	6	1.69

Ondansetrón-Senósidos	6	1.69
Sertralina-Clonazepam	5	1.40
Enalapril-Hidroclorotiazida	5	1.40
Metoprolol-Ketorolaco	5	1.40
Ketorolaco-Espironolactona	5	1.40
Metoprolol-Butilhioscina	5	1.40
Insulina-Ciprofloxacino	5	1.40
Buprenorfina-Captopril	5	1.40
Sertralina-Furosemida	5	1.40
Buprenorfina-Amlodipino	5	1.40
Clonazepam-Clortalidona	5	1.40
Ondansetrón-Senósidos AB	5	1.40
Acenocumarol-Omeprazol	5	1.40
Metformina-Clortalidona	5	1.40
Captopril-Espironolactona	5	1.40
Sertralina-Enoxaparina	4	1.12
Metoprolol-Prazosina	4	1.12
Metoprolol-Sertralina	4	1.12
Digoxina-Enalapril	4	1.12
Amlodipino-Budesonida	4	1.12
Amiodarona-Buprenorfina	4	1.12
Amiodarona-Senósidos AB	4	1.12
Enalapril-Losartán	4	1.12
Metformina-Insulina	4	1.12
Midazolam-Omeprazol	4	1.12
Buprenorfina-Ondansetrón	4	1.12
Furosemida-Hidróxido de aluminio y magnesio	3	0.84
Sertralina-Senósidos AB	3	0.84
Metoprolol-Propafenona	3	0.84
Furosemida-Cefotaxima	3	0.84
Carvedilol-Espironolactona	3	0.84
Ciprofloxacino-Metformina	3	0.84
Sertralina-Clopidogrel	3	0.84
Sertralina-Ácido acetilsalicílico	3	0.84
Insulina-Clortalidona	3	0.84
Amlodipino-Gluconato de calcio	3	0.84
Clopidogrel-Claritromicina	3	0.84
Metilprednisolona-Furosemida	3	0.84
Verapamilo-Ácido acetilsalicílico	3	0.84
Budesonida-Ketorolaco	3	0.84
Alprazolam-Isosorbida	3	0.84
Furosemida-Metilprednisolona	3	0.84
Haloperidol-Ondansetrón	3	0.84
Acenocumarol-Ranitidina	3	0.84
Buprenorfina-Midazolam	3	0.84

Midazolam-Atorvastatina	3	0.84
Digoxina-Dobutamina	3	0.84
Metoprolol-Hidroclorotiazida	3	0.84
Metoprolol-Gluconato de calcio	3	0.84
Insulina-Salbutamol	3	0.84
Metilprednisolona-Amlodipino	3	0.84
Propafenona-Sertralina	3	0.84
Senósidos AB-Salbutamol	3	0.84
Levofloxacino-Ácido acetilsalicílico	3	0.84
Alprazolam-Isosorbida	3	0.84
Digoxina-Metoprolol	3	0.84
Clortalidona-Senósidos AB	3	0.84
Senósidos AB-Amiodarona	3	0.84
Ciprofloxacino-Metformina	3	0.84
Nadroparina-Espironolactona	3	0.84
Losartán-Diclofenaco	2	0.56
Propranolol-Espironolactona	2	0.56
Hidroclorotiazida-Salbutamol	2	0.56
Claritromicina-Senósidos AB	2	0.56
Carvedilol-Furosemida	2	0.56
Loperamida-Ondansetrón	2	0.56
Aluminio y magnesio-Ácido acetilsalicílico	2	0.56
Digoxina-Atorvastatina	2	0.56
Ciprofloxacino-Budesonida	2	0.56
Amikacina-Ácido acetilsalicílico	2	0.56
Trinitrato de glicerilo-Amlodipino	2	0.56
Ciprofloxacino-Salmeterol	2	0.56
Aluminio y magnesio-Ácido acetilsalicílico	2	0.56
Budesonida-Enalapril	2	0.56
Diclofenaco-Metoprolol	2	0.56
Atorvastatina-Metronidazol	2	0.56
Alprazolam-Omeprazol	2	0.56
Ciprofloxacino-Buprenorfina	2	0.56
Buprenorfina-Hidroclorotiazida	2	0.56
Clonazepam-Sertralina	2	0.56
Insulina-Levotiroxina	2	0.56
Losartán-Nadroparina	2	0.56
Alprazolam-Captopril	2	0.56
Haloperidol-Isosorbida	2	0.56
Haloperidol-Metoprolol	2	0.56
Dopamina-Bisoprolol	2	0.56
Acenocumarol-Enoxaparina	2	0.56
Acenocumarol-Ácido acetilsalicílico	2	0.56
Verapamilo-Metoprolol	2	0.56
Metilprednisolona-Losartán	2	0.56

Furosemida-Ceftazidima	2	0.56
Metoprolol-Salmeterol	2	0.56
Claritromicina-Digoxina	2	0.56
Digoxina-Hidroclorotiazida	2	0.56
Hidroxicina-Metoprolol	2	0.56
Ketorolaco-Amlodipino	2	0.56
Enalapril-Insulina	2	0.56
Telmisartán-Ácido acetilsalicílico	2	0.56
Buprenorfina-Telmisartán	2	0.56
Metilprednisolona-Ácido acetilsalicílico	2	0.56
Propafenona-Metoprolol	2	0.56
Ciprofloxacino-Salbutamol	2	0.56
Ciprofloxacino-Sertralina	2	0.56
Espironolactona-Loperamida	2	0.56
Senósidos AB-Furosemida	2	0.56
Haloperidol-Sertralina	2	0.56
Haloperidol-Isosorbida	2	0.56
Clopidogrel-Amiodarona	2	0.56
Clonazepam-Risperidona	2	0.56
Clonazepam-Tramadol	2	0.56
Clopidogrel-Ketorolaco	2	0.56
Alprazolam-Metoprolol	2	0.56
Dopamina-Insulina	2	0.56
Digoxina-Nifedipino	2	0.56
Salmeterol-Salbutamol	2	0.56
Metformina-Salmeterol	2	0.56
Insulina-Metformina	2	0.56
Clortalidona-Gluconato de calcio	2	0.56
Butilioscina-Loperamida	2	0.56
Hidroclorotiazida-Ketorolaco	2	0.56
Moxifloxacino-Ácido acetilsalicílico	2	0.56
Amiodarona-Ondansetrón	2	0.56
Buprenorfina-Amiodarona	2	0.56
Amiodarona-Ciprofloxacino	2	0.56
Metformina-Digoxina	2	0.56
Amiodarona-Rivaroxaban	2	0.56
Propranolol-Furosemida	2	0.56
Digoxina-Atorvastatina	2	0.56
Nifedipino-Atorvastatina	2	0.56
Warfarina-Ranitidina	2	0.56
Warfarina-Enoxaparina	2	0.56
Warfarina-Omeprazol	2	0.56
Senósidos AB-Levofloxacino	2	0.56
Clortalidona-Prazosina	2	0.56
Omeprazol-Sulfato ferroso	1	0.28

Hidroclorotiazida-Metformina	1	0.28
Salbutamol-Metformina	1	0.28
Clonazepam-Hidroclorotiazida	1	0.28
Digoxina-Dopamina	1	0.28
Buprenorfina-Butilhioscina	1	0.28
Buprenorfina-Propafenona	1	0.28
Carvedilol-Clortalidona	1	0.28
Loperamida-Butilhioscina	1	0.28
Aluminio y magnesio-Clortalidona	1	0.28
Metoprolol-Lidocaína	1	0.28
Clonazepam-Digoxina	1	0.28
Dexametasona-Metoprolol	1	0.28
Dexametasona-Losartán	1	0.28
Dexametasona-Hidroclorotiazida	1	0.28
Prazosina-Hidroclorotiazida	1	0.28
Prazosina-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Furosemida-Sulfato de magnesio	1	0.28
Amikacina-Ceftriaxona	1	0.28
Metformina-Levotiroxina	1	0.28
Salbutamol-Aluminio y magnesio	1	0.28
Salbutamol-Claritromicina	1	0.28
Aluminio y magnesio-Claritromicina	1	0.28
Abciximab-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Nifedipino-Propranolol	1	0.28
Orciprenalina-Metoprolol	1	0.28
Omeprazol-Alprazolam	1	0.28
Nifedipino-Metoprolol	1	0.28
Ciprofloxacino-Aluminio y magnesio	1	0.28
Amlodipino-Nitroglicerina	1	0.28
Amlodipino-Metilprednisolona	1	0.28
Salbutamol-Hidroclorotiazida	1	0.28
Salbutamol-Dobutamina	1	0.28
Salbutamol-Metilprednisolona	1	0.28
Metilprednisolona-Hidroclorotiazida	1	0.28
Metoprolol-Digoxina	1	0.28
Verapamilo-Digoxina	1	0.28
Amiodarona-Metoprolol	1	0.28
Losartán-Amlodipino	1	0.28
Furosemida-Espironolactona	1	0.28
Salbutamol-Senósidos AB	1	0.28
Clopidogrel-Aluminio y magnesio	1	0.28
Clonazepam-Quetamina	1	0.28
Insulina-Sertralina	1	0.28
Sertralina-Quetamina	1	0.28
Levotiroxina-Quetamina	1	0.28

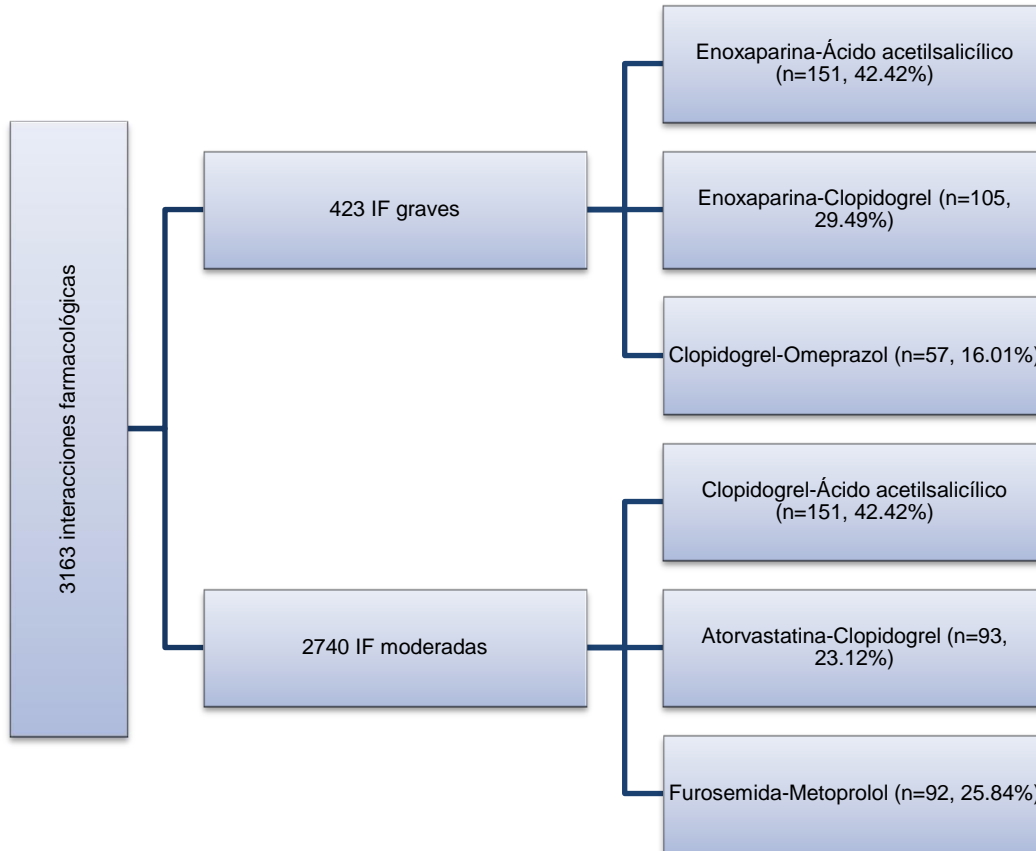
Nadroparina-Sertralina	1	0.28
Captopril-Flaxiparina	1	0.28
Flaxiparina-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Espironolactona-Metilprednisolona	1	0.28
Nitrofurantoína-Omeprazol	1	0.28
Furosemida-Bisoprolol	1	0.28
Clonazepam-Bisoprolol	1	0.28
Digoxina-Bisoprolol	1	0.28
Furosemida-Amiodarona	1	0.28
Metilprednisolona-Moxifloxacino	1	0.28
Amiodarona-Verapamilo	1	0.28
Hidrocloruro de cortisona-Losartán	1	0.28
Buprenorfina-Metoclopramida	1	0.28
Midazolam-Furosemida	1	0.28
Digoxina-Clortalidona	1	0.28
Metotrexato-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Metotrexato-Pravastatina	1	0.28
Hidroxicina-Isosorbida	1	0.28
Enalapril-Nitroglicerina	1	0.28
Furosemida-Ascarbosa	1	0.28
Metoprolol-Metilprednisolona	1	0.28
Furosemida-Hidrocloruro de cortisona	1	0.28
Enoxaparina-Telmisartán	1	0.28
Espironolactona-Omeprazol	1	0.28
Furosemida-Sucralfato	1	0.28
Pravastatina-Atorvastatina	1	0.28
Metilprednisolona-Ketorolaco	1	0.28
Amiodarona-Budesonida	1	0.28
Propafenona-Acenocumarol	1	0.28
Sertralina-Acenocumarol	1	0.28
Buprenorfina-Tamsulosina	1	0.28
Captopril-Insulina	1	0.28
Nalbufina-Trinitrato de glicerilo	1	0.28
Nalbufina-Metoprolol	1	0.28
Nalbufina-Captopril	1	0.28
Nalbufina-Clonazepam	1	0.28
Sildenafil-Espironolactona	1	0.28
Sildenafil-Furosemida	1	0.28
Ranitidina-Acenocumarol	1	0.28
Sertralina-Salbutamol	1	0.28
Levofloxacino-Fumarato ferroso	1	0.28
Levofloxacino-Sucralfato	1	0.28
Clopidogrel-Loperamda	1	0.28
Espironolactona-Cloruro de potasio	1	0.28
Levofloxacino-Ondansetrón	1	0.28

Levofloxacino-Loperamida	1	0.28
Levotiroxina-Norepinefrina	1	0.28
Levofloxacino-Buprenorfina	1	0.28
Senósidos AB- Hidroclorotiazida	1	0.28
Insulina-Hidroclorotiazida	1	0.28
Haloperidol-Senósidos AB	1	0.28
Haloperidol-Furosemida	1	0.28
Haloperidol-Clonazepam	1	0.28
Acenocumarol-Alopurinol	1	0.28
Verapamilo-Atorvastatina	1	0.28
Hidroclorotiazida-Alopurinol	1	0.28
Bisoprolol-Hidroclorotiazida	1	0.28
Bisoprolol-Espironolactona	1	0.28
Bisoprolol-Digoxina	1	0.28
Claritromicina-Salbutamol	1	0.28
Neomicina-Omeprazol	1	0.28
Clonazepam-Nebivolol	1	0.28
Espironolactona-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Espironolactona-Nebivolol	1	0.28
Enalapril-Metrotexato	1	0.28
Clonazepam-Lamotrigina	1	0.28
Sertralina-Diclofenaco	1	0.28
Sertralina-Risperidona	1	0.28
Risperidona-Lamotrigina	1	0.28
Glibenclamida-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Glibenclamida-Enalapril	1	0.28
Glibenclamida-Furosemida	1	0.28
Clonazepam-Carvedilol	1	0.28
Ciprofloxacino-Ketorolaco	1	0.28
Ciprofloxacino-Gluconato de calcio	1	0.28
Metformina-Captopril	1	0.28
Buprenorfina-Esmolol	1	0.28
Atorvastatina-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Levotiroxina-Metformina	1	0.28
Midazolam-Espironolactona	1	0.28
Buprenorfina-Fluconazol	1	0.28
Fluconazol-Omeprazol	1	0.28
Linezolid-Atorvastatina	1	0.28
Linezolid-Amiodarona	1	0.28
Linezolid-Espironolactona	1	0.28
Linezolid-Metoprolol	1	0.28
Linezolid-Buprenorfina	1	0.28
Linezolid-Insulina	1	0.28
Fluconazol-Hidrocortisona	1	0.28
Fluconazol-Buprenorfina	1	0.28

Espironolactona-Hidrocortisona	1	0.28
Espironolactona-Dexmetomedina	1	0.28
Hidrocortisona-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Metilprednisolona-Enoxaparina	1	0.28
Senósidos AB-Metilprednisolona	1	0.28
Metoprolol-Nifedipino	1	0.28
Buprenorfina-Nifedipino	1	0.28
Metformina-Salbutamol	1	0.28
Salmeterol-Metoprolol	1	0.28
Salmeterol-Furosemida	1	0.28
Carbamazepina-Furosemida	1	0.28
Carbamazepina-Espironolactona	1	0.28
Furosemida-Salmeterol	1	0.28
Ketorolaco-Nimodipino	1	0.28
Nifedipino-Ketorolaco	1	0.28
Digoxina-Ketorolaco	1	0.28
Metoprolol-Dopamina	1	0.28
Hidroxicina-Gabapentina	1	0.28
Diclofenaco-Vancomicina	1	0.28
Alprazolam-Furosemida	1	0.28
Alprazolam-Bisoprolol	1	0.28
Digoxina-Bisoprolol	1	0.28
Alprazolam-Furosemida	1	0.28
Alprazolam-Digoxina	1	0.28
Dopamina-Olanzapina	1	0.28
Dopamina-Digoxina	1	0.28
Olanzapina-Furosemida	1	0.28
Olanzapina-Captopril	1	0.28
Olanzapina-Bisoprolol	1	0.28
Olanzapina-Alprazolam	1	0.28
Furosemida-Amikacina	1	0.28
Dopamina-Salbutamol	1	0.28
Losartán-Pregabalina	1	0.28
Glimepirida-Furosemida	1	0.28
Glimepirida-Metoprolol	1	0.28
Glimepirida-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Sucralfato-Furosemida	1	0.28
Sucralfato-Insulina	1	0.28
Buprenorfina-Risperidona	1	0.28
Risperidona-Losartán	1	0.28
Risperidona-Isosorbida	1	0.28
Risperidona-Metoprolol	1	0.28
Timolol-Fenilefrina	1	0.28
Enoxaparina-Hidroclorotiazida	1	0.28
Prazosina-Nifedipino	1	0.28

Atorvastatina-Digoxina	1	0.28
Glipizida-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Glipizida-Metoprolol	1	0.28
Glipizida-Furosemida	1	0.28
Ipratropio-Tiotropio	1	0.28
Captopril-Budesonida	1	0.28
Metoprolol-Dobutamina	1	0.28
Metilprednisolona-Espironolactona	1	0.28
Metilprednisolona-Enalapril	1	0.28
Metilprednisolona-Insulina	1	0.28
Metilprednisolona-Metformina	1	0.28
Nadroparina-Enalapril	1	0.28
Gabapentina-Tramadol	1	0.28
Celecoxib-Budesonida	1	0.28
Celecoxib-Nadroparina	1	0.28
Celecoxib-Tramadol	1	0.28
Celecoxib-Espironolactona	1	0.28
Celecoxib-Ciprofloxacino	1	0.28
Celecoxib-Furosemida	1	0.28
Linezolid-Enalapril	1	0.28
Ketorolaco-Enalapril	1	0.28
Clonazepam-Tamsulosina	1	0.28
Amiodarona-Tamsulosina	1	0.28
Amiodarona-Levotiroxina	1	0.28
Propafenona-Tamsulosina	1	0.28
Propafenona-Buprenorfina	1	0.28
Tamsulosina-Buprenorfina	1	0.28
Tamsulosina-Clonazepam	1	0.28
Nifedipino-Trinitrato de glicerilo	1	0.28
Clonazepam-Senósidos AB	1	0.28
Levodopa-Pravastatina	1	0.28
Levodopa-Espironolactona	1	0.28
Levodopa-Losartán	1	0.28
Levodopa-Olanzapina	1	0.28
Levodopa-Amlodipino	1	0.28
Levodopa-Hidroclorotiazida	1	0.28
Levodopa-Prampipexol	1	0.28
Olanzapina-Amlodipino	1	0.28
Olanzapina-Prampipexol	1	0.28
Olanzapina-Hidroclorotiazida	1	0.28
Olanzapina-Amantadina	1	0.28
Imipramina-Olanzapina	1	0.28
Imipramina-Prampipexol	1	0.28
Imipramina-Ciprofloxacino	1	0.28
Imipramina-Amantadina	1	0.28

Imipramina-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Imipramina-Hidroclorotiazida	1	0.28
Espironolactona-Imipramina	1	0.28
Espironolactona-Olanzapina	1	0.28
Losartán-Olanzapina	1	0.28
Losartán-Imipramina	1	0.28
Furosemida-Olanzapina	1	0.28
Furosemida-Levodopa	1	0.28
Warfarina-Propafenona	1	0.28
Warfarina-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Omeprazol-Fumarato ferroso	1	0.28
Bicarbonato de sodio-Ácido acetilsalicílico	1	0.28
Bicarbonato de sodio-Levofloxacino	1	0.28
Dexametasona-Senósidos AB	1	0.28
Dexametasona-Ketorolaco	1	0.28
Carbamacepina-Furosemida	1	0.28
Carbamacepina-Ketorolaco	1	0.28
Carbamacepina-Paracetamol	1	0.28
Ondansetrón-Tramadol	1	0.28
Ondansetrón-Carbamacepina	1	0.28
Clortalidona-Carbamazepina	1	0.28
Diazepam-Clortalidona	1	0.28
Diazepam-Isosorbida	1	0.28
Diazepam-Losartán	1	0.28
Carbamacepina-Diazepam	1	0.28
Carbamazepina-Nifedipino	1	0.28
Nadroparina-Losartán	1	0.28
Budesonida-Prazosina	1	0.28
Clortalidona-Salbutamol	1	0.28
Omeprazol-Metoprolol	1	0.28
Buprenorfina-Levofloxacino	1	0.28
Furosemida-Prednisona	1	0.28
Espironolactona-Prednisona	1	0.28
Ketorolaco-Levofloxacino	1	0.28
Loperamida-Levofloxacino	1	0.28



**Fig. 4 Diagrama de los pacientes que experimentaron interacciones farmacológicas**

**Descripción y análisis de los pacientes que presentaron sospecha de RAM.**

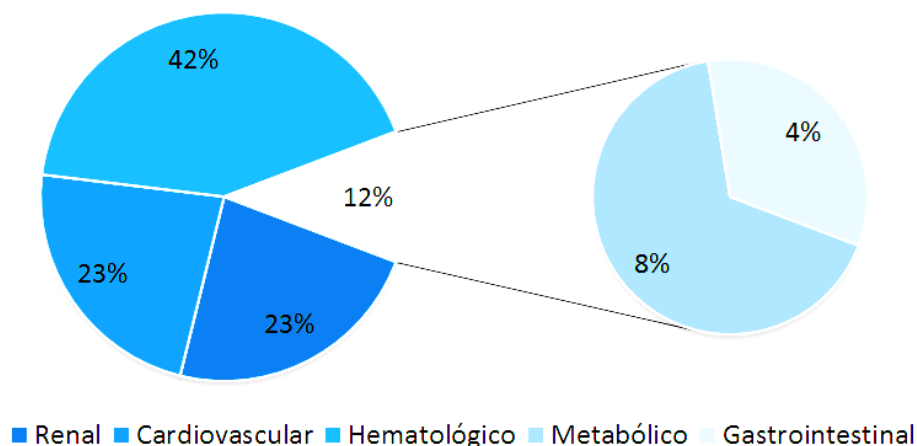
De los 356 pacientes incluidos en el estudio, 44 (12.35%) presentaron 48 sospechas de RAM, de los cuales 24 (54.54%) pacientes presentaron 28 (58.83%) sospechas de RAM por interacción farmacológica (IF-RAM), 24 IF-RAM ocurrieron durante hospitalización, 2 (IF-RAM) por admisión y 2 (IF-RAM) en urgencias (Tabla No. 6).

**Tabla No. 6 Interacciones farmacológicas que condicionaron la aparición de RAM.**

Medicamentos Involucrados	Interacciones	Fármaco Objeto (Afectado)	Fármaco Precipitante (Causante)	Sospecha de RAM	Sistema-Órgano afectado
Espironolactona	Espironolactona-Losartán				
Losartán	Enoxaparina-Losartán			Hiperkalemia	
Furosemida	Espironolactona-	Espironolactona	Losartán	Retención	Renal
Clortalidona	Enoxaparina Furosemida-		Enoxaparina	Hídrica	
Enoxaparina	clortalidona				
77Clonazepam					
Isosorbida	Clonazepam-Isosorbida	Isosorbida	Clonazepam	Aumenta	
Metoprolol	Clonazepam-Metoprolol	Metoprolol	Ácido	efecto	Cardiovascular
Ácido	Clonazepam-Losartán	Losartán	Acetilsalicílico	hipotensor	
Acetilsalicílico	AAS-Losartán				
Losartán					
Acenocumarol	Acenocumarol - Omeprazol	Acenocumarol	Omeprazol	Aumento de INR	Hematológico
Omeprazol					
Omeprazol	Omeprazol-Digoxina	Digoxina	Omeprazol	Flutter Auricular	Cardiovascular
Digoxina					
Enoxaparina	Enoxaparina-Clopidogrel				
Ácido	Enoxaparina-Ácido	Enoxaparina	AAS	Aumento de tp, tpt	Hematológico,
Acetilsalicílico	Acetilsalicílico		Clopidogrel	Hiperkalemia	Renal
Clopidogrel	AAS, Losartán		Losartán		
Losartán					
Valsartán	Valsartán-Espironolactona	Espironolactona	Valsartán	Depleción de Volumen	Cardiovascular
Espironolactona					Renal
Senósidos AB	Senósidos AB-Plántago	Senósidos	Plántago	Hipotensión	Gastrointestinal
Plántago	Psyllium		Psyllium		
Psyllium					
Isosorbida	Isosorbida-Captopril	Isosorbida	Captopril	Hipotensión	Cardiovascular
Captopril					
Metoprolol					
	Enalapril-Enoxaparina				
Enalapril	Enalapril-Espironolactona				
Enoxaparina	Enalapril-Furosemida	Enoxaparina	Enalapril	Aumento Cr	Renal
Espironolactona	Espironolactona-	Espironolactona	Enoxaparina		
Furosemida	Enoxaparina	Furosemida	Metoprolol		
Metoprolol	Metoprolol-Furosemida				
	Metoprolol-Espironolactona				
Espironolactona	Furosemida-Insulina	Insulina	Furosemida	Aumento de glucosa,	Metabólico
Furosemida	Metoprolol-Insulina		Metoprolol	inefectividad	
Insulina					

				de insulina	
Enalapril			Enalapril	Hipotensión ortostática	Cardiovascular
Metoprolol	Enalapril-Isosorbida	Isosorbida			
Isosorbida					
Insulina	Insulina-furosemida	Insulina	Furosemida	Aumento glucosa	Metabólico
Furosemida					
Enalapril	Enalapril-Enoxaparina		Enoxaparina		
Enoxaparina	Enalapril-Espironolactona		Espironolactona	Aumento de Cr	Renal
Furosemida	Enalapril-Furosemida	Metoprolol	Furosemida		
Metoprolol	Espironolactona-enoxaparina	Enalapril			
	metoprolol/furosemida				
Clonazepam	Clonazepam-				
Espironolactona	Espironolactona	Metoprolol,	Clonazepam	Hipotensión	Cardiovascular
Metoprolol	Clonazepam-Metoprolol	Furosemida			
Furosemida	Clonazepam-Furosemida				
Enoxaparina	Enoxaparina-Losartán	Enoxaparina	Losartán	Hiperkalemia	Renal
Losartán					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	Ácido Acetilsalicílico	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS	Enoxaparina-Clopidogrel		Clopidogrel		
Clopidogrel					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	AAS	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	AAS	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	Ácido Acetilsalicílico	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS	Enoxaparina-Clopidogrel		Clopidogrel		
Clopidogrel					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	Ácido Acetilsalicílico	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS	Enoxaparina-Clopidogrel		Clopidogrel		
Clopidogrel					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	Ácido Acetilsalicílico	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS	Enoxaparina-Clopidogrel		Clopidogrel		
Clopidogrel					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	Ácido Acetilsalicílico	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS	Enoxaparina-Clopidogrel		Clopidogrel		
Clopidogrel					
Enoxaparina	Enoxaparina-AAS	Enoxaparina	Ácido Acetilsalicílico	Aumentó riesgo de sangrado	Hematológico
AAS	Enoxaparina-Clopidogrel		Clopidogrel		
Clopidogrel					

Los Sistemas-Órganos más afectados fueron el hematológico (42.31%), cardiovascular (23.08%) y renal (23.08%) (Figura 4).



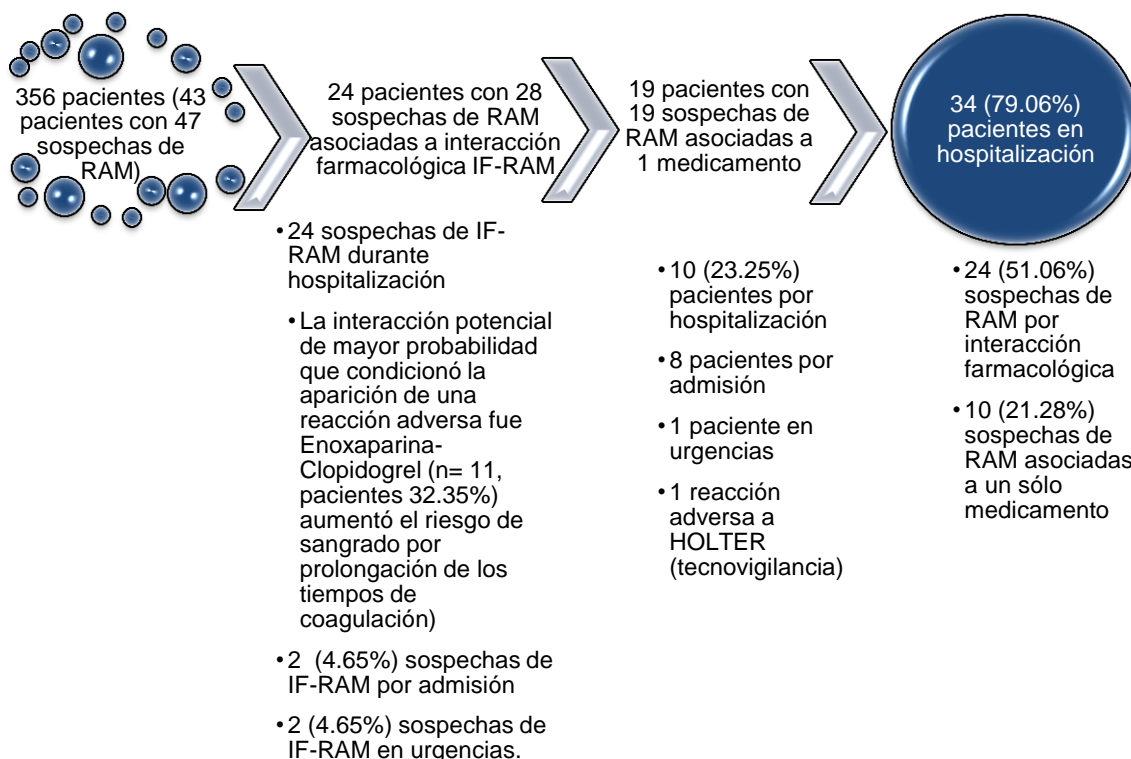
**Figura 4. Distribución gráfica de Sistema-Órgano más afectado.**

De los 43 pacientes con 47 sospechas de RAM, 10 (23.25%) pacientes fueron por admisión, los cuales se presentaron 2 IF-RAM y 8 RAM, 3 (6.97%) pacientes con 2 sospechas de RAM por interacción farmacológica y 1 RAM asociada a un solo medicamento. En 1 (2.32%) paciente se detectó una sospecha de reacción adversa posterior a holter (tecnovigilancia), mientras que en hospitalización se detectaron 34 (72.34%) RAM en 30 pacientes (69.78%), de los cuales 24 (51.07%) sospechas de RAM se asocian a interacción farmacológica (Figura 5) y 10 (21.27%) fueron por asociación a un solo medicamento.

Durante la estancia hospitalaria se observó que el Sistema-Órgano más afectado es el hematológico, en 11 (32.35%) pacientes se observó aumento de los tiempos de coagulación asociado al uso de enoxaparina-clopidogrel y enoxaparina-ácido acetilsalicílico que ocupan el primer y segundo lugar en interacciones farmacológicas graves de mayor frecuencia. De estos 11 pacientes, a 6 (54.54%) de ellos se les prescribió omeprazol, que al interaccionar con clopidogrel, se potenció el riesgo de disminuir su efecto antiplaquetario, que al administrarse con

enoxaparina-clopidogrel y enoxaparina-ácido acetilsalicílico neutralizó el riesgo de sangrado de estos.

La relación de los pacientes que presentaron más de una IF-RAM es la siguiente, 3 (15.78%) de ellos presentaron 2 IF-RAM, de los cuales uno de ellos fue admitido con 1 IF-RAM y la otra IF-RAM apareció durante su estancia hospitalaria. 7 (28%) pacientes presentaron 2 RAM, 2 (8%) pacientes 3 RAM y 1 (4%) paciente 5 RAM.



**Fig. 5 Diagrama de los pacientes que experimentaron sospecha de RAM**

### **Causalidad de las sospechas de reacciones adversas asociadas a interacción farmacológica**

La evaluación de la causalidad de las interacciones farmacológicas que condicionaron la aparición de RAM se realizó mediante el algoritmo de HORN, en donde 4 IF-RAM fueron posibles y 24 IF-RAM probables. Por el algoritmo de la OMS se tienen 1 cierta, 2 condicionales, 11 posibles y 14 probables (Tabla No. 7)

**Tabla No. 7 Evaluación de la causalidad de interacciones farmacológicas que condicionaron aparición de RAM**

Algoritmo de HORN	Algoritmo de OMS
Posibles (n=4, 14.28%)	Posible (n=11, 39.29%)
Probables (n=24, 85.71%)	Probable (n=14, 50%)
	Condicionales (n=2, 7.14%)
	Cierta (n=1, 3.57%)

### **Causalidad de las sospechas de reacciones adversas asociadas a un solo medicamento**

A todas las sospechas de RAM asociadas a un solo medicamento se les evaluó la causalidad por medio del algoritmo de Naranjo y del algoritmo de causalidad de la OMS (Tabla No. 8), por el algoritmo de Naranjo se detectaron 7 posibles, 10 probables y 2 definitivas, mientras que en el algoritmo de la OMS se detectaron 3 posibles, 13 probables y 3 condicionales.

**Tabla No. 8 Evaluación de la causalidad de sospechas de RAM**

Algoritmo de Naranjo	Algoritmo de OMS
Posibles (n=7, 36.84%)	Posible (n=3, 15.79%)
Probables (n=10, 82.63%)	Probable (n=13, 68.42%)
Definitiva (n=2, 10.52%)	Condicionales (n=3, 15.79%)

### **Clasificación ATC de los grupos farmacológicos asociados a las sospechas de RAM**

Según el índice de clasificación ATC, los grupos de mayor asociación a la aparición de RAM, 0.98% (n=1) antiinfecciosos (antibacterianos); 38.23% (n=39) sangre y órganos hematopoyéticos (antitrombóticos); 45.09% (n=46) sistema cardiovascular (agentes beta-bloqueadores, agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, terapia cardíaca); 5.88% (n=6) sistema nervioso (analgésicos, antiepilépticos); 9.80% (n=10) tracto alimentario y metabolismo (antieméticos y antinauseosos, fármacos

usados en diabetes, fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez, laxantes) (Tabla 9).

**Tabla No. 9 Clasificación ATC, grupo terapéutico y fármacos que condicionaron la aparición de RAM e IF-RAM**

Clasificación ATC				Porcentaje		
Tracto alimentario y metabolismo				N=10	%	
				2		
A	A02	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez	Anti ulcerosos: inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	2	1.96
	A04	Antieméticos y Anti nauseosos	Antieméticos antagonistas de los receptores de serotonina (5HT3)	Ondansetrón	1	0.98
			Otros antieméticos	Difenidol	1	0.98
	A06	Laxantes	Laxantes formadores de volumen	Plántago Psyllium	1	0.98
			Laxantes Estimulantes	Senósidos AB	3	2.94
	A10	Fármacos usados en diabetes	Insulinas y análogos de acción rápida para inyección	Insulina	1	0.98
			Biguanidas	Metformina	1	0.98
Sangre y órganos hematopoyéticos						
B	B01	Antitrombóticos	Antagonistas de la vitamina K	Acenocumarol Warfarina	4	3.92
			Inhibidores de la agregación plaquetaria	Ácido Acetilsalicílico Clopidogrel	19	18.63
			Grupo de la heparina y derivados	Enoxaparina	16	15.69
Sistema Cardiovascular						
C	C01	Terapia cardíaca	Otros preparados para terapia cardíaca	Adenosina	1	0.98
			Glucósidos digitálicos	Digoxina	1	0.98
			Nitratos orgánicos	Isosorbida	4	3.92
	C03	Diuréticos	Antiarrítmicos Clase IC	Propafenona	1	0.98
			Sulfonamidas, monofármacos	Clortalidona Furosemida	8	7.84
		Antagonistas de la aldosterona	Espironolactona	5	4.90	

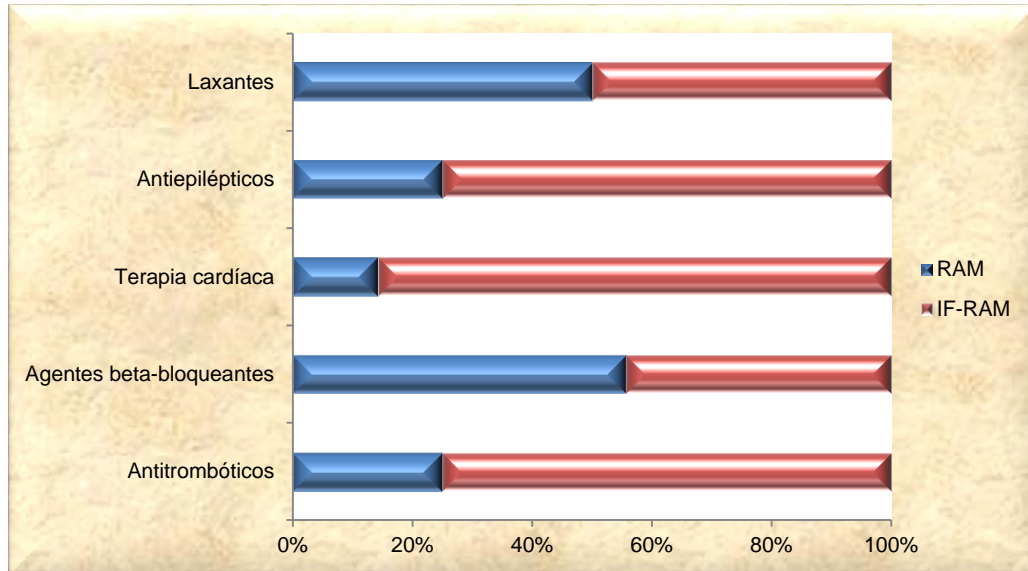
	C07	Agentes beta-bloqueantes	Agentes beta-bloqueantes selectivos	Metoprolol	14	13.73
	C08	Bloqueantes de los canales de calcio	Derivados de la fenilalquilamina	Verapamilo	2	1.96
	C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	Inhibidores de la ECA, monofármacos	Captopril Enalapril	4	3.92
			Antagonistas de angiotensina II, monofármacos	Losartán Valsartán	6	5.88
J	Antiinfecciosos					
	J01	Antibacterianos	Tetraciclinas	Doxiciclina	1	0.98
	Sistema Nervioso					
N	N02	Analgésicos	Derivados de la oripavina	Buprenorfina	1	0.98
			Pirazononas	Metamizol	1	0.98
	N03	Antiepilépticos	Derivados de la benzodiazepina	Clonazepam	4	3.92

### Grupos farmacológicos y fármacos que causaron RAM en hospitalización, admisión y urgencias.

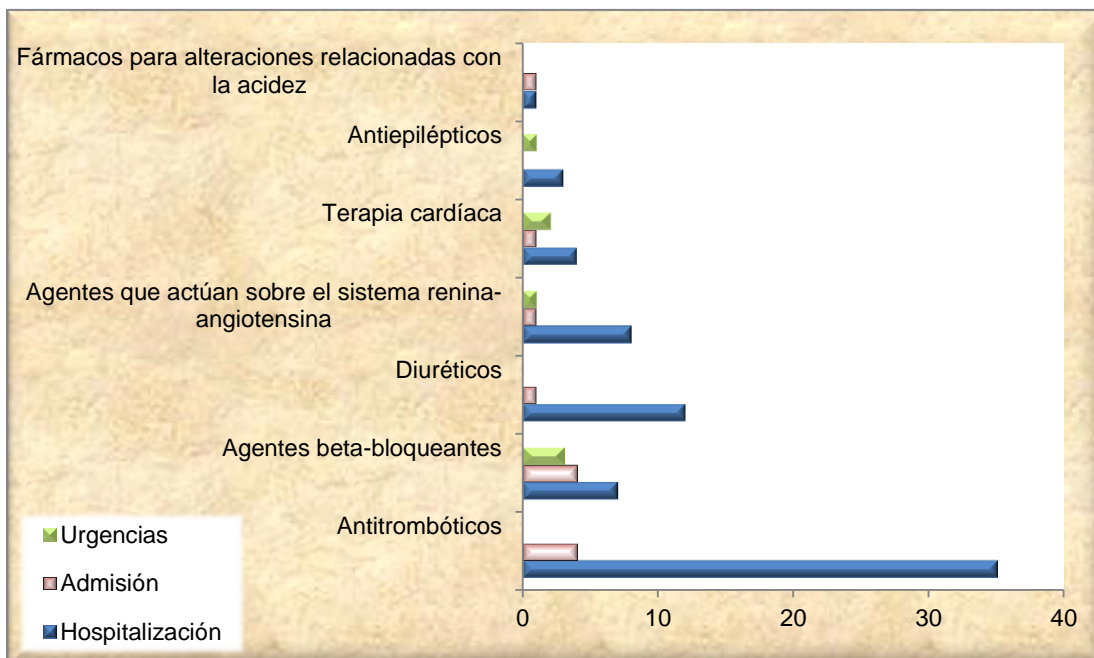
Los grupos farmacológicos principales relacionados con las RAM y las IF- fueron los antitrombóticos (acenocumarol, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, enoxaparina y warfarina) que estuvieron relacionados con 4 RAM (3 en admisión y 1 en hospitalización) y 12 IF-RAM (1 en admisión y 11 en hospitalización), de 102 medicamentos que estuvieron involucrados en alguna RAM o IF-RAM (Fig. 7), se prescribieron 39 (38.23%) antitrombóticos de los cuales fueron 35 en hospitalización (43.02%) y 4 (10.25%) en admisión, los agentes beta-bloqueantes (metoprolol) se relacionaron con 5 RAM (1 en hospitalización, 1 en urgencias y 4 por admisión) y 4 IF-RAM (4 en hospitalización); 14 ocasiones (13.72%) se prescribió el beta bloqueador metoprolol, de las cuales 7 (50%) fue en hospitalización, 4 (28.57%) por admisión y 3 (21.43%) en urgencias. Los diuréticos (espironolactona, furosemida y clortalidona) estuvieron en 5 IF-RAM (4 en hospitalización y 1 en admisión), de este grupo relacionado con IF-RAM se prescribieron en total 13 (12.74%) diuréticos, de los cuales 12 (92.30%) se prescribieron en hospitalización y (7.69%) en admisión; de los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (captopril, enalapril, losartán y valsartán) estuvieron involucrados 10 (9.80%), de los cuales 8 (80%) fueron en hospitalización, 1 (10%) por admisión y 1 (10%) en urgencias. De los

medicamentos administrados para la terapia cardíaca (adenosina, digoxina, isosorbida y propafenona) fueron 7 medicamentos (6.86%) de los cuales fueron 4 (57.14%) en hospitalización, 1 (14.28%) por admisión y 2 (28.57%) en urgencias. (Fig. 8)

**Fig. 7 Principales grupos farmacológicos que causaron RAM**



**Figura 8. Grupos farmacológicos que causaron RAM en admisión, urgencias y hospitalización.**



## Clasificación de los Sistemas-Órganos afectados por interacciones farmacológicas potenciales que condicionaron aparición de RAM

Se detectaron 47 RAM, de las cuales 28 eran asociadas a interacciones, 19 a un solo medicamento y 1 reacción de tecnovigilancia. Por interacción farmacológica, los Sistemas-Órganos más afectados fueron; hematológico (n=12, 42.86%), cardiovascular (n=8, 28.57%), renal (n=4, 14.29%) y otros (n=4, 14.28%) (Tabla No. 10).

**Tabla No. 10 Sistemas-Órganos afectados por interacciones farmacológicas**

Sistema-Órgano	Frecuencia	Porcentaje (n=28)
Hematológico	12	42.86
S. Cardiovascular	8	28.57
Renal	4	14.29
Metabólico	3	10.71
Gastrointestinal	1	3.57

En hospitalización, el sistema hematológico fue el más afectado (n=11, 45.83%), seguido del s. cardiovascular (n=5, 20.83%) y del renal (n=4, 16.67%). (Tabla No. 11).

**Tabla No. 11 Sistemas-Órganos afectados por interacciones farmacológicas en hospitalización.**

Sistema-Órgano	Frecuencia	Porcentaje (n=24)
Hematológico	11	45.83
S. Cardiovascular	5	20.83
Renal	4	16.67
Metabólico	3	12.50
Gastrointestinal	1	4.17

Por admisión, el sistema hematológico fue el más afectado (n=2, 100%), mientras que en Urgencias el Sistema-Órgano más afectado fue el cardiovascular (n=2, 100%).

### **Clasificación de los Sistemas-Órganos afectados RAM asociadas a un solo fármaco.**

Aparecieron 19 sospechas de RAM asociadas a un solo medicamento, donde el sistema cardiovascular fue el más afectado (n=9, 47.37%), seguido del gastrointestinal (n=5, 26.32%) y del hematológico (n=3, 15.79%) (Tabla No. 12).

**Tabla No. 12 Sistemas-Órganos afectados por sospecha de RAM**

<b>Sistema-Órgano</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (n=19)</b>
S. Cardiovascular	9	47.37
Gastrointestinal	5	26.32
Hematológico	3	15.79
Piel	1	5.26
SNC	1	5.26

Durante hospitalización, el sistema más afectado fue el gastrointestinal (n=5, 50%), seguido del cardiovascular (n=3, 30%) (Tabla No. 13).

**Tabla No. 13 Sistemas-Órganos afectados por sospecha de RAM durante hospitalización**

<b>Sistema-Órgano</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (n=10)</b>
Gastrointestinal	5	50.00
S. Cardiovascular	3	30.00
Piel	1	10.00
SNC	1	10.00

Por admisión, en el sistema cardiovascular hubo 5 (62.5%) sospechas de RAM, seguido del hematológico con (n=3, 37.5%) sospechas de RAM. Mientras que en urgencias hubo 1 caso (100%) de sospecha de RAM asociada al uso de metoprolol.

### **Descripción de los Sistemas-Órganos afectados por interacciones farmacológicas que condicionaron la aparición de RAM.**

El sistema hematológico fue el más afectado por la interacción potencial entre enoxaparina-ácido acetil salicílico, enoxaparina-clopidogrel y clopidogrel-ácido acetilsalicílico en ocho casos (16.66%) donde aumentó el riesgo de sangrado, comprobado por una elevación no terapéutica del INR, este efecto disminuyó cuando retiraron enoxaparina en los casos en que había necesidad de realizar un procedimiento quirúrgico (cateterismo cardíaco, recambio de válvula, cambio de generador de marcapasos, cirugía maxilofacial, etc). Se detectaron dos casos (4.17%) de asociaciones entre enoxaparina-ácido acetilsalicílico en que hubo aumento del riesgo de sangrado por prolongación de los tiempos de coagulación.

Se detectó por admisión una sospecha de reacción adversa asociada a la interacción potencial acenocumarol-omeprazol que ocasionó en un paciente aumento de INR, coincide con la literatura (Unge, Svedberg & Nordgren, 1992) el aumento del riesgo de sangrado.

El sistema cardiovascular fue el segundo más afectado por interacciones potenciales, tres pacientes presentaron hipotensión, uno de ellos asociada a la interacción potencial entre clonazepam-isosorbida, clonazepam-metoprolol, clonazepam-losartán en donde el fármaco precipitante fue clonazepam y los antihipertensivos (por sinergismo de efectos farmacológicos) fueron los fármacos objeto. Otro paciente al que se le administró clonazepam, espironolactona, metoprolol y furosemida, presentó las interacciones potenciales furosemida-metoprolol y metoprolol-espironolactona (aumentó riesgo de hiperglicemia e hipertrigliceridemia) y clonazepam-furosemida, clonazepam-metoprolol y clonazepam-espironolactona (aumento del efecto hipotensor), en donde se comprobó que clonazepam se comportó como el fármaco precipitante ya que contribuyó al aumento del sinergismo de los efectos de los antihipertensivos y diuréticos al bajar la tensión arterial del paciente. El tercer paciente que presentó hipotensión se le administró isosorbida, captopril y metoprolol, cuya sumatoria de efectos farmacológicos tiene como reacción adversa la disminución en la tensión arterial. En dos pacientes se presentó hipotensión ortostática, un caso en

hospitalización por administración de enalapril, metoprolol e isosorbida y el otro caso se presentó en urgencias tras la administración de verapamilo, metoprolol, isosorbida y losartán; el paciente, durante la administración de esos medicamentos y, al encontrarse sentado, al primer intento por levantarse se desvaneció por el cambio de presión ortostática. Esta reacción se encuentra documentada asociada al uso de antihipertensivos, en este caso ocurrió sinergia de efectos farmacológicos (por interacción farmacológica) al presentarse la sospecha de RAM. Hubo un caso de sospecha de RAM en hospitalización asociada al uso de digoxina-omeprazol (omeprazol incrementa los efectos farmacológicos de digoxina), se realizó la intervención farmacéutica pero al valorar el beneficio-riesgo, se decidió continuar la terapia, el paciente presentó fibrilación auricular la cual está documentada (Kiley, Cragin & Roth, 2007). Hubo un caso de sospecha de RAM en urgencias (fibrilación auricular seguida de bradicardia) asociada al uso de adenosina, verapamilo, metoprolol, la interacción potencial entre verapamilo-metoprolol (aumenta riesgo de fatiga, dolor de cabeza, edema periférico, aumento de peso, falta de aliento, dolor anginoso, aumento o disminución del ritmo cardíaco, arritmias), mientras que adenosina ("Drugs & Diseases", 2017) por sí solo presenta efectos adversos similares además de riesgo de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, aumento en la presión sanguínea, bradicardia, fibrilación auricular, falla cardíaca, dolor en el sitio de infusión, hipersensibilidad, torsade de pointes, convulsiones, broncoespasmo; en este caso se concluyó una sinergia de efectos adversos asociada a la interacción potencial entre adenosina, verapamilo y metoprolol. Hubo un caso por admisión en donde el paciente presentó depleción de volumen asociado al uso de valsartán-espironolactona se recuperó cuando le retiraron valsartán.

El sistema renal se vio afectado en cuatro pacientes, en dos de ellos se presentó un aumento de creatinina que se asoció a la interacción potencial entre enalapril-espironolactona, enalapril-furosemida y enalapril-enoxaparina. Los otros dos pacientes tuvieron hiperkalemia asociada a la interacción potencial entre

enoxaparina-losartán, furosemida-clortalidona y espironolactona-enoxaparina, que aumentan el riesgo de hiperkalemia.

El sistema metabólico fue afectado en tres pacientes, el primer caso fue la sospecha de RAM asociada al uso de espironolactona-metformina y furosemida-metformina, que consistió en acidosis láctica y fibromialgias, en otros dos pacientes se presentó aumento de glucosa, los dos asociados a la interacción potencial entre furosemida-insulina (furosemida interfiere con el control de glucosa y reduce la efectividad de insulina).

El sistema gastrointestinal se vio afectado por la interacción potencial entre senósidos AB y plántago psyllium, ya que provocó en 1 paciente diarrea que cedió al suspender plántago psyllium.

### **Descripción de los Sistemas-Órganos afectados por RAM**

El sistema cardiovascular fue el más afectado por sospechas de RAM asociada a un solo medicamento, se detectó en cinco ocasiones por admisión y una en hospitalización; en el diagnóstico de bradicardia por betabloqueadores (metoprolol), que cedió al suspender el uso de metoprolol, propafenona fue causante de un bloqueo aurículo ventricular por admisión, mientras que el uso de enoxaparina en un paciente durante hospitalización provocó taquicardia y debilidad, se asoció también, el uso de doxiciclina con taquicardia y ardor en el esófago que aparecía tras la administración del medicamento.

El sistema gastrointestinal se vio afectado en cinco ocasiones durante hospitalización; dos asociadas al uso de senósidos AB (diarrea), buprenorfina (mareos y náuseas), difenidol (mareo) y ondansetrón (mareos, náuseas y vómito). El sistema hematológico estuvo relacionado con tres (6.25%) casos por admisión con RAM asociada en dos ocasiones a acenocumarol, en uno de los casos ocasionó gingivorrea y rectorragia, en otro caso se detectó melena y posterior

sangrado de tubo digestivo bajo, el tercer caso estuvo relacionado con warfarina (epistaxis) y acenocumarol.

Hubo dos reacciones adversas que afectaron piel, una reacción asociada al uso de metamizol y otra reacción de tecnovigilancia asociada al uso de Holter.

El sistema nervioso central se vio afectado por una reacción adversa inducida por clonazepam que ocasionó alucinaciones.

## **Discusión**

La búsqueda de interacciones que de manera potencial produjeron RAM se realizó mediante el seguimiento de perfiles farmacoterapéuticos de pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología.

### **Población del estudio**

En la literatura publicada con relación a interacciones farmacológicas que condicionan la aparición de RAM existen algunas diferencias, por ejemplo en el número de pacientes analizados que va desde los 47 pacientes en el estudio realizado en Brasil (Rodríguez & Oliveira, 2016), hasta los 1014 pacientes como en el estudio realizado en Italia en 2014 (Marengoni *et al.*, 2017). En la duración del periodo de estudio también hay diferencia, como en el estudio de (Roblek *et al.*, 2016) con duración de 3 meses y el estudio de (Fournier *et al.*, 2012) con duración de 2 años 11 meses.

En este estudio se consideraron 356 pacientes ingresados a hospitalización en el Servicio de Cardiología, se descartaron once pacientes porque sólo tenían indicado un medicamento. El periodo de estudio comprendió 7 meses (agosto 2016 – enero 2017). Se completaron 193 perfiles farmacoterapéuticos (54%) y se les dio seguimiento a la idoneidad de la prescripción de 356 pacientes, algunos perfiles no se completaron porque carecían de información completa (hojas de enfermería, el expediente no estaba en su lugar porque se encontraba en otro servicio o en el consultorio del médico tratante, el paciente era dado de alta durante fin de semana o durante el turno de la noche, el expediente al llegar a archivo estaba incompleto o trabajo social lo retenía antes de bajarlo a archivo).

Las características de la población de la muestra de este estudio coinciden con los criterios de inclusión utilizados en las investigaciones de Obreli-Neto *et al.*, 2012 y Matanović & Vlahović-Palčevski, 2014. En este estudio se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años donde el promedio fue de  $63.15 \pm 14.55$  años, el

número de medicamentos administrados  $11 \pm 4.98$ , los días de hospitalización  $8.04 \pm 8.5$ , el número de diagnósticos promedio es de  $2.28 \pm 1.28$ , el número de interacciones graves por paciente fue de  $2.03 \pm 1.27$  y de interacciones moderadas  $7.60 \pm 5.88$ .

### **Principales diagnósticos detectados.**

(Sharma, Chhetri & Alam, 2014) hicieron un análisis a 150 pacientes cardíacos de una unidad de medicina general, de estos, 32 pacientes (21.3%), tuvieron por lo menos una interacción farmacológica potencial, los principales diagnósticos detectados fueron hipertensión 53.3% (80), insuficiencia cardíaca 19.3% (29), fibrilación auricular 8% (12), falla cardíaca congestiva 2.7% (4), cardiomiopatía 2% (3), insuficiencia valvular 2% (3), enfermedad reumática del corazón 0.7% (1), en comparación a los resultados encontrados en este estudio, en donde la insuficiencia cardíaca congestiva en 93 (26.12%) ocupó el primer lugar seguido de hipertensión arterial sistémica en 81 (22.75%), infarto agudo al miocardio en 76 (21.35%), cardiopatía isquémica en 75 (21.07%), angina inestable en 50 (14.04%), Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en 34 (9.55%), bradicardia en 26 (7.3%), síndrome coronario agudo en 20 (5.62%), fibrilación auricular 17 (4.75%). Las diferencias en los resultados se deben a la duración del estudio (4 meses) y al tamaño de la muestra (Tabla No.3) que es menor a la de esta investigación.

### **Interacciones farmacológicas moderadas y graves en el Servicio de Cardiología.**

(Teka, Teklay, Ayalew & Teshome, 2016) en su estudio realizado en un hospital de Etiopía en donde analizaron pacientes hospitalizados mayores de 60 años en donde la mayoría padecían una enfermedad cardiovascular y/o renal, encontraron que la interacción farmacológica grave fue entre ácido acetilsalicílico con heparina o clopidogrel, así como espironolactona-enalapril. Estos resultados coinciden con

los encontrados en este estudio. Se detectaron 3163 interacciones farmacológicas, 2740 interacciones moderadas (Tabla No.4) y 423 graves (Tabla No.5), los fármacos con interacción grave fueron enoxaparina-ácido acetilsalicílico 42.42% (151), enoxaparina-clopidogrel 29.49% (105), clopidogrel-omeprazol 16.01% (57), losartán-espironolactona 8.99% (32), clonazepam-buprenorfina 5.06% (18), amiodarona-furosemida 2.25% (8), ketorolaco-ácido acetilsalicílico 1.4% (5).

Por su parte Mateti *et al.*, 2011, en su estudio prospectivo, observacional, con duración de 3 meses, analizaron 600 prescripciones, en donde encontraron que 88 pacientes presentaron por lo menos una interacción farmacológica. El porcentaje de aparición de IF fue más alto en mujeres que en hombres (56.82% vs 43.18%). Pacientes con más de 10 fármacos prescritos desarrollaron IF de manera más frecuente (n=58, 65.91%). Las combinaciones más frecuentes fueron heparina (n=55, 62.25%) y ácido acetilsalicílico (n=42, 47.72%). La RAM más frecuente fue el aumento en el riesgo de sangrado (n=76, 86.63%), estos resultados coinciden con lo encontrado en este estudio.

En otro estudio realizado en Pakistán por Murtaza *et al.*, 2016 se analizaron los expedientes de 2342 pacientes con mínimo un día de hospitalización durante un año, con una prescripción de por lo menos dos medicamentos, se encontró que 1291 (55.1%) eran del sexo masculino, mientras que 1051 (44.9%) eran del sexo femenino; la edad media fue de 62 años, mientras que la estancia hospitalaria media fue de 6 días y el número de medicamentos prescritos fue de 8. Se encontraron 5109 interacciones farmacológicas en 2342 pacientes (2.18 interacciones por paciente). Mientras que en nuestro estudio se encontraron 3163 IF en 356 pacientes (8.88 interacciones por paciente), la diferencia en la cantidad de interacciones encontradas se puede deber a que la edad promedio y el número de días de hospitalización en nuestro estudio fueron mayores que en el estudio de Murtaza. Se sabe que los pacientes con edad avanzada son candidatos a tener mayor número de patologías y por consecuencia tomar mayor número de

medicamentos para su tratamiento, lo que puede también aumentar el número de días de hospitalización (Lacasa, Humet, 2000).

Mientras que (Karamian, 2017) realizó un estudio prospectivo durante 6 meses en 200 pacientes hospitalizados, entre los criterios de inclusión estuvo la prescripción de por lo menos dos medicamentos y una estancia hospitalaria de mínimo 24 horas. Encontró que las combinaciones de medicamentos de mayor incidencia fueron aspirina-clopidogrel y clopidogrel-atorvastatina. Mientras que en nuestro estudio se encontró que las combinaciones de medicamentos fueron en primer lugar, clopidogrel-ácido acetilsalicílico y enoxaparina-ácido acetilsalicílico prescrito a 151 pacientes cada uno, en segundo lugar atorvastatina-clopidogrel prescrito a 93 pacientes. Estos resultados coinciden con lo detectado en el estudio de Karamian, se puede deber a que ambos se realizaron en el Servicio de Cardiología bajo criterios de inclusión semejantes.

### **Descripción y análisis de los pacientes que presentaron sospecha de RAM.**

Gholami *et al.*, 2008 determinó la tasa y la gravedad de las RAM producidas por medicamentos cardiovasculares en pacientes ambulatorios, durante un período de 8 meses. Se incluyeron 518 pacientes, se detectaron RAM en 105 pacientes (20.3%). La RAM más frecuente fue el dolor de cabeza, no se mencionan datos relacionados con esta RAM (si apareció seguida de la administración de un medicamento, si se debía a hipotensión o hipertensión, hiperglucemia, hipoglucemia, etc). No se hizo distinción entre las RAM producidas por un solo medicamento y aquellas ocasionadas por interacciones farmacológicas. Mientras que en nuestro estudio, de los 356 pacientes que integraron la muestra, se detectaron RAM en 44 de ellos (12.35%). La diferencia al comparar este resultado con el de Gholami se puede deber al tamaño de la muestra (mayor) y a que incluyeron pacientes ambulatorios de todas las edades, mientras que en el presente estudio, la población fue en pacientes hospitalizados mayores a 18 años, en cuanto a las RAM asociadas a un solo medicamento en nuestro estudio se encontró que el sistema cardiovascular fue el más afectado por el uso de

betabloqueadores (metoprolol) en 5 ocasiones que provocó bradicardia que cesó al suspender el medicamento.

## IX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

---

### Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos se demuestra que existe la presencia de IF potenciales que pueden provocar RAM. El reporte de reacciones adversas es por ley un compromiso de todo el personal de salud, se deben documentar las RAM de la mejor manera posible, con la mayor cantidad de información que se pueda rastrear, por lo que incluir reportes por interacción en los casos que corresponde debe ser una prioridad para los departamentos de farmacovigilancia.

- 1) Debido al gran volumen de pacientes, el personal que da seguimiento a las sospechas de RAM es insuficiente, alguna podría no ser detectada y por lo tanto no ser reportada.
- 2) Como consecuencia de realizar intervenciones oportunas, el equipo de farmacovigilancia liderado desde el 2012 por la Dra. Silvia Salas, los Servicios de Medicina Interna y Cardiología reconocen al equipo de farmacovigilancia como un apoyo importante en la farmacoterapia del paciente, esto apoya la recopilación de información una vez que detecta una sospecha de RAM. Esta tesis aportó información relevante para el Servicio de Cardiología, ya que entre los resultados se encontró que algunas bradicardias fueron provocadas por el uso de un medicamento en específico (metoprolol) por lo que se debe vigilar de manera estrecha la dosis prescrita.
- 3) La combinación de antihipertensivos puede ocasionar picos que hipotensión en el paciente lo que aumenta el riesgo de caídas, etc.
- 4) Es importante también, vigilar la administración concomitante de medicamentos que aumentan los niveles de potasio (hiperkalemia), así como aquellos que disminuyen la eficacia de hipoglucemiantes, etc. Con el objetivo de mejorar la calidad de la terapia del paciente.
- 5) El reporte de RAM se realiza en el hospital general regional No.1 desde el 2012, sin embargo nunca se había realizado un estudio de farmacovigilancia en un servicio en particular. Este estudio demostró reportes de RAM en el Servicio de Cardiología asociados a interacciones

farmacológicas, anterior a este estudio no se contaba con un reporte de este tipo. Se demostró que las interacciones farmacológicas existen, se deben detectar en la farmacoterapia porque representan un riesgo para el paciente y algunas de ellas ocasionan RAM.

- 6) Los días de estancia hospitalaria pueden incrementar por insuficiencia de recursos (falta de material; marcapasos, consultas con ecografía, disponibilidad de quirófanos, interconsultas con cirugía, medicina interna, urología, odontología, etc.), este incremento en los días de estancia hospitalaria aumenta el riesgo de aparición de RAM y de IF que condicionen RAM debido a la continua prescripción de medicamentos y la exposición a infecciones nosocomiales (infección en el sitio de punción por el uso de catéter, exposición a otras patologías virales, bacterianas del sistema respiratorio, etc). En el caso de los pacientes (n=22) que tuvieron más de 20 días de hospitalización, se debió a que estaban en espera de algún procedimiento quirúrgico y no existían los recursos físicos y/o personales para proceder, por lo que su espera se prolongó hasta por 62 días.
- 7) Se analizaron las historias clínicas de 356 pacientes, de los cuáles (n=218, 61.24%) de los pacientes fue del sexo masculino y el (n=138, 38.76%) resultó del sexo femenino.
- 8) De esos 356 pacientes, (n=20, 5.62%) fueron reingresos, entre las causas de reingreso se encontró la complicación de las patologías crónicas y la aparición de una nueva enfermedad.
- 9) La mayoría de los pacientes que integraron el estudio fueron de edad avanzada, la edad promedio de los pacientes fue de  $63.15 \pm 14.55$  años.
- 10) Debido a la complejidad de estos padecimientos y a la edad avanzada de la mayoría de los pacientes del estudio, el número de diagnósticos promedio fue de  $2.28 \pm 1.28$ .
- 11) El número de días de hospitalización promedio fue de  $8.04 \pm 8.5$  días.
- 12) El número de medicamentos prescritos por paciente fue de  $11 \pm 4.98$

- 13) Se detectaron un total de 3163 IF de las cuales 2740 IF moderadas y 423 IF graves en 2848 prescripciones.
- 14) El número de interacciones graves promedio fue de  $2.03 \pm 1.27$  y de interacciones moderadas  $7.60 \pm 5.88$ .
- 15) La IF potencial grave de mayor frecuencia es enoxaparina con ácido acetilsalicílico (n=151, 42.42%).
- 16) Se detectaron 47 RAM, de las cuales 28 eran asociadas a interacciones, 19 a un solo medicamento y 1 reacción de tecnovigilancia (tras la colocación de los electrodos para tomar un electrocardiograma (ECG) de monitoreo continuo que permitía evaluar la presencia de arritmias/disrritmias difíciles de detectar con un ECG en reposo, apareció un rash cutáneo en los sitios de colocación de los electrodos).
- 17) Por interacción farmacológica, los sistemas-órganos más afectados fueron; hematológico (n=12, 42.86%), cardiovascular (n=8, 28.57%), renal (n=4, 14.29%), (Tabla No. 10).
- 18) El sistema-órgano más afectado por interacciones fue el hematológico, por ocasionar trastornos de la coagulación (aumento de los tiempos de sangrado).

## **Recomendaciones**

- 1) Se necesita cubrir el turno nocturno, vespertino, así como fines de semana, por un farmacéutico intrahospitalario.
- 2) Se debe tener el expediente médico del paciente lo más completo posible, esto en ocasiones se puede complicar, ya que durante la estancia hospitalaria pueden ocurrir cambios de servicios, de médicos tratantes, interconsultas, notas de trabajo social, nutrición, por lo que el expediente pasa por varias personas y a veces no se almacena la información de manera correcta y/o completa. Una solución es implementar expedientes electrónicos.
- 3) Debido al gran volumen de información que se obtiene en el departamento de farmacovigilancia, se deben desarrollar algoritmos de búsqueda y ordenamiento para el tratamiento de RAM (evaluar causalidad, grado de

información), así como algoritmos que ayuden a definir de manera más sencilla cuando una interacción es ocasionada por una interacción.

- 4) Se recomienda que una vez que se detecta una RAM, evaluar si ésta se puede deber a una interacción de medicamentos.
- 5) Capacitar al personal de enfermería para que en caso de detectar un PRM no tirar la caja, ampolla, contenedor del medicamento, ya que en algunas ocasiones esta información se deshecha y no se logra reportar la RAM.
- 6) Capacitar al personal de salud para favorecer el reporte de cualquier sospecha de RAM.
- 7) Incluir en los formularios de conciliación un apartado para medicamentos herbolarios y suplementos.
- 8) Difundir los resultados de esta investigación.
- 9) Implementar el algoritmo de Hansten & Horn dentro de la metodología para evaluar la relación entre una RAM que puede ser producida por una interacción de medicamentos.

## Limitaciones

A continuación se presentan algunas de las limitaciones que este estudio enfrentó:

- 1) El cambio de los integrantes del comité de investigación (IMSS) a los que estuvo sometido este protocolo, ya que en cada cambio de gabinete, los requerimientos cambiaron y el protocolo estuvo en revisión durante un periodo de un año, hasta finalmente ser aceptado bajo el número de registro R-2016-201-86.
- 2) El paulatino avance al convencer a los médicos tratantes, adscritos, pasantes, internos, de la importancia del reporte de RAM, ha sido un trabajo lento, pero con resultados positivos.
- 3) Información incompleta en los expedientes, pérdida de hojas de enfermería durante los cambios de servicios (Urgencias a Medicina Interna, por ejemplo). Falta de las notas de egreso, notas de evolución, órdenes médicas, órdenes escritas.
- 4) Falta de notas de pre-alta hospitalaria o cambio de servicio de los pacientes. En algunas ocasiones, si a un paciente se le trasladaba a cirugía y posteriormente a terapia intensiva, para finalmente egresar, el expediente tardaba mucho en ser ingresado en archivo clínico. Era muy difícil localizar al paciente.
- 5) Algunas veces trabajo social recogía los expedientes de las personas que fallecían y no los trasladaban a archivo el mismo día del fallecimiento, por lo que el día de egreso no coincidía con los registros de archivo y no se le podía dar seguimiento.
- 6) Falta de conciliación de medicamentos en el Servicio de Urgencias, así como en el cambio de servicio. La conciliación de medicamentos ayuda a disminuir la duplicidad terapéutica. Es importante integrar este documento al expediente del paciente.
- 7) Algunas veces no se consideraban en la conciliación, los medicamentos homeopáticos, herbolarios, suplementos, lo que omitía información muy valiosa.

- 8) Algunas veces no se colocaba el peso ni la estatura correcta, en las hojas de enfermería ni en el expediente del paciente. Esta información es de suma importancia en caso de que se requiera un ajuste de dosis. Además que es parte de la meta internacional número 1 "Identificación correcta del paciente".
- 9) La falta de material (insumos para cirugías), saturación de quirófanos, períodos en que no había cirujanos en el hospital, lo que prolongó los tiempos de estancia hospitalaria para aquellos pacientes que necesitaban marcapasos, revascularizaciones, colocación de stent, etc.

## Fortalezas

Se considera como fortaleza de este estudio:

- 1) El diseño del mismo, ya que permitió evaluar la causalidad de una RAM producida por interacción farmacológica.
- 2) Se demuestra la importancia de la presencia del farmacéutico intrahospitalario.
- 3) El método de farmacovigilancia intensiva se puede aplicar para la estimación de interacciones farmacológicas potenciales y aquellas que son capaz de producir una RAM, es una estrategia de bajo costo, que aporta información valiosa a la etapa post-comercialización de los medicamentos. En especial la búsqueda de IF con el potencial de desarrollar una RAM es algo que en estudios clínicos es difícil de determinar.
- 4) La difusión de este trabajo en los siguientes congresos:
  - a. 1er. Congreso Internacional de Investigación en Ciencias de la Salud, tendencias de la investigación en salud. Celebrado el 9 y 10 de junio en la Facultad de Enfermería, Unidad de Ciencias de la Salud Mexicali.
  - b. 4to. Taller de Gestión de los Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social. Marzo 2017
  - c. 2das Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, "Retos de la Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en México", Septiembre 2017.
  - d. L Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas celebrado en Tequila, Jalisco, Septiembre 2017.

## X. REFERENCIAS

---

1. Secretaría de Salud. (2001). Programa de Acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial (pp. 13-16). Ciudad de México: Secretaría de Salud.
2. Secretaría de prevención y promoción de la salud. (2012). PROGRAMA DE ACCIÓN ESPECÍFICO 2007-2012 Riesgo Cardiovascular (pp. 17-20). México D.F.: Secretaría de Salud.
3. Manzur Jattin, F., De Ávila, R., & Cotta Arriola, D. (2012). Cuida tu corazón, es para toda tu vida (1st ed., pp. 11-12). Cartagena, Colombia.
4. Las 10 principales causas de defunción. (2017). Organización Mundial de la Salud. Revisado el 13 de Junio 2016, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>
5. Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011. Dirección General de Epidemiología. [En línea]. 2011 [Consultado 15 junio de 2016]. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/-infoepid/publicaciones/2015/Mortalidad\\_2011.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/-infoepid/publicaciones/2015/Mortalidad_2011.pdf)
6. Lista de Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS. Organización Mundial de la Salud. [En línea]. 2007 [Consultado 15 junio de 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/medicines/publications/08\\_SPANISH\\_FINAL\\_EML15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf).
7. Schoenenberger JA, Poquet JE. Farmacoterapia Cardiovascular. En Ma Cinta Gamundi Planas Coordinadora. Farmacia Hospitalaria. 3ra ed. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. 2002. pp 817-823.
8. Martínez PA, Llangostera BJ, Abellán AJ, Fábrega VM, Hermoso MM, Tenas LMJ. Las interacciones medicamentosas con los antihipertensivos en la práctica clínica. Hipertens Riesgo Vasc 2001; 18(3):118-124.
9. De Blas MB, Laredo VL, Vargas CE. Interacciones de los fármacos más consumidos. Inf Ter Sist Nac Salud 2004; 28(1):1-11.

10. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. Farmacología Humana. 4ta edición. Barcelona España; 2003. pp 175-6.
11. Galetta D, Calderón L, Durán G, Nuñez J. Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Serie clínica) VITAE Academia Biomédica Digital 2005; 25(10):1-17.
12. Pirmohammed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. BMJ 2004; 329(7456):15-9.
13. Davies E, Green C, Mottram D, Pirmohammed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. J Clin Pharm Ther 2006; 31(4):335-41.
14. Grönroos P, Irjala K, Huupponen R, Scheinin H, Forsström J, Forsström J. A medication databas a tool for detecting drug interactions in hospital. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53(1):13-7.
15. Glintborg B, Andersen S, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients frequent but mostly clinically insignificant. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61(9):675-81.
16. Egger S, Drewe J, Schlienger R. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. Eur J Clin Pharmacol 2003; 58(11):773-8.
17. Sepehri G, Khazaelli P, Dahooie F, Sepehri E, Dehghani M. Prevalence of potential drug interactions in an Iranian general hospital. Indian J Pharm Sci 2012; 74(1):75-79.
18. Cruciol-Souza J, Thomson J. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. J Pharm Pharm Sci 2006; 9(3):427-433.
19. Jiménez G, Tasé M, Peña M, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. [En línea]. 2000-2008 [Consultado 24 junio de 2016]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>.

20. Oscanoa T. Interacción medicamentosa en geriatría. *An Fac Med* 2004; 65(2):119-126.
21. Lo Presti A, Aular Y, Fernández Y, Carrillo M, Arenas E. Interacciones farmacológicas potenciales en pacientes con enfermedad cardiovascular polimedicaados. *Salus* 2015; 19(2):11-17.
22. Mino-Leon D, Galvan-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernández S, Reyes-Morales H. Estudio farmacoepidemiológico de potenciales interacciones farmacológicas y sus determinantes, en pacientes hospitalizados. *Rev Invest Clin* 2011; 63(2):170-178.
23. Gómez L, Hernández C. Identificación e impacto clínico de las interacciones farmacológicas potenciales en prescripciones médicas del Hospital ISSSTE Pachuca, México. *Rev Mex Cienc Farm* 2006; 37(4):30-37.
24. Campos J, Aquino A, U Morales D, Herrera E, Velázquez F, Hernández R. Detección de interacciones medicamentosas en el Servicio de Medicina Interna del hospital general regional de Orizaba Veracruz. *RESPYN* [en línea]. 2006 [Consultado 24 junio de 2016]. Disponible en: [file:///C:/Users/Dell%20E6540/Downloads/farmacia\\_3%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Dell%20E6540/Downloads/farmacia_3%20(1).pdf).
25. Valdez P, Gallegos M, Ruiz A, Pérez A, Rosas O. Interacciones fármaco fármaco en centenarios de la ciudad de México. [en línea]. 2010 [Consultado 24 junio de 2016]. Disponible en: [http://www.evalua.cdmx.gob.mx/docs/estudios/i\\_iffccm\\_se-deso.pdf](http://www.evalua.cdmx.gob.mx/docs/estudios/i_iffccm_se-deso.pdf).
26. Salas RS, Perez ME, Melendez LS. Farmacovigilancia intensiva en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Mex Cienc Farm* 2012; 43(4):55-68.
27. Ibañez A. Alcalá M, Garcia J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un Servicio de Medicina Interna. *Farm Hosp* 2008; 32(5):293-297.
28. Informe al ejecutivo federal y al congreso de la unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Informe estadístico. México D.F. Instituto Mexicano del Seguro Social, Epidemiología. [en línea]. 2015 [Consultado 24 junio de 2016]. Disponible en:

- <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/informes/20142015/21InformeCompleto.pdf>.
29. Diagnóstico Estratégico. Plan Estatal de Desarrollo 2014-2019. Gobierno del estado de Baja California, México. [En línea]. 2014. [Consultado 16 junio de 2016]. Disponible en:  
[http://www.bajacalifornia.gob.mx/portal/gobierno/ped/doctos/diagnostico\\_estrategico.pdf](http://www.bajacalifornia.gob.mx/portal/gobierno/ped/doctos/diagnostico_estrategico.pdf).
  30. Wong L. ¿De qué nos enfermamos y de qué nos podemos morir en Baja California? Secretaría de Salud de Baja California, México [en línea]. 2010 [Consultado 24 junio de 2016]. Disponible en:  
[http://www.saludbc.gob.mx/descargas/pandemia/Panorama\\_Enfermedad\\_y\\_muerte\\_en\\_BC.pdf](http://www.saludbc.gob.mx/descargas/pandemia/Panorama_Enfermedad_y_muerte_en_BC.pdf).
  31. Rosas-Peralta M, Attie F. Enfermedad Cardiovascular. Primera causa de muerte de adultos en México y en el mundo. Arch de Cardiolo Mex 2007; 77:91-103.
  32. Enfermedades cardíacas, primera causa de muerte en México. Instituto Nacional de Salud Pública. [En línea]. 2015 [Consultado 24 junio de 2016]. Disponible en: <http://www.insp.mx/noticias/nutricion-y-salud/1372-enfermedades-cardiacas-primera-causa-de-muerte-en-mexico.html>.
  34. Bjerrum L, Lopez-Valcarcel BG, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. Eur J Gen Pract 2008; 14:23–29. DOI:10.1080/13814780701815116002E
  35. FBBV cardio libro.
  36. Piscitelli, S. & Rodvold, K. (2001). Drug interactions in infectious diseases (1st ed., pp. 13-38). Humana Press.
  37. Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B., & Kongkaew, C. (2014). Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics and drug safety, 23 (5), 489-497. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3592>

38. Anderson, J. and Nawarskas, J. (2001). CARDIOVASCULAR DRUG-DRUG INTERACTIONS. *Cardiology Clinics*, 19(2), pp.215-234.
39. Raut, A., Patel, P., Patel, C. and Pawar, A. (2017). Preventability, Predictability and Seriousness of Adverse Drug Reactions amongst Medicine Inpatients in a Teaching Hospital: A Prospective Observational Study. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL SCIENCES*, [online] 1(3), pp.1293--1299. Available at: <http://www.ijpcsonline.com/files/52-195.pdf> [Accessed 16 Mar. 2017].
40. Padmavathi, S., Manimekalai, K. and Ambujam, S. (2013). Causality, Severity and Preventability Assessment of Adverse Cutaneous Drug Reaction: A Prospective Observational Study in a Tertiary Care Hospital. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, [online] 7(12), pp.2765-2767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3919327/> [Accessed 16 Mar. 2017].
41. Hartwig, S., Siegel, J. and Schneider, P. (1992). Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*, (49), pp.2229-32.
42. Naranjo, C., Busto, U., Sellers, E., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E., Janacek, E., Domecq, C. and Greenblatt, D. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 30(2), pp.239-45.
43. Schumock, G. and Thornton, J. (1992). Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*, 27(6), p.538.
44. López Farré, A. & Macaya Miguel, C. (2009). *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA* (1st ed., pp. 87-97). Bilbao: Fundación BBVA.
45. Anderson JR, Nawarskas JJ. (2001). Cardiovascular Drug-Drug Interactiond. *Cardiol Clin*. May;19(2): 215-34,v.
46. Marengoni, A., Pasina, L., Concoreggi, C., Martini, G., Brognoli, F., & Nobili, A. *et al.* (2017). Understanding adverse drug reactions in older adults through drug–drug interactions. Retrieved 18 August 2017, from

[http://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(14\)00282-9/fulltext](http://www.ejinme.com/article/S0953-6205(14)00282-9/fulltext)

47. Amariles, P., Andrés Giraldo, N., & José Faus, M. (2007). Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Medicina Clínica*, 129(1), 27-35. <http://dx.doi.org/10.1157/13106681> [Accesado el 28 Mar. 2017]
48. Rodrigues, M., & Oliveira, C. (2016). Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 24(0). <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1316.2800>
49. Obreli-Neto, P., Nobili, A., De Lyra Júnior, D., Pilger, D., Guidoni, C., & Baldoni, A. *et al.* (2012). Incidence and Predictors of Adverse Drug Reactions Caused by Drug-Drug Interactions in Elderly Outpatients: A Prospective Cohort Study. *Journal Of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(2), 332. <http://dx.doi.org/10.18433/j3cc86>
50. Matanović, S., & Vlahović-Palčevski, V. (2014). Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 70(4), 483-490. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1648-3>
51. Sharma, S., Chhetri, H., & Alam, K. (2014). A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian Journal Of Pharmacology*, 46(2), 152. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.129303>
52. Roblek, T., Deticek, A., Leskovar, B., Suskovic, S., Horvat, M., & Belic, A. *et al.* (2016). Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug–drug interactions in patients with heart failure: A randomized, double-blind, controlled trial. *International Journal Of Cardiology*, 203, 647-652. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.206>
53. Fournier, J., Sommet, A., Durrieu, G., Poutrain, J., Lapeyre-Mestre, M., & Montastruc, J. (2012). Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French

- Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 28(2), 230-235. <http://dx.doi.org/10.1111/fcp.12014>
54. Teka, F., Teklay, G., Ayalew, E., & Teshome, T. (2016). Potential drug–drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Research Notes*, 9(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-016-2238-5>
55. Drugs & Diseases. (2017). The health. Retrieved 18 August 2017, from <http://reference.medscape.com/drug/adenocard-adenoscan-adenosine-342295#4>
56. Kiley, C., Cragin, D., & Roth, B. (2007). Omeprazole-associated Digoxin Toxicity. *Southern Medical Journal*, 100(4), 400-402. <http://dx.doi.org/10.1097/smj.0b013e31802f34ea>
57. Unge, P., Svedberg, L. E., Nordgren, A., Blom, H., Andersson, T., Lagerström, P. O., & Idström, J. P. (1992). A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 34(6), 509–512.
58. Gholami, K., Ziaie, S., & Shalviri, G. (2008). Adverse drug reactions induced by cardiovascular drugs in outpatients. *Pharmacy Practice (Internet)*, 6(1). <http://dx.doi.org/10.4321/s1886-36552008000100008>
59. Mateti, U., Rajakannan, T., Nekkanti, H., Rajesh, V., Mallaysamy, S., & Ramachandran, P. (2011). Drug-drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients. *Journal Of Young Pharmacists*, 3(4), 329-333. <http://dx.doi.org/10.4103/0975-1483.90246>
60. Murtaza, G., Khan, M., Azhar, S., Khan, S., & Khan, T. (2016). Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(2), 220-225. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.009>
61. Karamian, S. (2017). Investigation of Potential Drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients, Bhagwan Mahaveer Jain Hospital, Bangalore, India. *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Research*, 10(1), 1.

Retrieved from <http://ijppr.humanjournals.com/wp-content/uploads/2017/09/19.Shivah-Karamian.pdf>

62. Horn, J., Hansten, P., & Chan, L. (2007). Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases. *Annals Of Pharmacotherapy*, 41(4), 674-680. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1h423>
63. Lacasa, C., Humet, C., & Lacasa, P. (2000). Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento (1st ed., p. 259). Barcelona, España: Easo.
64. CIE – 10 OMS (2008) Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. (10th ed.). Washington, D.C.

## XI. ANEXOS

<b>Anexo 1. Algoritmo de Causalidad de la OMS</b>	
<b>Categoría</b>	<b>Descripción</b>
<b>Cierta</b>	Evento clínico, con una relación temporal plausible a la administración del medicamento, no puede ser explicado por la enfermedad de base u otras drogas. La respuesta a la suspensión de la droga debería ser clínicamente plausible. Debe ser definido usando un procedimiento de readministración si es necesario.
<b>Probable</b>	Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento e improbable que se atribuya a la enfermedad de base u otra droga, tiene una respuesta razonable a la suspensión de la droga.
<b>Posible</b>	Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, podría ser explicado por la enfermedad de base u otro medicamento. La información sobre la suspensión de la droga puede faltar o no ser clara.
<b>Condicional</b>	Evento clínico, la cual es esencial tener más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales se están examinando.
<b>Improbable</b>	Evento clínico, con una secuencia temporal a la administración del medicamento, la cual hace improbable una relación causal, y las cuales otros medicamentos, o enfermedad de base proveen una explicación plausible.
<b>Inclasificable</b>	Evento clínico no puede ser juzgado debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

## Anexo 2. Algoritmo de Naranjo

Preguntas	Si	No	N/A
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del fármaco?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el fármaco, o bien cuando se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas, distintas a los fármacos que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis del fármaco o menos severa cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo fármaco o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

**RAM definitiva: >9; RAM Probable: 5-8; RAM posible: 1-4; RAM dudosa: <1**

### Anexo 3. Escala de probabilidad de interacciones farmacológica HORN

Preguntas	Si	No	N/A
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. O NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7. ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluídas en la pregunta	+1	0	0

8)

10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la +1 -1 0  
dosis del fármaco precipitante o menor cuando se  
disminuyó la dosis de este mismo fármaco?

---

**Altamente probable: >8; Probable: 5-8; posible: 2-4; dudosa: <2**