

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



TRABAJO DE GRADUACION

*"INTERACCIONES POTENCIALES DE MEDICAMENTOS
Y SU FRECUENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
CRONICAS: CARDIACAS Y ENDOCRINOLOGICAS EN EL
HOSPITAL ROSALES, PERIODO DE ENERO A JUNIO DE 1988"*

PRESENTADO POR:

MIRIAM BEATRIZ MENDOZA URIBE

FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA



SEPTIEMBRE DE 1989

T
615.7
M539;



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

RECTOR

LICENCIADO JOSE LUIS ARGUETA ANTILLON

SECRETARIO GENERAL

INGENIERO RENE MAURICIO MEJIA MENDEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LICENCIADO SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO

DOCTORA MARIA GLADIS DE MENA GUERRERO

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, C.A.

ASESORES

DOCTORA ADELA BOLANOS

DOCTORA KELLY ZALDANA DE LOPEZ

JURADO CALIFICADOR Y EXAMINADOR

LICENCIADA BERTHA MARINA ARAUJO

LICENCIADA MARIA ARACELY CUBIAS SILVA

LICENCIADA ALMA JEANNETTE GODOY DE CORLETO

AGRADECIMIENTO

NUESTRO RECONOCIMIENTO SINCERO A LAS

DOCTORAS:

- ADELA BOLANOS
- KELLY ZALDAMA DE LOPEZ

POR SU VALIOSO APOYO, ORIENTACION Y CONSTANTE ESTIMULO, QUE NOS
BRINDARON EN LA ASESORIA DEL PRESENTE TRABAJO.

A LOS INTEGRANTES DEL JURADO CALIFICADOR Y EXAMINADOR:

LICENCIADAS:

- BERTHA MARINA ARAUJO
- MARIA ARACELY CUBIAS SILVA
- ALMA JEANNETTE GODOY DE CORLETO

PUES SUS OBSERVACIONES ENRIQUECIERON EL CONTENIDO DE LA PRESENTE
INVESTIGACION

A LAS AUTORIDADES DEL HOSPITAL ROSALES POR HABERNOS DADO LA
OPORTUNIDAD DE REALIZAR ESTE TRABAJO EN EL ARCHIVO GENERAL.

DEDICATORIA

- A DIOS : "SEA LA GLORIA", POR PERMITIRME LLEGAR AL FINAL DE ESTE CAMINO.
- A MI MADRE : ROSA MARIA URIBE, POR SU DEDICACION, ESFUERZO Y AMOR.
- A MI ESPOSO : EDGAR, POR SU AMOR Y APOYO DE SIEMPRE.
- A MIS HIJOS : EDGAR JOSE Y EMMANUEL ALEJANDRO. POR SU AMOR Y ALEGRIA.
- A MI HERMANO: HUGO RAFAEL, POR SU EJEMPLO Y ESPIRITU EMPRENDEDOR.
- A MIS HERMANOS: FRANCIS, IVAN, CARLOS Y PATY, POR SU CARINO.
- A MIS TIAS : LEONOR Y CRISTINA, POR SU CARINO.
- A MI FAMILIA TODA
- A MIS PROFESORES, COMPANEROS Y AMIGOS.

MIRIAM BEATRIZ

EL PRESENTE TRABAJO LO DEDICO A:

DIOS, A MIS PADRES (Q.D.D.G.), A MI HERMANO, MILTON ANIBAL (D), A MIS DEMAS HERMANOS Y SOBRINOS, AMIGOS Y AL PUEBLO SALVADORENO. PUEBLO QUE CON SU LUCHA Y SU SANGRE VERTIDA DE GENERACION EN GENERACION A FORMADO PROFESIONALES, CONSTRUYENDO ASI EL FUTURO DE NUESTRA PATRIA.

FRANCISCO REMBERTO

INDICE

CAPITULO		PAGINA
	Resumen	I
	Introducción	II
	Planteamiento del Problema	1
	Objetivo General	2
	Objetivos Específicos	2
I	Revisión de Literatura	3
II	Metodología de la Investigación	14
III	Resultados y Analisis de Resultados	19
IV	Discusión de Resultados	50
V	Conclusiones	53
VI	Recomendaciones	55
	Bibliografía	57
	Apendices y Anexo	

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo sobre el riesgo potencial de interacción de medicamentos en pacientes ambulatorios crónicos que asistieron a los servicios de Cardiología y Endocrinología del Hospital Rosales durante el semestre enero a junio de 1988.

Se investigó los pares potencialmente interactuantes de medicamentos, el número de interacciones posibles a que se vieron expuestos los pacientes, el riesgo de interacción potencial según número de medicamentos prescritos a cada paciente, así como, el número de servicios consultados y las características de la muestra en estudio.

La información se obtuvo de los expedientes clínicos revisados a través de una muestra estadísticamente representativa, utilizando el método aleatorio simple.

La investigación se realizó en el archivo del Hospital Rosales.

INTRODUCCION

El alto número de medicamentos existentes y su amplia variedad han permitido que éstos constituyan la base para la terapia de muchas enfermedades, ya sean éstas agudas o crónicas.

Los pacientes que adolecen de enfermedades crónicas, son tratados con determinados medicamentos que son el eje farmacoterapéutico. Sin embargo la presencia de otros estados patológicos obliga al médico a prescribir otros medicamentos; en cuyo caso se vuelve importante determinar el riesgo de interacción de medicamentos.

El interés que despierta conocer estos riesgos ha generado en los países Europeos y los Estados Unidos, estudios de investigación en apoyo al desarrollo de la Farmacovigilancia. Procurando la mayor seguridad posible en el uso de medicamentos a través de medidas sistemáticas que permitan el establecimiento de un análisis preventivo en el uso de medicamentos.

Tomando en cuenta la numerosa población que es atendida en el Hospital Rosales, se consideró importante y necesario realizar un estudio de esta naturaleza.

Con el propósito se realizó una investigación en una muestra

de expedientes clínicos tomados del período comprendido entre Enero a Junio de 1988, de los pacientes que asistieron a los servicios de Cardiología y Endocrinología del mencionado centro. Se analizaron las interacciones de medicamentos. Su frecuencia y relación con las variables encontradas.

Este trabajo se propone finalmente, señalar la importancia del papel que tiene el Profesional Químico-Farmacéutico en los programas de Farmacovigilancia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe evidencia de que en el Hospital Rosales haya un sistema de Farmacovigilancia.

El uso racional de medicamentos es la mejor garantía para un farmacoterapia efectiva, para ello es importante que toda institución de salud, realice programas que investiguen la realidad del uso terapéutico de los medicamentos.

El presente trabajo pretende investigar las interacciones potenciales entre medicamentos prescritos a pacientes ambulatorios crónicos en los servicios de Endocrinología y Cardiología en el Hospital Rosales (Enero a Junio 1988).

OBJETIVO GENERAL

Detectar el riesgo potencial de interacción de medicamentos y su frecuencia en pacientes ambulatorios bajo tratamiento por patología crónica en la especialidades de Cardiología y Endocrinología del Hospital Rosales.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Determinar el tipo de interacciones potenciales más frecuentes entre los medicamentos prescritos a pacientes de las especialidades de Cardiología y Endocrinología.

-Identificar los medicamentos con mayor grado de riesgo de interacción en las patologías investigadas.

-Establecer el grado de incidencia y frecuencia en cuanto al riesgo potencial de interacción en pacientes ambulatorios de las especialidades de Cardiología y Endocrinología.

-Demostrar la necesidad de realizar estudios de Farmacovigilancia señalando la importancia de la participación del Químico-Farmacéutico como especialista en medicamentos dentro de lo que es la Farmacia Hospitalaria.

CAPITULO I

REVISION DE LITERATURA

- ASPECTOS GENERALES

- FARMACOVIGILANCIA

La utilización de un medicamento tiene por objeto prevenir la enfermedad, aliviar ó restaurar la salud o contribuir a un diagnóstico, sin embargo por ser este una sustancia química no podemos descartar la posibilidad de un riesgo de provocar una reacción adversa.

No existen fármacos activos que estén desprovistos de efectos indeseables; cuando se dice que un determinado medicamento carece de efectos indeseables, lo más probable es que carezca de cualquier tipo de efecto, ya sea deseable o no.

En nuestro país no ha habido un desarrollo de la Farmacovigilancia y mucho menos de la farmacología clínica, por lo que el problema que genera el uso de medicamentos en nuestra población no se conoce con precisión.

Un primer intento por introducir al Químico-Farmacéutico, en el campo de la Farmacovigilancia, lo constituye un trabajo de

investigación sobre interacciones potenciales realizado en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, cuyos resultados son: De 2735 pacientes ambulatorios con patología crónica, el 19.36% de pacientes consultó tres o más servicios especializados teniendo un promedio de medicamentos prescritos de 3.75 en un rango de 1 a 16 medicamentos y el 47.31% presentó riesgo potencial de interacción y que el porcentaje fué directamente proporcional al Nº de medicamentos prescritos. (6)

El empleo de fármacos, es un aspecto de la terapéutica moderna, cuyo uso racional y seguro condiciona los resultados de la farmacoterapia, para ello es necesario un conocimiento más detallados de las propiedades y problemas asociados con los fármacos que se han de utilizar, ya que la utilización de medicamentos representa un papel central en el tratamiento de muchos pacientes.

Los principios en que se basa la farmacoterapia son:

- a) Los medicamentos tienen una acción farmacológica comprobada.
- b) La Farmacoterapia consiste en controlar las condiciones en que se realiza la acción farmacológica en el organismo para contrarrestar los efectos de la enfermedad.

Es evidente que la farmacoterapia es una actividad que tiene un manejo controlado de los fármacos, por lo que una causa importante de que aparezcan condiciones fuera de control, es la

administración concomitante de otro medicamento, ya que por definición, medicamento: "Es una entidad química capaz de modificar las funciones del organismo" (5).

Lo anterior nos lleva a ubicar a la Farmacovigilancia como un apoyo de la Farmacoterapia. La Farmacovigilancia consiste en un conjunto de actividades que tienen por objeto la identificación y la valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos o con características fisiológicas o patológicas comunes (5). Términos sinónimos son "seguimientos post comercialización" o el anglicismo "monitorización".

Volviendo al objeto de la farmacoterapia, encontramos que la asociación de medicamentos puede dar lugar a interacciones cuyas repercusiones que van más allá de un efecto sinérgico o antagónico, pueden ubicarse como un resultado de terapéutica que ni se busca ni se desea. De aquí se desprende que las interacciones son competencia de la Farmacovigilancia, por lo que los programas de Farmacovigilancia proponen como definición de interacción la siguiente:

"Una interacción es cualquier alteración de la respuesta previsible a la acción de un fármaco, y que sea consecuencia de la

acción concurrente en el organismo de otra sustancia química no producida por el mismo" (3)

- DETERMINANTES DE LA ACTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Existen factores que ejercen una influencia decisiva en la actividad de los medicamentos, dichos factores son entonces los determinantes de la actividad de los fármacos.

Se clasifican como:

a- Factores de entrada : ABSORCION

b- Factores de Disposición: DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION.

Por otra parte en los efectos farmacológicos influyen varios factores tales como: concentración del medicamento en la biofase, interacciones entre medicamentos y receptor; efectos de competencia, mecanismo de acción, efecto en la constitución química del organismo y toxicología. En cuanto a la respuesta clínica; los factores clínicos determinantes de la actividad de los medicamentos son: variables ambientales, efectos psicológicos, falta de precisión en el diagnóstico, enfermedades concurrentes e interacción de medicamentos.

De manera general podemos asumir que para que un medicamento ejerza su acción es preciso que ocurra el siguiente proceso:

- Tiene que llegar hasta el receptor tisular.
- Debe ejercer algún tipo de estímulo sobre él.
- Debe mantenerse un cierto tiempo en contacto con el receptor, en concentraciones superiores a las del umbral de estímulo, pero sin pasar un cierto nivel considerado como tóxico. (2)

El cumplimiento de estas tres condiciones generales, dan una respuesta farmacológica utilizable terapéuticamente. Los factores que pueden alterar esta respuesta farmacológica pueden actuar a dos niveles distintos:

1) Pueden influir en el transporte del fármaco hasta el punto de acción los cuales son llamadas : Interacciones farmacocinéticas, se incluye aquí las modificaciones a los procesos de absorción, distribución en sangre y tejidos, BIOTRANSFORMACION Y excreción.

2) Un segundo nivel son las interacciones que influyen directamente sobre la acción del fármaco en el receptor, o en la respuesta general a dicha acción: Interacciones Farmacodinámicas.

IMPORTANCIA CLINICA DE LAS INTERACCIONES Y DE LOS ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro de la realidad terapéutica es objeto de discusión y controversia entre aquellos que consideran a las interacciones como un peligro real y frecuente, frente a los que piensan que el fenómeno solo se produce de forma excepcional y sin mayor trascendencia clínica.

Existen una serie de factores que limitan la observación de una interacción a nivel clínico. En primer lugar, la mayor parte de las interacciones son muy difíciles de observar, pues frecuentemente pasan desapercibidas o confundidas con un efecto secundario de algunos de los medicamentos utilizados o como un síntoma más de la patología tratada al paciente. Por otra parte, existe una gran variabilidad en la importancia clínica de una misma interacción en pacientes diferentes, o incluso en dos periodos diferentes en una misma persona. Otro factor implicado es el tiempo preciso para que una interacción se manifieste. Se cree erradamente que una interacción aparece rápida y bruscamente, ésta puede tardar 2, 3 ó más semanas en manifestarse en términos clínicos. Las dosis de los medicamentos constituyen un factor de importancia relevante en una interacción medicamentosa. (5)

El hecho de que una interacción sea descrita en un estudio clínico no presupone que los resultados obtenidos constituyan una verdad irrefutable; hay que tener presente que dichos estudios se realizan en poblaciones con características muy diferentes a la que asiste a los Hospitales de nuestro país.

Por otra parte, continuamente son lanzados al mercado e introducidos a la red hospitalaria nuevos medicamentos que posteriormente son prescritos al paciente, sin un "juicio crítico" en la evaluación de los mismos.

Lo anterior evidencia la necesidad del desarrollo de actividades que tiendan a proporcionar mayor seguridad en el uso de medicamentos, lo cual a su vez es necesario para:

- a. Mejorar la eficiencia de la inversión.
- b. Reducir los costos de la farmacoterapia.
- c. Reducir riesgos en la terapia farmacológica para el paciente.

El uso correcto de medicamentos, solo es posible si hay una base farmacológica y una adecuada relación con los pacientes, en este sentido toma importancia los sistemas de farmacovigilancia en el Hospital, cuyas características fundamentales son:

1. La integración en las actividades y funciones propias del hospital, y
2. La delimitación de la población.

Como una actividad importante en este sistema y básica para determinar los riesgos potenciales relativos atribuibles a las distintas variables se encuentra la revisión sistematizada de las historias clínicas. A través de esta actividad partimos para algo

más importante, o sea la elaboración de perfiles farmacoterapéuticos con el propósito de llevar un seguimiento farmacológico a los pacientes.

La elaboración del perfil farmacoterapéutico de cada paciente, dentro del Programa de Farmacovigilancia exige que el Químico-Farmacéutico participe en él y juegue un papel importante por sus conocimientos amplios y específicos sobre medicamentos; además constituye una función clínica, en la cual está en capacidad de detectar las contraindicaciones e interacciones que pudieren resultar durante una terapia farmacológica o por coincidir las prescripciones de dos médicos al mismo paciente. De esta forma se colabora en el cumplimiento de la prescripción a través de una actividad de farmacovigilancia.

Para la Asociación Farmacéutica Americana, la definición de Perfil Farmacoterapéutico es la siguiente:

"Registro de Información Relativa a la Terapia Medicamentosa del Paciente."

Asimismo señala sus fines, como los siguientes:

- 1- Proporcionar la historia medicamentosa del paciente.
- 2- Proporcionar información sobre la utilización del medicamento por parte del paciente.
- 3- Proporcionar datos relativos al paciente y facilitar la comunicación con otros profesionales.

El seguimiento Farmacoterapéutico del paciente es considerado como el más importante servicio clínico que un farmacéutico puede prestar en el equipo de salud, en la ayuda al paciente y al médico. El desarrollo de los Perfiles Farmacoterapéuticos requiere de un trabajo sistemático, ya que cada prescripción y cada estado patológico que se presente merece diferente atención por parte del Farmacéutico, cada perfil difiere en los tipos de problemas que varían en cuanto a significación, urgencia y complejidad.

La Asociación Farmacéutica Americana, propone un método conformado por diez pasos para el análisis de la terapia medicamentosa en la construcción del perfil farmacoterapéutico.

Estos pasos son:

- 1- Historial de reacciones adversas.
- 2- Cambios posológicos injustificados.
- 3- Posologías erróneas.
- 4- Medicamentos duplicados.
- 5- Efectos adversos superpuestos.
- 6- Inapropiada dosis, vía, horario o forma farmacéutica.
- 7- Tratamiento de los efectos adversos.
- 8- Interacciones medicamento-medicamento.
- 9- Interacciones medicamento-enfermedad.
- 10- Tratamientos terapéuticos no razonados.

El éxito del perfil Farmacoterapéutico se apoya en los conocimientos farmacológicos del farmacéutico, en la documentación a su disposición (manual de interacciones, dosificaciones y/o posologías) y en el apoyo en un Centro de Información de Medicamentos. De esta manera el farmacéutico tiene en sus manos una información completa del tratamiento que recibe cada paciente, y puede por lo tanto; prevenir la aparición de reacciones adversas ya sea por causa de sensibilización alérgica, por interacciones medicamentosas o por dosificación incorrecta.

Resulta entonces necesario señalar que esa calificación del farmacéutico con una clara orientación clínica, tiene su mayor apoyo en la Farmacia Clínica, el desarrollo de la misma se logra solamente a través de una integración responsable del Farmacéutico, en lo referente a los medicamentos, con todas las disciplinas sanitarias relacionadas con la farmacoterapia, este desarrollo requiere de un farmacéutico con amplios conocimientos sobre farmacología y terapéutica.

Sin embargo, en nuestro país el desarrollo de la farmacia clínica y lo que es más, preparar farmacéuticos con miras al fomento y promoción de la salud, está limitado por una visión Industrial de la formación académica del Químico Farmacéutico y su Inserción laboral en nuestra sociedad.

CAPITULO II

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIONA- SUJETO

La población que se estableció para se estudiada fué los pacientes ambulatorios crónicos de las especialidades cardiología y endocrinología, por presentar una demanda alta de consulta externa.

Tamaño de la muestra: El estudio obedece a un análisis descriptivo retrospectivo que comprende del mes de enero a junio de 1988.

De acuerdo a los datos del registro del archivo general del Hospital Rosales el total de cuadros clínicos de pacientes por mes fué el siguiente:

<u>M E S</u>	<u>Nº EXPEDIENTES</u>
Enero	1255
Febrero	1312
Marzo	1123
Abril	1242
Mayo	1310

Total	7,571

Determinación del tamaño de la muestra (n) Fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \cdot P \cdot Q \cdot N}{(N-1) \cdot E + Z^2 \cdot P \cdot Q}$$

Donde:

Z: Valor crítico del coeficiente de confianza.

P: Proporción población de la ocurrencia del fenómeno.

Q: Proporción poblacional de la no ocurrencia del fenómeno.

N: Tamaño de la población.

E: Error muestral. Error máximo a cometer en la investigación máxima que se permite entre un estadístico y un parámetro.

VALORES

Z= 95% en tablas de 1.96.

P= 56%.

Q= 44%.

N= 7.571.

E= 5%

SUSTITUYENDO

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.56 \times 0.44 \times 7.57}{(0.05)^2 \times 7570 + (1.96)^2 \times 0.56 \times 0.44} = 361$$

Selección de la Muestra.

Se utilizó el método de Muestreo Aleatorio Estratificado Proporcional, que consiste en tomar los 361 expedientes de la muestra de cada mes proporcionalmente.

Para elegir las 361 historias clínicas al azar se utilizó una tabla de números aleatorios.

M E S	Nº EXPEDIENTES	CALCULO	MUESTRA
Enero/88	1255	$1255/7571 \times 361$	60
Febrero/88	1312	$1312/7571 \times 361$	63
Marzo/88	1123	$1123/7571 \times 361$	54
Abril/88	1242	$1242/7571 \times 361$	59
Mayo/88	1310	$1310/7571 \times 361$	62
Junio/88	1329	$1329/7571 \times 361$	63
			----- 361

B-AMBITO Y PROCEDIMIENTO.

La realización del estudio comprende tres etapas:

B.1 Revisión de expedientes clínicos.

Efectuada exclusivamente en el archivo del Hospital Rosales, para obtener un listado de medicamentos prescritos en los servicios médicos consultados. La revisión de los expedientes fue personal y los datos obtenidos colectados en formulario 1, diseñado para ese fin. (ANEXO 1)

B.2 Recopilación de datos.

De cada uno de los 361 expedientes. Se colectó los siguientes datos:

Números de expedientes, número de servicios médicos consultados, sexo, edad, medicamentos prescritos, y fecha de prescripción. El análisis estadístico de estos datos se encuentra en las gráficas 2A, 2B y 3.

B.2.1 Listado de Interacciones potenciales.

En base al análisis de las combinaciones de medicamentos prescritos en los servicios médicos consultados y confrontada con la bibliografía existentes al respecto, se elaboró una lista de posibles interacciones.

B.3 Tabulación de datos.

Se ordenaron pares de medicamentos potencialmente interactuantes, clasificándolos por su nombre genérico. Estos datos aparecen en la tabla I y la frecuencia de exposición según categorías farmacológicas en tabla II.

DEFINICION DE VARIABLES

Las variables estudiadas en el presente trabajo son las siguientes y se encuentran tabuladas y analizadas en el capítulo II.

- Magnitud de las interacciones potenciales: incidencia y frecuencia.
- Relación entre el número de medicamentos prescritos y el número de pacientes.
- Número máximo de medicamentos prescritos simultáneamente, a los pacientes, durante el período de estudio.
- Número total de pacientes con riesgo potencial de interacciones.
- Lista de medicamentos a interactuar por categoría farmacológica y su frecuencia.
- Relación entre número de medicamentos y riesgo potencial de interacciones.
- Relación entre número de medicamentos y número de servicios médicos consultados.
- Relación entre número de servicios médicos consultados y el riesgo potencial de interacciones.

METODO ESTADISTICO.

Se incluyó la prueba chi-cuadrado (χ^2), con un nivel de significancia de 0.01.

CAPITULO III

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

1. EXPEDIENTES CLINICOS.

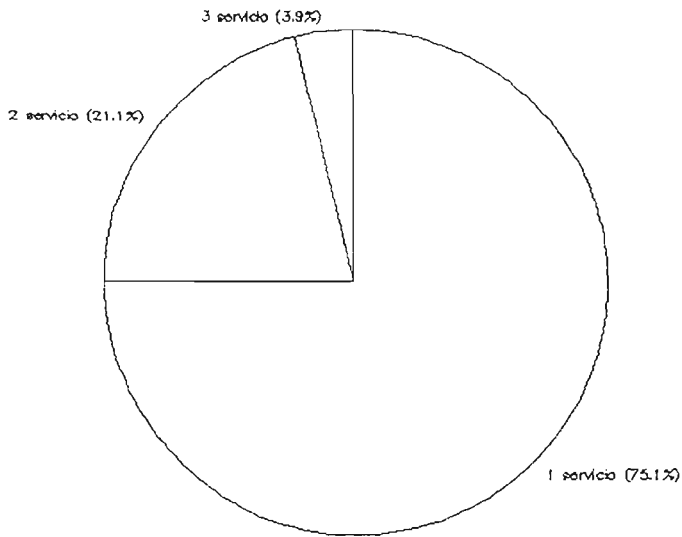
Los resultados son esquematizados en gráficos de pastel, de barras o polígono de frecuencia.

Los datos tomados de cada expediente comprende la siguiente información:

Nº de expediente, nombre del paciente, edad, sexo, diagnóstico principal, servicios visitados, medicamentos prescritos, fecha de prescripción. Los datos referidos al período de estudio, y recolectados en formulario # 1.

2.- SERVICIOS CONSULTADOS. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA:
 FRECUENCIA DE EDAD, SEXO DE LOS SUJETOS.

GRAFICO A. SERVICIOS CONSULTADOS
 VRS. PORCENTAJE DE PACIENTES

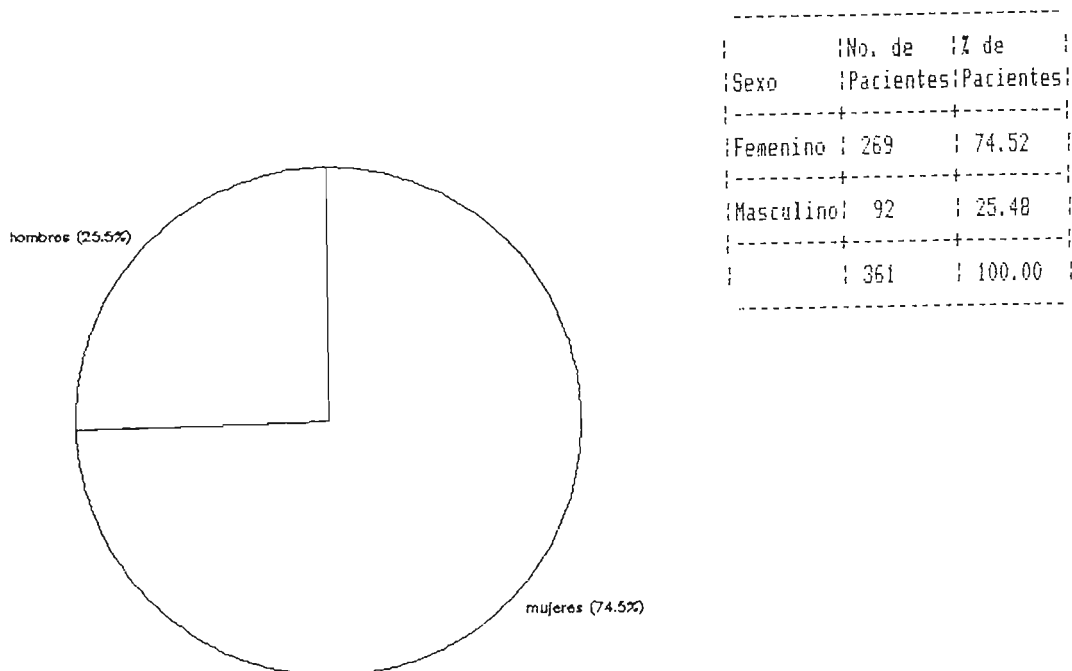


No. de servicio Medico	No. de Pacientes	% de Pacientes
1	271	75.07
2	76	21.05
3	14	3.88

En el Hospital Rosales el paciente tiene acceso a los siguientes servicios médicos: Endocrinología, Otorrinolaringología, Urología, Cardiología, Oftalmología, Gastroenterología, Ortopedia, Dermatología, Oncología, Medicina General y Cirugía. De los cuáles, puede solicitar consulta en uno o más.

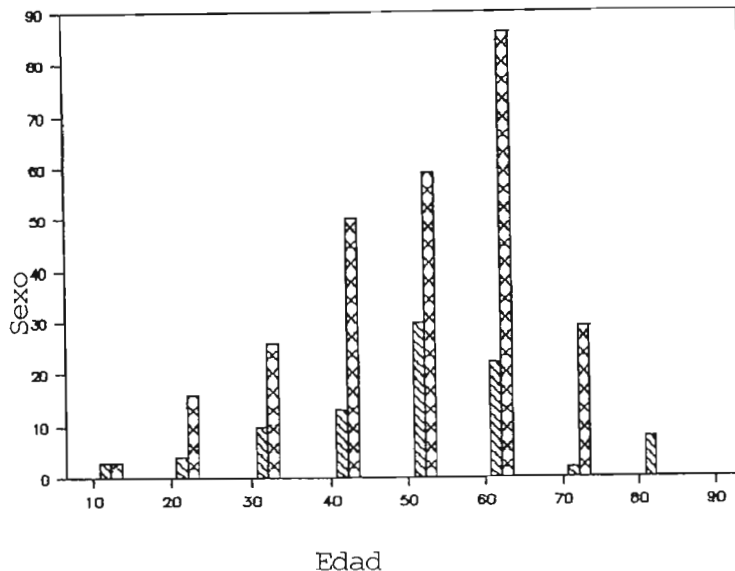
Los datos del gráfico A indican que el mayor porcentaje de los pacientes consultó un solo servicio médico (75.1 %). La tabulación comprende el registro del número de pacientes por servicio y su porcentaje respectivo.

GRAFICO B. PORCENTAJE DE PACIENTES
SEGUN SEXO. -



El gráfico B, refiere los datos tabulados en cuanto a número de pacientes femeninos y pacientes masculinos muestreados; la representación gráfica distingue un mayor porcentaje (74.5 %) de pacientes femeninos.

GRAFICO C. FRECUENCIA DE EDADES
POR SEXO. -

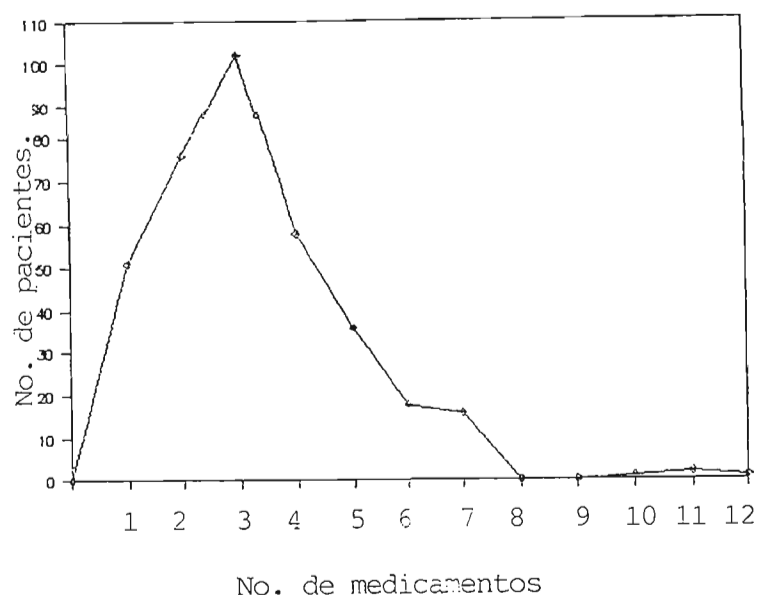


	Hombres		Mujeres	
Edad	Fr.	%	Fr.	%
11-20	3	0.83	3	0.83
21-30	4	1.11	16	4.43
31-40	10	2.77	26	7.21
41-50	13	3.60	50	13.85
51-60	30	8.31	59	16.34
61-70	22	6.10	86	23.82
71-80	2	0.55	29	8.03
81-90	8	2.22	0	0.03

mujeres
Hombres

En el gráfico C, se esquematizan los datos tabulados con respecto a el número de pacientes según la edad. Gráficamente puede distinguirse que la frecuencia de pacientes más alta corresponde a pacientes femeninos cuyo porcentaje registra un 23.82% de la muestra, con edades que se encuentran entre 61 y 70 años de edad. Además del resultado se desprende que los pacientes geriátricos (mayores de 60 años de edad) forman un 40.72% del total de la muestra.

3.- NUMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS VRS. NUMERO DE PACIENTES.



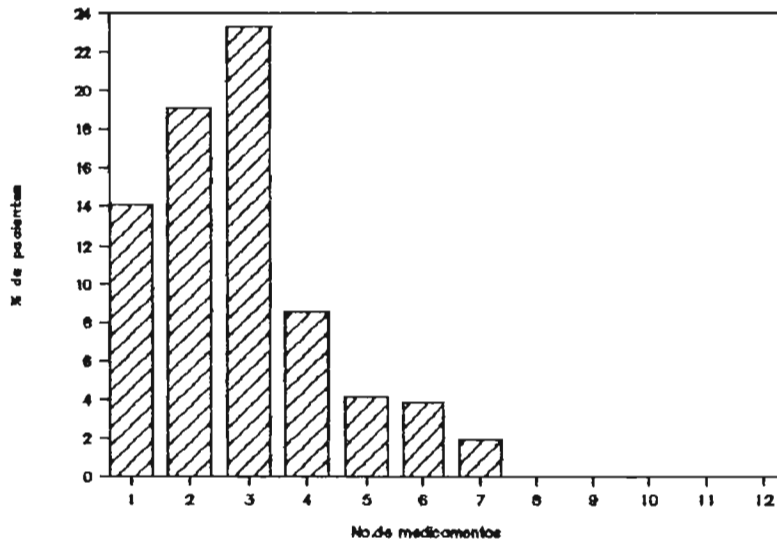
No. de Medicamentos	No. de Pacientes	% de Pacientes
1	51	14.13
2	76	21.05
3	102	28.25
4	59	16.07
5	36	9.97
6	18	4.99
7	16	4.43
8	--	----
9	--	----
10	1	0.28
11	2	0.55
12	1	0.28

La tabulación comprende el número de medicamentos prescritos en lo que se refiere al número y porcentaje de pacientes que lo recibieron.

El diagrama de polígono de frecuencia representa la frecuencia de pacientes por número de medicamentos, alcanzando la máxima frecuencia el dato relativo a 3 medicamentos, con un porcentaje de 28.25%

4.-NUMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS VRS No. DE SERVICIO
MEDICOS CONSULTADOS.

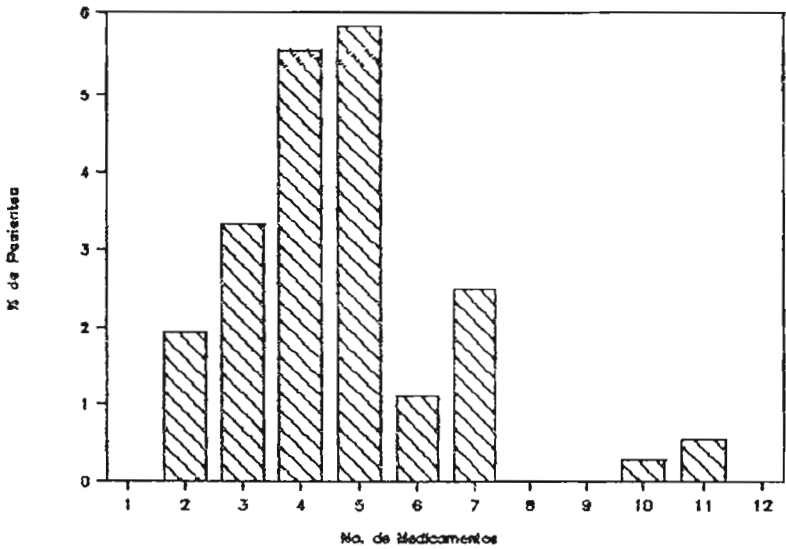
GRAFICO A. NUMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS (SIMULTANEAMENTE)
VRS. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE CONSULTARON UN SERVICIO
MEDICO.



No. de Medicamentos	No. pacientes	Fr.	%
1	51		14.13
2	69		19.11
3	84		23.27
4	31		8.59
5	15		4.15
6	14		3.88
7	7		1.94
9	--		----
10	--		----
11	--		----
12	--		----

UN SERVICIO: En el gráfico se distingue las barras que corresponde al mayor porcentaje de pacientes (23.27%) que recibió 3 medicamentos en forma simultánea y el menor porcentaje (1.94%) recibió 7 medicamentos en forma simultanea.

GRAFICO B. N° DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS SIMULTANEAMENTE VRS PORCENTAJE DE PACIENTES QUE CONSULTARON 2 SERVICIOS MEDICOS.



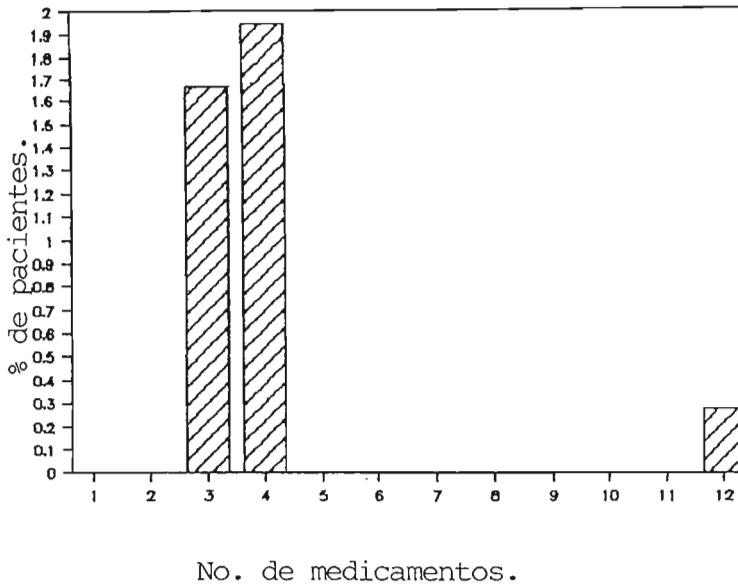
(No. de Medicamentos)	(No. de Pacientes)	(%)

1	0	0.00
2	7	1.94
3	12	3.32
4	20	5.54
5	21	5.82
6	4	1.11
7	9	2.49
8	--	0.00
9	--	0.00
10	1	0.29
11	2	0.55
12	--	0.00

DOS SERVICIOS:

En el gráfico se distinguen un 5.82% como el mayor porcentaje de pacientes que recibieron un total de 5 medicamentos simultáneamente; encontrándose un 0.55% de pacientes que recibieron 11 medicamentos.

GRAFICO C. N° DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS SIMULTANEAMENTE VRS % DE PACIENTES QUE CONSULTARON 3 SERVICIOS MEDICOS.



No. de Medicamentos	No. de pacientes 3 servicios	Sr.	%
1	---	---	---
2	---	---	---
3	6	---	1.66
4	7	---	1.94
5	---	---	---
6	---	---	---
7	---	---	---
8	---	---	---
9	---	---	---
10	---	---	---
11	---	---	---
12	1	---	0.28

TRES SERVICIOS:

Se observa un mayor porcentaje (1.94%) de pacientes que recibieron 4 medicamentos sumultáneamente; a si mismo se detecta un 0.28% de pacientes que recibieron 12 medicamentos.

TABLA I
PARES DE MEDICAMENTOS INTERACTUANTES.

Categorías	Medicamentos Interactuantes	Frecuencia de expo	% de frec. expo.
ENDO- CRINO- LOGICAS.	Tolbutamida-Ac. Acet. Salic.	23	15.54
	Tolbutamida-Fenitoína	8	5.41
	Tolbutamida-Trimetoprin. S.	3	2.03
	Tolbutamida-Levotirosina	6	4.05
	Tolbutamida-Furosemida	3	2.03
	Insulina-Ac. Acetil Salic.	15	10.14
	Insulina-Fenitoína	12	8.11
CARDIO- LOGICAS.	Digoxina-Cimetidina	6	4.05
	Digoxina-Furosemida	19	12.84
	Digoxina-Hidroclorotiazida	7	4.73
	Digoxina-Propranolol	3	2.03
	Digoxina-Verapamil	6	4.05
	Digoxina-Hidralazina	4	2.70
	Propranolol-Diazepan	3	2.03
OTRAS	Ampicilina-Cloranfenicol	6	4.05
	Ampicilina-Eritromicina	3	2.03
	Cimetidina-Metoclopramida	1	0.67
	Ac. Acetil. Salic.-Indometacina	3	2.03
	Ac. Acetil. Salic.-Hidroxi. Al, Mg.	1	0.67
	Hidroxiclortiazida-Indometacina	7	4.73
	Fenitoína-Trimetoprin S.	5	3.38
	Fenitoína-Ac. Acetil Salicil.	4	2.70

El cuadro anterior presenta interacciones potenciales de medicamentos propios de las patologías estudiadas, así como también otras interacciones de medicamentos que se dieron debido a que los pacientes consultaron otros servicios médicos.-

TABLA II

FRECUENCIA DE EXPOSICION A INTERACCION SEGUN CATEGORIA FARMACOLOGICA

CATEGORIA FARMACOLOGICA	FRECUENCIA DE EXPOSICION	% DE EXPOSICION
- ANALGESICOS	4	2.70
- ANTAGONIST REC H2	1	0.67
- ANTIBIOTICOS	9	6.08
- ANTICONVULSIVANTES	9	6.08
- ANTIHIPERTENSIVOS	3	2.03
- DIGITALICOS	45	30.40
- DIURETICOS	7	4.73
- HIPOGLUCEMIANTES.	70	47.30

5. -CLASIFICACION DE LAS INTERACCIONES POR CATEGORIA FARMACOLOGICA.

Los medicamentos interactuantes se listan por categoría farmacológica, describiendo: medicamentos interactuantes, tipo de interacción y mecanismo de interacción. Este listado se obtuvo a partir de una análisis combinatorio de los medicamentos prescritos potencialmente interactuantes; graficandose estos resultados.

1 ANTAGONISTA DE RECEPTORES H2 (CIMETIDINA)

INTERACCIONA CON:

1.1 METOCLOPRAMIDA

TIPO DE INTERACCION: Via oral, da lugar a una reducción de la absorción de la cimetidina. Riesgo de pérdida de control antiulceroso. (S)

MECANISMO: El mecanismo se fundamenta en que la METOCLOPRAMIDA, acelera en tránsito y vaciamiento gástrico lo que hace que disminuya la absorción de la CIMETIDINA, que se absorbe en un 60 a 70 % a nivel gastrointestinal, por otra parte la CIMETIDINA por ser un inhibidor hepático aumenta los efectos de la METOCLOPRAMIDA.

2. ANTIBIOTICOS (AMPICILINA)

INTERACCIONA CON:

2.1 CLORANFENICOL

TIPO DE INTERACCION: Inhibe la acción bactericida de la ampicilina

MECANISMO: Los antibióticos bactericidas que actúan destruyendo la célula bacteriana en el momento de su división, necesitan para actuar eficazmente un ritmo rápido de reproducción celular; puesto que los antibióticos bacteriostáticos bloquean el ciclo vital bacteriano y por ello la fase reproductiva, su acción interfiere con la acción de los bactericidas.

2.2 ERITROMICINA:

TIPO DE INTERACCION: Algunas veces presentan SINERGISMO y otras ANTAGONISMO:

MECANISMO: Disminuye la síntesis de proteínas a nivel bacteriano y en base al microorganismo y a la duración de la exposición, su acción es bactericida o bacteriostática (Bevan), probablemente su acción antagónica se deba a que actúa en forma diferente que la Ampicilina, bloqueando la acción Bactericida de ésta última; por otra parte la Eritromicina se concentra en el hígado, por ello se considera

que los niveles séricos de la Ampicilina se mantienen por más tiempo. (acción sinérgica)

3. HIPOGLUCEMIANTES ORALES (TOLBUTAMIDA)

INTERACCIONA CON:

3.1 ACIDO ACETILSALICILICO (ASA)

TIPO DE INTERACCION: La acción hipoglucemiante resulta potenciada con la administración simultánea de ASA. (21)

MECANISMO: Los salicilatos pueden desplazar a las sulfonilureas de sus lugares de unión a proteínas plasmáticas, dando lugar a un aumento en la concentración de medicamento libre en sangre, corriéndose el riesgo de una hipoglucemia. (21)

3.2 FENITOINA

TIPO DE INTERACCION: La administración de fenitoína puede producir un aumento de la glucemia, por lo que es posible una reducción del efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos orales, ocasionando un riesgo de pérdida de control del antidiabético.

MECANISMO: La fenitoína puede inhibir la secreción de insulina , mediante una estimulación de la bomba sodio-potasio de las membranas de las células pancreáticas BETA, lo que conllevaría a una disminución de las concentraciones intracelulares de sodio, con la siguiente depresión de la excitabilidad de las células pancreáticas.

3.3 TRIMETOPRIN SULFA

TIPO DE INTERACCION: Potenciación del efecto hipoglucemiante.

MECANISMO: Desplazamiento del hipoglucemiante de las proteínas pancreáticas. Bloqueo de las ENZIMAS METABOLIZADORAS de los antidiabéticos, dada su similitud estructural con las sulfamidas, y por la alteración de los sistemas de eliminación renal de los hipoglucemiantes; posiblemente por competencia por los mecanismos de transporte.

3.4 TIROSINA

TIPO DE INTERACCION: Puede causar un incremento en los requerimientos de los hipoglucemiantes orales.

MECANISMO: Debido a que las hormonas tiroideas influyen en un sin número de acciones Bioquímicas como es el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos el cual los intensifica.

3.5 FUROSEMIDA

TIPO DE INTERACCION: Los diuréticos pueden antagonizar la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas. Riesgo de pérdida de control de la diabêtes.

MECANISMO: Las sulfonilureas actuan estimulando la liberación de insulina de las células beta de los islotes de LANGERHANS. Los diuréticos contrarrestan esta acción al impedir la secreción de insulina por el páncreas; por un mecanismo aún desconocido.

4. INSULINA

INTERACCIONA CON:

4.1 ACIDO ACETIL SALICILICO

TIPO DE INTERACCION: Tiende a decrecer la hiperglicemia de los diabéticos. Riesgo de coma hipoglucémico.

MECANISMO: Puede tener un efecto intrínstico en el metabolismo de carbohidratos.

4.2 FENITOINA

TIPO DE INTERACCION: La FENITOINA puede inhibir la secreción endógena de insulina, causando síntomas clínicamente significativos tipos de hiperglicemia, tales como ataxia, letargo, coma, hipotensión, polidipsia y poliuria. De esta forma pueden llegar a ser necesarias cantidades mayores de insulina en los pacientes diabéticos.

MECANISMO: La FENITOINA puede disminuir la secreción de insulina mediante la estimulación de la bomba sodio-potasio disminuyendo la concentración intracelular de sodio, deprimiendo de esta forma, la excitabilidad de las células pancreáticas.

5 ANALGESICOS

ACIDO ACETIL SALICILICO

INTERACCIONA CON:

5.1 INDOMETACINA

TIPO DE INTERACCION: Descenso de los niveles sanguíneos de INDOMETACINA.

MECANISMO: Probablemente se deba a una inhibición de la absorción intestinal de la INDOMETACINA provocada por los salicilatos. También el uso concurrente incrementa el riesgo de los efectos adversos gastrointestinales incluyendo ulceración con pérdida de sangre (21)

5.2 HIDROXIDO MAGNESIO-ALUMINIO

TIPO DE INTERACCION: Disminución de los niveles hemáticos de salicilatos. Pérdida de eficacia terapéutica de los salicilatos.

MECANISMO: Los antiácidos tienden a producir una alcalinización de la orina. En estas condiciones, la reabsorción tubular renal de los salicilatos queda disminuida, lo que conduce a una más rápida excreción renal, y por ello una disminución de los niveles plasmáticos de los salicilatos.

6 DIURETICOS TIAZIDICOS

HIDROCLOROTIAZIDA

INTERACCIONA CON:

6.1 INDOMETACINA

TIPO DE INTERACCION: Reducción del efecto ANTIHIPERTENSIVO de las TIAZIDAS.

MECANISMO: La INDOMETACINA inhibe la síntesis de prostaglandinas tanto a nivel renal como extrarenal, lo que puede conducir a una reducción de la diuresis (como consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo renal).

7 DIGITALICOS - DIGOXINA

INTERACCIONA CON:

7.1 FUROSEMIDA

TIPO DE INTERACCION: Aumenta la toxicidad de la digoxina por disminución de los niveles de potasio.

MECANISMO: La acción digitálica se basa en alterar el equilibrio sodio potasio a ambos lados de la membrana miocárdica, por interferencia con la enzima ATP-ASA que interviene en los procesos de transporte activo de iones a través de la membrana.

Puesto que la acción se ejerce sobre la concentración de iones, los niveles plasmáticos de estos, especialmente de potasio, influyen decididamente en dicha acción. Un efecto de potenciar la acción digitálica ocurre cuando existe un descenso de los niveles plasmáticos de potasio. Si la hipokalemia es lo SUFICIENTEMENTE INTENSA o la dosis digitálica, lo bastante alta, puede precipitarse un cuadro de intoxicación digitálica.

7.2 HIDROCLOROTIAZIDA

TIPO DE INTERACCION: La administración conjunta de diuréticos eliminadores de potasio y glucósidos cardiotónicos puede dar aumento de la toxicidad de estos últimos.

MECANISMO: idem (furosemida)

7.3 PROPRANOLOL

TIPO DE INTERACCION: Aumenta el riesgo de bradicardia en pacientes con intoxicación digitalica.

MECANISMO: Si bien el propranolol es usado en el tratamiento de arritmias digitalicas inducidas, la bradicardia puede ser potencializada por el propranolol, debido a la depresión aditiva del nódulo A V. (21)

7.4 VERAPAMIL

TIPO DE INTERACCION: Sucede un aumento de los niveles plasmáticos del cardiotónico. Riesgo de intoxicación digitalica.

MECANISMO: La concentración del digitalico, puede ser aumentado en el uso concurrente de VERAPAMIL Y DIGOXINA por competencia en la unión a las proteínas séricas; también debido a que el verapamil es un bloqueador de los canales de calcio, esto origina una reducción intracelular de calcio, dando lugar a una disminución de la contractibilidad del miocardio. El uso simultáneo puede dar como resultado excesiva bradicardia, por el efecto aditivo de la depresión de la conducción nodal A V. (21)

7.5 CIMETIDINA

TIPO DE INTERACCION: La administración conjunta de cimetidina con digoxina puede dar lugar a una reducción de los niveles plasmáticos del cardiotónico, con el riesgo de pérdida de la eficacia terapéutica de la digoxina.

MECANISMO: Se ha sugerido que la cimetidina podría reducir la absorción de la digoxina como consecuencia de la elevación del pH gástrico e intestinal producida por la cimetidina.

7.6 HIDRALAZINA

TIPO DE INTERACCION: Reducción de los niveles plasmáticos de digoxina, riesgo de subdigitalización.

MECANISMO : Es una interacción generalizada para otros vasodilatadores. Esta vasodilatación puede provocar un aumento del flujo sanguíneo renal, lo que incrementaría la secreción tubular renal de la digoxina. (5)

8 ANTIHIPERTENSIVOS (PROPRANOLOL)

INTERACCIONA CON:

8.1 DIAZEPAN

TIPO DE INTERACCION: La combinación de propranolol con cualquier benzodiazepina puede dar lugar a una potenciación

del efecto y la toxicidad del agente benzodiazepinico.

MECANISMO: Debido a la alta lipofilidad y penetración en el S.N.C. del propranolol, los efectos del diazepam en el S.N.C. (somnolencia, alucinaciones, depresión mental) pueden ser aumentados (21)

9 ANTICONVULSIVANTES (FENITOINA)

INTERACCIONA CON:

9.1 TRIMETOPRIN-SULFA

TIPO DE INTERACCION: Aumento de los niveles plasmáticos y riesgo de intoxicación con FENITOINA.

MECANISMO: Inhibición del metabolismo hepático de fenitoína por parte de las sulfas y/o desplazamiento de la FENITOINA de sus uniones con proteínas plasmáticas.

Ambos mecanismos no son incompatibles, por lo que pudiera ser que cualquier compuesto que contenga sulfa interactúa con la fenitoína por las 2 vías a la vez. (5)

9.2 ACIDO ACETIL SALICILICO

TIPO DE INTERACCION: Aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína.

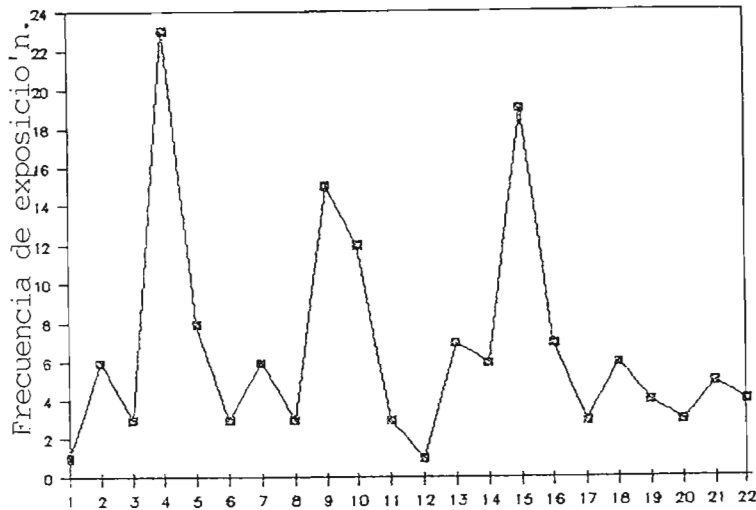
MECANISMO: Desplaza a la fenitoína de la unión a proteínas plasmáticas.

TABLA III

PARES DE MEDICAMENTOS INTERACTUANDO

MEDICAMENTOS INTERACTUANTES	FRECUENCIA DE EXPOSICION	PORCENTAJE DE FRECUENCIA E.
01 Cimetidina-Metoclopramida	1	0.67
02 Ampicilina-Cloranfenicol	6	4.05
03 Ampicilina-Eritromicina	3	2.03
04 Tolbutamida-Ac. acetil salicil	23	15.54
05 Tolbutamida-Fenitoína	8	5.41
06 Tolbutamida-Trimeto p. sulf	3	2.03
07 Tolbutamida-Levotirosina	6	4.05
08 Tolbutamida-Furosemida	3	2.03
09 Insulina-Ac. acetil salicil	15	10.14
10 Insulina-Fenitoína	12	8.11
11 Ac.Acet.salic.-Indometacina	3	2.03
12 Ac.Acet.salic.-Hidroxi-Al.Mg	1	0.67
13 Hidroclorotiazida-Indometac	7	4.73
14 Digoxina-Cimetidina	6	4.05
15 Digoxina-Furosemida	19	12.84
16 Digoxina-Hidroclorotiazida	7	4.73
17 Digoxina-Propranolol	3	2.03
18 Digoxina-Verapamil	6	4.05
19 Digoxina-Hidralazina	4	2.70
20 Propranolol-Diazepan	3	2.03
21 Fenitoína-Trimetopin-Sulf.	5	3.38
22 Fenitoína-Ac. acetil salic.	4	2.70

6.- FRECUENCIA DE INTERACCIONES POTENCIALES VRS PARES DE MEDICAMENTOS.



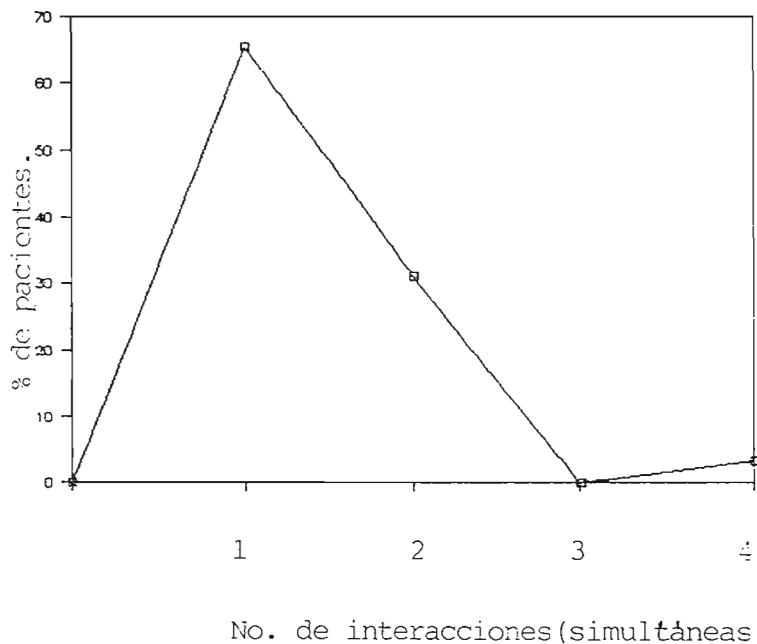
Pares interactuantes (c'odigo)

El an&alisis combinatorio de los medicamentos prescritos a los pacientes, permiti&on la elaboraci&on de la tabla III de pares de medicamentos potencialmente interactuantes. El gr&afico que la acompa&na denota que la combinaci&on tolbutamida-aspirina cuyo potencial de interacci&on esta registrado en la bibliografia, presenta el porcentaje (15.54%) m&as alto en cuanto a pacientes

que recibieron medicamentos simultáneamente con riesgo de interacción potencial. Dato importante lo constituye la combinación de digoxina-furosemina con un 12.84% de interacciones potenciales. Las categorías de medicamentos cuya acción farmacológica es hipoglucemiante totalizan un 47.31% de interacciones potenciales, mientras que los digitálicos presentan un 30.40 % de interacciones potenciales en el total de la muestra de los pacientes expuestos a interacciones potenciales.

7.- PACIENTES EXPUESTOS A INTERACCIONES POTENCIALES.

GRAFICO: PORCENTAJE DE PACIENTES VRS N° DE INTERACCIONES AL QUE ESTA EXPUESTO, SIMULTANEAMENTE.



No. de int. Medicamentos	% de Pacientes	% de Pacientes
1	97	65.54
2	46	31.08
3	--	---
4	5	3.38

Se tabulan los datos de acuerdo al número de interacciones al que se está expuesto y que van del 1 al 4.

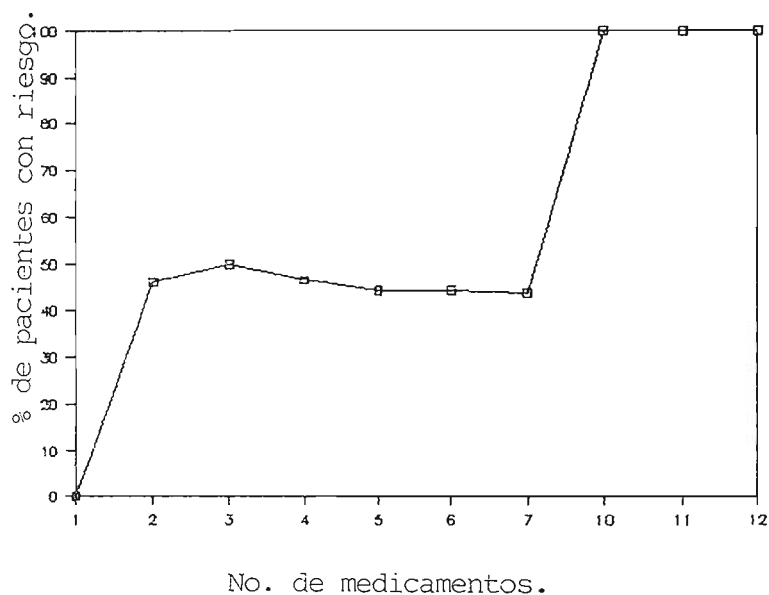
El mayor número de pacientes están expuestos a una interacción (65.54%)

TABLA IV

NUMERO DE MEDICAMENTOS Y PORCENTAJES DE PACIENTES CON
RIESGO POTENCIAL DE INTERACCION

No. MEDICAMENTO	No. PACIENTES	No. PTES. EN RIESGO	PORCENT. DE PTES. CON RIESGO POTEN. DE INTERACCION
1	51	0	0.00
2	76	35	46.05
3	102	51	50.00
4	58	27	46.55
5	36	16	44.44
6	18	8	44.44
7	16	7	43.75
10	1	1	100.00
11	2	2	100.00
12	1	1	100.00

8.- PORCENTAJE DE PACIENTES CON RIESGO DE INTERACCION POTENCIAL
VRS NUMERO DE MEDICAMENTOS.



En el gráfico del polígono de frecuencias se observa que a medida que aumenta el número de medicamentos aumenta el porcentaje de exposición. Así que los pacientes que recibieron de 10 a 12 medicamentos presentaron el 100% de exposición. Esta gráfica se basa en la tabla IV.

CALCULOS ESTADISTICOS

$$X^2 = \sum_{j=1}^K \frac{(O_j - E_j)^2}{E_j}$$

Fórmula para calcular Chi-Cuadrado; medida de discrepancia existente entre las frecuencias observadas y esperadas. El total de categorías de frecuencia es K.

En donde:

X^2 : Chi-Cuadrado

O_j : Frecuencia observada. Porcentaje de pacientes con riesgo potencial de interacción por número de medicamentos.

E_j : Frecuencia esperada. Número de pacientes con riesgo potencial de interacción entre número total de pacientes.

V : Grados de Libertad. $V = K - 1$

Estableciendose las siguientes hipótesis:

H_0 = El número de interacciones es independiente del número de medicamentos prescritos. (HIPOTESIS NULA)

H_1 = El número de interacciones es dependiente del número de medicamentos prescritos. (HIPOTESIS ALTERNA)

REGLA DE DECISION

Se tiene un valor r de confianza de 99%, con un nivel de significación de 0.01 $N = 10$. Entonces se rechaza H_0 al nivel de

significancia 0.01 si X^2 obtenido de la muestra es mayor a X^2 teórico, se acepta en caso de X^2 muestral sea menor a X^2 , bajo error tipo I.

$$EJ = \frac{148}{361} \times 100 = 40.99\%$$

$$X^2 = \frac{(0.00-40.99)^2}{40.99} + \dots + \frac{(100-40.99)^2}{49.99} = 299.95$$

$$V = 10 - 1 = 9$$

El valor teórico de X^2 0.99 con 9 grados de libertad, se obtiene de las tablas percentiles de la distribución de Chi-Cuadrado con V grados de libertad.

$$X^2_{0.99} = 21.7$$

El ensayo que corresponde al valor estadístico X^2 es un ensayo unilateral, cuyos valores fueron del estadístico 21.7 (teórico) constituye la región de rechazo. El valor de X^2 muestral al estar fuera, rechaza la hipótesis nula y acepta la hipótesis alterna.

CAPITULO IV

DISCUSION DE RESULTADOS

La posibilidad de riesgo de interacción de medicamentos es un factor a considerar siempre que un paciente se encuentre siguiendo una farmacoterapia. La investigación realizada muestra que un 24.93% de pacientes de la muestra consulto más de un servicio, esto explica el porque aumenta el número de medicamentos prescritos por paciente, así se tiene que los pacientes que consultaron dos o tres servicios alcanzan un promedio de prescripción de 6.16% de medicamentos, encontrándose un 5.54% que recibió de 7 a 12 medicamentos. Al aumentar el número de medicamentos prescritos el riesgo de interacción a que se ve expuesto el paciente también aumenta, por ello se encontro que 148 pacientes presentaron riesgo de interacción lo que representa, un 40.99% de la muestra. Así mismo un 65.54% de ellos estuvieron expuestos a una interacción, 31.08% a dos, y un 3.38% a cuatro interacciones simultáneas.

Los resultados del estudio también muestran que del total de pacientes de la muestra analizada (361) una cantidad de 102 pacientes a quienes le fueron prescritos tres medicamentos simultáneamente, 51 de ellos presentaron riesgo de interacción, constituyéndose el porcentaje más alto con riesgo de interacción (50%).

Dentro de la población con riesgo de interacción medicamentosa, se

encontró que los pacientes bajo tratamiento con hipoglucemiantes presentaron un 47.31% de riesgo y los pacientes con patologías cardiovasculares un 32.43%, correspondiendo el 30.4% a pacientes digitalizados.

La población muestreada, en lo referente a sexo y edad presentó las siguientes características: La mayor parte de pacientes corresponden a el sexo femenino 74.52%. Mientras que un 40.72% son mayores de los sesenta años de edad (pacientes geriatricos), tambien con una mayor cantidad de pacientes femeninos. Este subgrupo de pacientes presentan un deterioro de sus funciones fisiológicas y la presencia de más de un estado patológico lo que representa un riesgo potencial bastante alto de interacciones entre fármacos.

Las Características del estudio realizado permite contrastar sus resultados con los obtenidos en un estudio realizado el el Instituto Salvadoreño del Seguro Social en 1987.

Asi, ambas investigaciones observan: ver tabla V.

TABLA V
 RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES REALIZADAS EN EL ISSS Y
 HOSPITAL ROSALES

	Hospt. Rosales	Inst. Salvadoreño del seguro social
Pacientes con riesgo de interacción de Medic.	40.99%	47.31%
Pacientes con riesgo de dos o más interac. p.	34.46%	31.18%
Número de interac. potenciales detectadas	22	49
Frecuencia de exposición a interac. poten.	148	110
grupo farmacologic. con mayor porcent. de int.	(47.31%) Hipoglucemiantes.	Digitálicos (23.64%)
par de medicament. con mayor frec. de I. pot.	tolbutamida-ac. acetil salic.(23)	Diazepan-Hidroxido de Mg. Al. (14)

Los resultados de ambas investigaciones evidencian el riesgo potencial de interacción de medicamentos a que se ven expuestos los pacientes en ambas instituciones.

CAPITULO V
CONCLUSIONES

1. Se ha efectuado un estudio retrospectivo de pacientes ambulatorios, en el Hospital Rosales de San Salvador con el fin de investigar el riesgo potencial de interacciones medicamentosas.
2. Los datos que el estudio nos proporciona, ha permitido establecer lo siguiente:
 - a. Existe un 40.99% de pacientes con riesgo potencial de interacción medicamentosa en la población muestreada, y el índice de incidencia es de 1.19×1000 .
 - b. Los hipoglucemiantes orales e insulina constituye el grupo de medicamentos con mayor riesgo de interacción 47.31%.
 - c. Los pacientes que asistieron a más de 1 servicio médico son los que presentan mayor riesgo de interacción de medicamentos.
 - d. El riesgo potencial de interacción farmacológica esta relacionado con el número de medicamentos y el aumento en la prescripción de estos esta en proporción con los servicios médicos consultados.

3. La comparación de los resultados obtenidos en el Hospital Rosales con los obtenidos recientemente en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, muestran la necesidad del establecimiento de sistemas de identificación y cuantificación de interacciones medicamentosas en el sistema hospitalario.

CAPITULO VI

RECOMENDACIONES

- * Es necesario ampliar la cobertura de participación en el sistema de Salud, tanto privado como gubernamental del Químico y Farmacéutico, por lo que es importante la creación de plazas para tal efecto.
- * Que se elabore y desarrolle programas de FARMACOVIGILANCIA, con participación activa y permanente de los profesionales Químico-Farmacéutico, en los Hospitales y centros de Salud del país.
- * Que la facultad de Química y Farmacia sustente la formación profesional a través de un curriculum y organice sus programas de enseñanza, investigación y proyección social, de manera que guarden relación eficaz con los problemas de salud y los factores a tomarse en cuenta para su solución.
- * Que se tomen en cuenta las consideraciones, conclusiones y recomendaciones formulados en EL SEMINARIO TALLER sobre el papel del Químico Farmacéutico en el Área de la salud, en octubre de 1988.

- * Que se implementen los siguientes cursos: Uso Racional de medicamentos, Educación continua en terapéutica, Farmacovigilancia para el personal Farmacéutico laborando en el campo hospitalario.

- * Que se de mayor énfasis a la monoterapia y que se exite la Polifarmacia.

- * Se hace necesario el establecimiento de un centro de Información de Medicamentos en el Hospital Rosales con personal Químico Farmacéutico especializado para poder dar un servicio eficiente a los profesionales y a los usuarios.

- * Motivar a los profesionales Químico-Farmacéuticos a solicitar becas en los países como: Costa Rica y Panamá que presentan un gran avance en este campo, así como la invitación a extranjeros para que desarrollen cursos en el país que nos permitan una incorporación eficiente al sistema de Salud.

BIBLIOGRAFIA

- 1.ABBOTT, "Interacción de Medicamentos", 4ª Ed. en español, Ediciones P.L.M., S.A., México D.F., 1980.
- 2.BEVAN, J.A., "Fundamentos de Farmacología", 2ª Ed., Editorial HARLA, México D.F., 1987.
- 3.BRODIE, D.C., "Drug Utilization and Drug Utilization Serview and Control", National Center for Health Services Research and Development. U.S.A., 1970.
- 4.CANALES, F.H., ALVARADO, E.L. Y PINEDA, E.B., "Metodología de la Investigación. Manual para el Desarrollo de Personal de Salud", 1ª Ed., Editorial Limusa. Organización Panamericana de la Salud. Mexico. D.F., 1986.
- 5.CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACEUTICOS ESPANOLES,
"Manual de Interacciones de los Medicamentos", 2ª Ed., España, 1985.
- 6.DIMAS, M.S. Y PORTILLO. A.M., "Estudio sobre el uso de Medicamentos en Pacientes Ambulatorios con Patología Crónica en el Hospital General del

Instituto Salvadoreño del Seguro Social y su Riesgo Potencial de Interacciones", Tesis Licenciatura en Química y Farmacia-Biología, San Salvador, El Salvador, Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer, Facultad de Química y Farmacia-Biología, 1987.

7. DOMINGUEZ, G.A. Y GARCIA, C.B., "Importancia de los Metabolitos Activos en Farmacocinética Clínica", Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Vol. VII, Núm. 2, Abril/Junio, Vigo, España, 1983.
8. DOWNIE, N.M. Y HEATH, R.N., "Métodos Estadísticos Aplicados." 5ª Ed., Editorial HARLA, México, D.F. 1986.
9. FERNICOLA DE N.A. Y JAUCE. P., "Nociones Básicas de Toxicología" Organización Panamericana de la Salud, 1985.
10. GARCIA, G.G. Y ALBEROLA C., "Información Sobre Medicamentos", Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Vol. VIII, Nº 1, Enero/Marzo, Vigo, España, 1984.
11. GONZALES, C.R., "Actualización de Farmacología y Terapéutica", 1ª Ed., Nueva Editorial Interamericana, S.A., México D.F., 1975.
12. GOTH, A., "Farmacología Médica", 8ª Ed., Nueva Editorial Interamericana, S.A., México, D.F. 1978.

13. HANSTEN, P.D., "Drug Interaction's", 5ª Ed., Editorial Lea & Febiger, U.S.A. 1985.
14. KROAGER, A. Y LUNA, R., "Atención Primaria de Salud Principios y Métodos", Organización Panamericana de la Salud, Editorial Pax, México D.F., 1987, pag. 545.
15. MUNOS, R. ., "Guía para Trabajos de Investigación Orientada a las Ciencias", Editorial Publitem, México D.F. 1983
16. PIPER, D.N., "Introducción a la Farmacología y la Terapéutica", Agencia para el Desarrollo Internacional, México D.F. 1986.
17. RIZACK, M.A. Y HILLMAN, D.M., "Compendio de Interacciones de Medicamentos", The Medical Letter, Edición en Español, Editorial J.R. Prouz, España, 1985.
18. RIZAEK, M.A. AND HILLMAN, D.M., "Handbook of Adverse drug Interaction", The Medical Letters, Editorial BOAR, NEW YORK, U.S.A. 1987.
19. SALA, M.A. "Farmacos Antiinflamatorios no esteroideos en las enfermedades reumaticas.
20. WAGNER, J.L., "Farmacocinética Clínica", Editorial Reverse, S.A., España, 1983.

21. UNITED STATES PHARMACOPEIAE CONVENTION INC. "Drug Information for the Health Care Provider volumen I, 5a. Edition; Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania, 1985.

APENDICES

Y

ANEXO

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

A) INTERACCIONES EN LA ABSORCION

Entenderemos por absorción al proceso por el cual el principio activo farmacológico atraviesa las membranas e ingresa a la circulación sanguínea.

En el tracto gastrointestinal la absorción de los medicamentos se hace, en la mayor parte de los casos, por difusión pasiva, por lo que la cantidad absorbida es proporcional al gradiente de concentración y al coeficiente de partición hidrolipídica del medicamento y se halla favorecida por la solubilidad lipóide y la forma no ionizada de los fármacos que como ácidos y bases débiles se absorben más rápidamente que bajo la forma ionizada.

Los fármacos de naturaleza ácida son absorbidos más rápidamente, desde el medio ácido (pH 1-2) del estómago; los fármacos básicos se absorben más rápidamente desde el medio más alcalino del intestino delgado (pH 8-9). (5)

Por lo anterior se puede señalar que las interacciones a nivel de la absorción pueden ser las que:

- Influyen en la velocidad de absorción.
- influyen en la cantidad total absorbida.

Agentes como los antiácidos podrían por ello alterar profundamente las condiciones de pH en las que se supone se absorben los medicamentos.

Otro factor, que actúa a nivel de las condiciones de pH y que influye en la velocidad o cantidad de absorción de un fármaco, es el ritmo de vaciamiento gástrico, el cual marcaría la velocidad de paso de medicamentos del medio ácido del estómago al medio alcalino intestinal, medicamentos como la atropina o los derivados del opio disminuyen la motilidad intestinal y retrasan el tránsito. La metoclopramida en cambio, acelera la motilidad intestinal. (5)

B) INTERACCIONES EN LA DISTRIBUCION ORGANICA

Distribución es la deseminación o extensión de un medicamento, una vez que llega a la circulación.

Una vez que el medicamento alcanza la circulación es transportado por la sangre a prácticamente todos los tejidos del cuerpo. Pero el flujo sanguíneo hacia los diferentes tejidos, y el tiempo medio que la sangre permanece en un tejido dado varían ampliamente. Hay un grupo de tejidos magros altamente perfundidos, compuestos por corazón, pulmones, sistema hepatoportal, glándulas endócrinas, y bajo ciertas condiciones, el cerebro y la médula espinal. Existe un grupo de tejidos magros escasamente

perfundidos, formado por la gran masa de músculo y piel, y un grupo graso formado por tejido adiposo y médula ósea. Aspectos importantes en la distribución son:

- a. Volumen de distribución.
- b. Unión a proteínas plasmáticas.
- c. Unión a proteínas tisulares.
- d. Transporte a través de membranas.

a) Volumen de distribución.

Cuando el medicamento se encuentra en el organismo. Éste está unido a proteínas plasmáticas, a células sanguíneas y otros tejidos, entonces se toma como "volumen de distribución" el volumen/fracción de dosis que ha sido absorbida.

b) Unión a Proteínas Plasmáticas.

Muchos medicamentos especialmente, medicamentos ácidos y básicos, se unen a proteínas plasmáticas, especialmente a la albumina y en algunas ocasiones a las globulinas.

Aparte de los medicamentos neutros liposolubles, que pueden asociarse con la fracción de globulina de lipoproteínas complejas por solución en el componente lipídico, la unión a proteínas plasmáticas consiste habitualmente en la interacción de grupos ionizados polares o no polares de un medicamento con los grupos correspondientes de una proteína. Los fármacos ácidos, a la temperatura normal del cuerpo y a dosis terapéutica normales,

parecen unirse a la albúmina por un solo punto, posiblemente en el nitrógeno terminal de un grupo aminoácido.

El desplazamiento competitivo de los puntos de unión o del punto de sustratos normales (ácidos grasos, cetoácidos, triptófano, coenzimas como piridoxal-fosfato, hormonas como las tiroideas, sulfatos o glucurónidos de esteroides) puede ser un modificador de la acción de un medicamento con gran afinidad a las proteínas. Muchos agentes antiinflamatorios no esteroides actúan desplazando a los corticosteroides endógenos ligados.

Muchas interacciones farmacológicas, como el desplazamiento de la warfarina de los puntos de unión a proteínas, ocasionado por el ácido acetil salicílico son un ejemplo de este efecto, o el caso de anticoagulantes o hipoglucemiantes orales, cuyo desplazamiento por las pirazolonas es alto.

c) Unión a Proteínas Tisulares.

Esta se produce con gran rapidez después de la administración. I.V., las células individuales de los tejidos (hígado, riñón, corazón, pulmón, bazo, cerebro) se hallan limitadas por barreras cuyas características son las de una membrana lipídica.

La captación de medicamento, no es entonces uniforme. Dentro

de la propia célula hay barreras para los medicamentos. Las partes interiores de la célula son, arquitectónicamente, de gran complejidad y el medicamento puede estar concentrado en uno o más lugares dentro de ella. Un medicamento puede ser desplazado por otro de su punto o puntos de unión tisular, como con las proteínas plasmáticas; es el caso de la quinacrina, que se ve desplazada por la pamaquina aumentando la concentración plasmática de quinacrina de 5 a 10 veces sobre los niveles procedentes. Es posible que muchas interacciones medicamentosas que se han atribuido a competencia por puntos de unión en proteínas plasmáticas presenten también este tipo de competencia frente a proteínas tisulares.

(19)

d) Transporte a través de membranas (Hipótesis de reparto pH)

Cuando un medicamento no ionizable (es decir, no electrolito) alcanza un equilibrio entre ambos lados de una membrana, su concentración es la misma a uno y otro lado si el compuesto no se une a ninguna proteína presente en el fluido. En contraste, un medicamento ionizable puede distribuirse en forma desigual, debido a las diferencias de pH supone que atraviesan la membrana solamente las formas no ionizadas. si el medicamento se une a proteínas y solo existen estas en fluido acuoso de uno de los lados, la hipótesis supone que solo el medicamento libre y en forma no ionizada atraviezan la membrana. (19)

c) Interacciones en la biotransformación

El organismo produce alteraciones químicas en la mayoría de los fármacos (biotransformación), el hígado es el lugar principal para esas transformaciones, pero también puede participar el riñón en este proceso.

Con ello el fármaco es convertido en un compuesto más polar, por lo que se favorece su eliminación principalmente a través de la orina.

Entonces la interacción metabólica pueden ser:

- a) - La que acelera el metabolismo de los fármacos
- b) - La que retrasa dicho metabolismo.

La mayor parte de las interacciones que implican aceleración tienen lugar a nivel hepático y resultan del fenómeno de inducción enzimática a nivel del citocromo P-450. Este sistema enzimático está implicado en una serie de reacciones de desintoxicación hepática, fundamentalmente de tipo oxidativo, tales como hidroxilación aromática, oxidación completa de funciones químicas parcialmente oxidadas: alcoholes, aldehidos, etc.: desalquilación, sulfoxidación, etc. (9)

Ciertos medicamentos tienen la capacidad de estimular la actividad de las enzimas que van a metabolizarlos. Las enzimas del

sistema citocrónico P-450, son inespecíficas; la misma cadena enzimática sirve para metabolizar un buen número de medicamentos diferentes. Por ello, cuando su actividad aumenta por estímulo de un determinado fármaco se acelera el metabolismo no sólo de ese medicamento, sino de cualquier otro presente en el organismo que se metabolice por la misma vía. Se conocen unos 200 medicamentos capaces de inducir las enzimas hepáticas: el alcohol, hidrato de cloral, fenilbutazona barbitúricos, glutetímida, fenitoína, griseofulvina. (5)

Los principales medicamentos afectados por este tipo de interacción son los anticoagulantes orales, la digitoxina, la doxicilina y los corticosteroides. La mayor parte de interacciones por aceleración metabólica, causan disminución del efecto, pero puede suceder que se de un aumento del efecto si resulta que la molécula activa farmacológicamente no es el medicamento, sino su metabolito.

Las interacciones que disminuyen el metabolismo son mas raras y producidas por muchos menos medicamentos. Actúan inhibiendo la actividad del citocromo P-450 y por ello provocan un efecto inverso a los mencionados anteriormente. Un ejemplo lo constituye el cloranfenicol, sulfateasol y otras sulfamidas. (19)

D) INTERACCIONES EN LA EXCRECION

Por lo general se suelen producir en la excreción renal, ya que la orina es la vía fundamental para la eliminación de muchos medicamentos y metabolitos del organismo, en esta vía una interferencia puede alterar rápida y significativamente los niveles plasmáticos. El riñón está bien adaptado para la excreción de sustancias polares, pero mal para la excreción de sustancias lipófilas. (9)

Los procesos que contribuyen a modificar la velocidad de cambio de la cantidad de sustancias en los túbulos renales son:

- a) Filtración glomerular.
- b) Secreción tubular activa.
- c) Excreción (y reabsorción) tubular pasiva.

a. Filtración Glomerular.

Las moléculas pequeñas pasan a través del filtro glomerular y aparecen en el fluido tubular. Si un medicamento está unido a proteínas plasmáticas, este complejo medicamento-proteína no pasa a través del filtro, pues solo filtra la porción libre. No se conocen interacciones de importancia.

b. Secreción Tubular Activa.

El epitelio tubular tiene, tiene por lo menos, dos mecanismos

de transporte especializado para movilizar sustancias del fluido intersticial renal al fluido tubular. Unos de estos sistemas enzimáticos actúa sobre aniones orgánicos o sea medicamentos ácidos como penicilinas, salicilatos y la mayoría de antiinflamatorios, probenecid, etc., y el otro actúa sobre cationes orgánicos o sea medicamentos básicos como la metilnicotinamida. El proceso ocurre en el túbulo proximal. Aquí se produce interacciones como la del probenecid con las penicilinas, consistiendo esta en una inhibición de la excreción de la penicilina.

c. Excreción (y Reabsorción) Tubular Pasiva.

Este proceso se produce en el tubulo dista y su efecto práctico es el transporte del medicamento desde el fluido tubular distal hasta el fluido intersticial renal y, con el tiempo, hasta el plasma. El proceso es pasivo por cuanto está regido por la difusión sin que participe ningún sistema enzimático. La velocidad de reabsorción, y la cantidad de medicamento reabsorbido, dependen de:

- a- pKa del medicamento.
- b- pH del fluido tubular (y de la orina)
- c- Coeficiente de reparto del medicamento entre la membrana basal del túbulo y el fluido acuoso del interior del mismo túbulo.

El pH normal de la orina en una persona tiene valor medio de 6, pero fluctúa entre 5 y 7. Si el pH sube a 8, la vida media de las anfetaminas llega a duplicarse. El ácido ascórbico puede hacer que este valor descienda hasta 5 y 4.5; medicamentos como el ácido nalidixico, nitrofurantoina, fenobarbital, quinidina, amitriptilina, etc., ven afectados su excreción por esta disminución de pH. ()

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Tienden a darse por parejas de medicamentos y se interpreta como fenómenos de competencia a nivel de receptores celulares por medicamentos que no se supone que tengan actividad farmacológica antagónica o complementaria.

Para que esto ocurra, los medicamentos en cuestión tienen que tener mecanismos de acción a nivel fisiológico muy próximos, pero diferentes; como por ejemplo cuando actúan a nivel de los receptores adrenérgicos. (5)

Existe mucha información en torno a las interacciones de antihipertensivos como la guanetidina; simpaticomiméticos directos (anfetaminas); Psicodépticos como la reserpina, antidepresivos tricíclicos y el resto del amplio grupo de medicamentos que basan su mecanismo de acción en alterar la liberación almacenamiento,

reabsorción neuronal, etc. de catecolaminas en las terminaciones nerviosas.

Otro mecanismo general de interacción es: cuando un medicamento altera las condiciones del órgano donde actúa el otro medicamento, de forma tal que la acción que ocurre difiere de la esperada. (7)

Ejemplo: Glucósidos cardíacos con los diuréticos de "techo alto", donde la eliminación excesiva de potasio ocasiona una hipokalemia en el músculo cardíaco, que de lugar a una respuesta excesiva a la acción digitálica, con el consiguiente aumento de la toxicidad; otro ejemplo es la inhibición de la acción a nivel de bacterias que ocurre entre antibióticos bacteriostáticos y bactericidas.

Un tercer tipo de interacción es la suma de efectos que ocurre cuando dos o más medicamentos influyen por distintos caminos en la misma respuesta del organismo. Ejemplo: cuadro hipotensor producido cuando varios agentes hipotensores o diuréticos se administran juntos; o bien, el efecto de potenciación del fenómeno de depresión central que puede ocurrir con el alcohol, antihistamínicos, analgésicos, hipnóticos, cuando se administran concomitantemente.

También, se acepta como interacciones aquellos casos, que en el fondo son una variante del fenómeno del efecto aditivo.

Así, se tiene potenciación de efectos secundarios: aumento de nefrotoxicidad por administración conjunta de gentamicina y cefaloridina. Potenciación de un efecto principal de un medicamento por efecto secundario anticolinérgico que puede potenciar el de otros parasimpaticolíticos. (5)

MECANISMO DE LAS INTERACCIONES

Las diferencias genéticas pueden afectar el metabolismo o las interacciones entre los medicamentos. Los fármacos pueden interactuar modificando el metabolismo de otros agentes, inhibiendo o induciendo la actividad enzimática de los microsomas hepáticos, alterando la fijación de otros compuestos a las proteínas plasmáticas o a los sitios receptores de los tejidos, interfiriendo con la distribución de los medicamentos a los sitios receptores activos, retardando o reforzando la eliminación de otros fármacos o produciendo efectos aditivos o sinérgicos. (7)