



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
Facultad de Ciencias Químicas



*“Elaboración de un manual de interacciones farmacológicas en las patologías más prevalentes en una unidad de cuidados intensivos mediante el proceso de la idoneidad de la prescripción médica en un hospital privado de la ciudad de Puebla”*

**T E S I S**

Que para obtener el título de

**L I C E N C I A D O   E N   F A R M A C I A**

Presentan

**Karla Lilian Bailon Barceinas  
Luz María Bañuelos Orduña**

Director de tesis

Dr. Saúl Alejandro Merino  
Contreras

Asesor externo

L.C.F. Alejandro Hernández  
Aguayo

H. Puebla de Zaragoza, Diciembre 2015

## ***AGRADECIMIENTOS***

A la facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por formarnos profesionalmente.

Al Dr. Saúl Alejandro Merino Contreras y al LCF. Alejandro Hernández Aguayo por su asesoría en la realización de este trabajo.

A los miembros de la comisión revisora: Dra. María Isabel Martínez García, MC. Benjamín Sandoval Guzmán y Dr. Israel Camacho Ábrego por apoyar las distintas áreas del conocimiento alrededor del desempeño farmacéutico y enriquecer con sus comentarios y sugerencias este trabajo.

Al hospital de estudio por permitir obtener la información necesaria para la realización de este trabajo.

A todas las personas que compartieron su experiencia y formación académica en pro de extender el conocimiento a través de este estudio, en especial al M.C Eleazar Ramírez Hernández.

**A todos ustedes, Muchas Gracias.**

## *ÍNDICE*

ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
1.Introducción	6
2.Antecedentes	7
2.1 Atención farmacéutica	7
2.2 Problemas relacionados con los medicamentos (PRM's)	8
2.3 Interacciones farmacológicas (IF's)	8
2.4 Enfermedades cardiacas	13
2.5 Diabetes mellitus II	16
2.6 Hipertensión arterial sistémica	18
3. Justificación	21
4. Hipótesis	22
5. Objetivo general	22
5.1. Objetivos particulares	22
6. Metodología	23
6.1 Diagrama de trabajo	26
7. Resultados	27
8. Discusión de resultados	82
9. Conclusiones	91
10. Limitaciones de la investigación	92
11. Perspectivas	93
12. Apéndices	94
13. Bibliografía	100

## ***ABREVIATURAS***

PRM's	Problemas relacionados con los medicamentos
AF	Atención farmacéutica
ARAII	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
CDETH	Comité para la Detección Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades
CSG	Consejo de Salubridad General
DMII	Diabetes mellitus tipo dos
Dx	Diagnóstico
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
EM	Error de medicación
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GPC	Guías de práctica clínica
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IAM	Infarto agudo al miocardio
IDR	Inhibidores directos de la renina
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IF's	Interacciones farmacológicas
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations
MMU	Magnament and medication use
NCCMERP	National Coordinating Council of Medication Error Reporting and Prevention
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRM's	Problemas relacionados con los medicamentos
SAME	Servicio de archivo médico estadístico
UCI	Unidad de cuidados intensivos

## ***RESUMEN***

**Introducción** Los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) representan el grupo más vulnerable dentro de un hospital debido a su condición fisiopatológica. Ésta se relaciona directamente con la polifarmacia lo que incrementa la probabilidad de presentar interacciones farmacológicas (IF's) las cuales constituyen un problema relacionado con la medicación.

**Metodología** Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo (enero 2011 a diciembre 2013) en la UCI de un hospital privado. El estudio incluyó 109 pacientes que presentaron a su ingreso una o más de las combinaciones diagnósticas Cardiopatía-Diabetes mellitus II (DMII), Cardiopatía-Hipertensión arterial sistémica (HAS) o DMII-HAS. Mediante el proceso de la "idoneidad de la prescripción médica" se obtuvo la farmacoterapia prescrita para cada paciente, se analizó mediante la base de datos Drugs.com y las guías de práctica clínica de cada una, obteniendo las IF's correspondientes a cada par. En base a la frecuencia y nivel de gravedad se eligieron las IF's más representativas y se describieron bibliográficamente en un manual.

**Resultados** El manual de IF's se formó para el par diagnóstico Cardiopatía-DMII con los principales efectos causados por las IF's, siendo estos los disturbios electrolíticos, el aumento del efecto hipoglucemiante, la disminución del mismo y la adición de efecto hipotensivo, con frecuencias de 26.75 %, 22.93 %, 19.11 % y 16.56 % respectivamente. Para Cardiopatía-HAS figuraron como primordiales efectos las alteraciones cardiacas (59.17 %), la disminución del efecto hipotensivo (18.33 %) y la adición de este (16.67 %). Finalmente para el par DMII-HAS los principales efectos fueron la disminución del efecto hipoglucemiante con el 41.46 %, el aumento del mismo con el 35.77 % y la disminución del efecto hipotensivo con el 8.13 %.

**Conclusiones** El manual describió 17 pares de grupos terapéuticos causantes de IF's en las que fueron dadas las bases teóricas para poder identificarlas y se sugirieron las principales medidas para su vigilancia, tratamiento y prevención.

## ***1. INTRODUCCIÓN***

El estudio de los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM's) hoy en día se ha demostrado que es necesario, debido a que estos generan innumerables complicaciones en el medio de la salud pública por la diversidad que pueden llegar a tener.

De esta manera surge la disciplina encargada de tratar a los PRM's en el ambiente clínico, esta se conoce como atención farmacéutica, la cual engloba todas las actividades que realiza el farmacéutico orientadas al paciente, con el objetivo de mejorar el tratamiento terapéutico.

Para estos fines la atención farmacéutica se auxilia de herramientas como la idoneidad de la prescripción médica con la cual se busca detectar y prevenir PRM's, uno de los cuales y objetivo de este trabajo es la detección y estudio de las interacciones farmacológicas (IF's) en pacientes de la UCI.

Una IF es la modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro, esta acción puede llevarse a cabo por vías farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Las IF's pueden condicionar el resultado terapéutico e incluso agravar el cuadro patológico, la suma de factores como la edad avanzada de los pacientes, una situación de salud crítica además de los cuadros farmacoterapéuticos complejos, podrían aumentar la probabilidad de ocurrencia y gravedad de éstas.

## ***2. ANTECEDENTES***

### ***2.1 Atención farmacéutica (AF)***

La AF fue definida por Mike y cols. en 1975, en este primer momento se resaltó como función principal de esta práctica la certificación del uso seguro y racional de la medicación<sup>1</sup>, esta definición fue apoyada en 1980 por Brodie al reiterar que la AF se dedica a valorar las necesidades relacionadas con la medicación.

El concepto de AF fue conocido por la comunidad internacional en los años 1989-1990 tras la publicación que Hepler y Strand realizaron en su artículo “Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care”, en el que añaden a la concepción anterior de AF la identificación, resolución y prevención de problemas relacionados con los medicamentos (PRM’s)<sup>2</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993 resaltó las acciones del farmacéutico dentro de la AF como “El compendio de actitudes, comportamientos, compromiso, inquietudes, valores éticos, funciones, conocimientos, responsabilidades y destrezas”<sup>3</sup>.

Hoy en día se reconoce que la AF engloba todas las actividades que realiza el farmacéutico orientadas al paciente, con el objetivo de identificar, prevenir y resolver las desviaciones que provoca que no se alcance el objetivo terapéutico, evaluando los problemas de salud de los pacientes desde la perspectiva de la necesidad, efectividad y seguridad de sus medicamentos<sup>4</sup>.

En México el suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud, además de las características anteriormente expuestas sobre AF, resalta que esta no solo se centra en la farmacoterapia del paciente, si no que se ocupa también de las labores de prevención y educación sanitaria junto con el resto del equipo de salud<sup>5</sup>.

Una actividad desarrollada en la AF es la evaluación del plan terapéutico, también llamado validación de la farmacoterapia o idoneidad de la farmacoterapia, es una estrategia que permite un mejor control del plan terapéutico, ya que se dedica a identificar y resolver los PRM’s que pudieran presentarse durante la etapa de la prescripción hasta la etapa de la administración del medicamento.

Dentro del ámbito del sistema de salud en México, el Consejo de Salubridad General (CSG) ha publicado los estándares de calidad para la certificación de hospitales, que en su apartado referente al manejo y uso de medicamentos establece “Se revisa la idoneidad de la prescripción de medicamentos”<sup>6</sup>.

## **2.2 Problemas relacionados con los medicamentos (PRM’s)**

A lo largo de los años se ha tratado de definir el término PRM’s, desde 1990 fue señalado por Strand y cols. definiéndolos como “Una circunstancia para un paciente y momento concreto, que podía interferir con el éxito de su farmacoterapia”<sup>7</sup>.

Tras modificaciones en diversas publicaciones y contextos<sup>8-12</sup>, en el año 2007, en España un grupo de investigación en atención farmacéutica durante el tercer consenso de Granada definió “Los problemas relacionados con la medicación son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)”<sup>7</sup>, entendiéndose este último como “Los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”.

Derivado de este consenso surge un listado no exhaustivo ni excluyente de PRM’s, dentro del que se encuentran la administración errónea del medicamento, conservación inadecuada, duplicidad terapéutica, errores en la dispensación y prescripción, probabilidad de efectos adversos, e interacciones medicamentosas<sup>7</sup>.

Los PRM’s son considerados un problema de salud pública debido a todos los alcances que pueden tener, generan daño al paciente, disminuyen el alcance del objetivo terapéutico, originan efectos adversos o tóxicos, generan gastos en el tratamiento para revertir dichas complicaciones así como en el aumento de los ingresos y la prolongación de las estancias hospitalarias.

## **2.3 Interacciones farmacológicas (IF’s)**

Las IF’s actualmente consideradas como un PRM, han sido descritas desde los años cuarenta cuando Dry y cols. descubrieron la reducción en la excreción renal de salicilatos por la acción del ácido para-aminobenzoico, en 1970 surgió la publicación de bases de



datos sobre incompatibilidades terapéuticas, y en 1978 fue publicado el primer sistema informático de detección de IF's "Pharmacy Automated Drug Interaction Screening"<sup>13</sup>, sin embargo la primera IF de importancia clínica fue reportada en Nueva York en 1984, ocasionada por una depresión aditiva sobre el sistema nervioso central<sup>14</sup>.

Es así como desde estos años hasta la actualidad diversos estudios se han publicado respecto a la detección de IF's potenciales, por lo tanto el conocimiento que se ha adquirido sobre las IF's las muestra como situaciones clínicas reales, documentadas y descritas<sup>15-19</sup>, aunque incluso hoy en día no todos los mecanismos de producción están completamente establecidos.

### **Definición de IF's**

En 1960 el International Pharmaceutical Abstracts mencionó el término precursor de las IF's como "Interacción en reacción adversa a medicamentos"<sup>13</sup>, actualmente se denominan IF's y se describen como "La modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro"<sup>13,20</sup>, pudiendo ocurrir también con plantas medicinales, alimentos y pruebas de laboratorio.

Cuándo los datos clínicos no ofrecen conclusiones respecto a la ocurrencia de IF's estas se denominan IF's potenciales entendiéndose como aquellas IF's que no son reales pero que tienen la posibilidad de serlo.

### **Clasificación de las IF's**

Según su mecanismo farmacológico las IF's pueden ser clasificadas como farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

#### ***Interacciones farmacéuticas***

Se producen como consecuencia de incompatibilidades fisicoquímicas y generalmente ocurren antes de la administración del medicamento. Las interacciones farmacéuticas más comunes son: la formación de complejos o la adsorción a partículas grandes que provocan precipitación y la inactivación o disminución de la absorción, generalmente pueden ser visibles macroscópicamente con cambios de turbidez o

coloración. Un ejemplo de éstas es la formación de complejos que las tetraciclinas tienen con calcio, magnesio o aluminio<sup>20, 21, 24</sup>.

### ***Interacciones farmacocinéticas***

Son aquellas en las que el fármaco desencadenante de la interacción afecta los procesos del sistema ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación) del fármaco cuyo efecto es modificado, debido a un aumento o una disminución del número de moléculas disponibles para actuar a nivel del órgano efector<sup>20</sup>.

*Absorción.* Factores involucrados con el desarrollo de las IF's en este proceso son cambios en la disociación del fármaco, liposolubilidad, pH del contenido intestinal, cambios en la velocidad del vaciado gástrico inducido por el cambio de la motilidad gástrica, la formación de quelatos, cambios en la flora gastrointestinal y competencia por los transportadores intestinales. Un ejemplo de éstas son los fármacos con propiedades antimuscarínicas como algunos antidepresivos o analgésicos opioides, que retrasan el vaciamiento gástrico y pueden reducir la absorción de diversos medicamentos en el intestino<sup>13, 21</sup>.

*Distribución.* Las IF's más comunes en esta etapa consisten en el desplazamiento de un fármaco unido a proteínas plasmáticas o tejidos por otro fármaco, con el aumento consecutivo de la fracción libre en plasma del fármaco desplazado, algunos factores asociados en este tipo de interacciones pueden ser las alteraciones del flujo sanguíneo y la unión tisular. Un ejemplo de éstas es el valproato que desplaza a la fenitoína de su unión a proteínas plasmáticas al mismo tiempo que inhibe su metabolismo<sup>22, 25</sup>.

*Metabolismo.* Durante este proceso las IF's suceden cuando uno de los fármacos estimula o inhibe el metabolismo de otro. La pared intestinal y el hígado contienen las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos, principalmente las isoenzimas del citocromo P450, la inducción o la inhibición de este sistema enzimático son la principal causa de presencia de IF's en este proceso o bien aunque menos común el polimorfismo genético. Un ejemplo de éstas es el ketoconazol que se ha identificado como un inhibidor del CYP3A4<sup>13, 21, 22, 25</sup>.

*Excreción.* Las IF's pueden ocurrir en esta etapa cuando algún fármaco altera los procesos normales de eliminación, como la difusión pasiva o el transporte activo, otros factores que pueden verse alterados y pueden condicionar la excreción son: el flujo sanguíneo renal, cambios de pH urinario, cambios en el volumen de diuresis y la competencia por la excreción activa de ácidos y bases orgánicas así como la inhibición de transportadores renales como la glucoproteína P. Un ejemplo de éstas es la competencia en la secreción tubular activa que presentan la penicilina y el probenecid<sup>21, 23, 25</sup>.

### ***Interacciones farmacodinámicas***

Son las que se llevan a cabo durante el mecanismo de acción del fármaco, existen las que se producen sobre los receptores y las que lo hacen sobre el mismo sistema pero bajo diferentes mecanismos. Pueden ser de dos tipos: antagonismos y sinergismos<sup>20, 23, 24</sup>.

*Antagonismos.* Se producen cuando la acción de un fármaco es disminuida o abolida como consecuencia de la presencia de otro que actúa sobre el mismo receptor, dentro de esta categoría se distinguen

*-Antagonismo competitivo.* El agonista y el antagonista compiten por el mismo sitio de unión al receptor, el aumento de la concentración de uno de ellos desplazará al contrario, la curva dosis-respuesta del agonista se desplaza hacia la derecha a medida que aumenta la concentración del fármaco antagonista, no varía ni la pendiente ni el efecto máximo, sólo varía la potencia, es decir, a medida que aumenta la concentración del antagonista es necesaria mayor dosis del agonista para producir el mismo efecto<sup>13, 21, 23</sup>.

*-Antagonismo no competitivo.* El antagonista no se une al mismo sitio que el agonista, sino en una zona relacionada con él y necesaria para que el agonista ejerza su acción, no se puede revertir el efecto antagónico aumentando la dosis del agonista (aunque aumente la dosis del fármaco, no aumentará la intensidad de su respuesta y por lo tanto, no se alcanzará el efecto deseado). En la curva dosis respuesta se produce una disminución de la pendiente y del efecto máximo, es decir hay una disminución de la efectividad del fármaco<sup>13, 21, 23</sup>.

-*Antagonismo fisiológico*. Se presenta cuando los fármacos tienen distintos receptores y acciones opuestas, es decir, no compiten por la unión con un mismo receptor, sino que al unirse a diferentes receptores y activarlos, esas uniones producen efectos contrarios<sup>23</sup>.

*Sinergismos*. Es el efecto contrario al del antagonismo, es decir, se da un aumento en la acción del fármaco cuando se administra conjuntamente con otro. El efecto de fármacos usados simultáneamente es igual o superior a la suma de ambos por separado. El sinergismo no solo puede ser de los efectos terapéuticos, sino también de los adversos<sup>20, 21, 23</sup>. Los sinergismos se dividen en:

- *Sinergismo aditivo*. Cuando el efecto que se obtiene al administrar dos fármacos de forma conjunta es igual a la suma de los efectos que se producen por esos fármacos cuando se administran por separado<sup>13, 20</sup>.

- *Sinergismo de potenciación*. El efecto obtenido al administrar los dos fármacos de forma conjunta es mayor a la suma de los efectos de cada uno de ellos por separado (se multiplican los efectos)<sup>13, 20</sup>.

### **Factores relacionados con la incidencia de IF's**

-Los relacionados al paciente, algunas poblaciones son más vulnerables a las IF's, los ancianos, pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, inmuno deprimidos o pacientes en estado crítico<sup>24, 26</sup>. Estos últimos son considerados aquellos en peligro inminente de perder la vida por alteraciones fisiopatológicas que impiden mantener en equilibrio adecuado los sistemas vitales<sup>27, 28</sup> por lo que es necesario tratarlos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que es el área de hospitalización en la que un equipo multi e interdisciplinario proporciona atención médica a pacientes en estado agudo crítico, con el apoyo de recursos tecnológicos de monitoreo, diagnóstico y tratamiento<sup>28, 29</sup>.

-Los relacionados al medicamento en donde se destaca la potencia como inductor e inhibidor enzimático y el margen terapéutico del fármaco<sup>24, 26</sup>.

-Los asociados a la prescripción médica que se refieren al número elevado de medicamentos prescritos referentes a la complejidad del cuadro clínico en los pacientes hospitalizados, al respecto la polifarmacia es definida por la OMS como "El uso

concomitante de tres o más medicamentos”. El número de medicamentos prescritos aumenta debido a la complejidad de los cuadros clínicos de cada paciente, por lo que la probabilidad de aparición de IF’s incrementa<sup>24, 26</sup>.

A continuación se exponen las generalidades de las tres patologías crónicas abordadas en el estudio.

## **2.4 Enfermedades cardiacas**

### **Etiología**

De acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) de la OMS en su capítulo IX clasifica a las enfermedades del aparato circulatorio, estas son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan tanto al sistema circulatorio como al corazón, en dicha clasificación las enfermedades consideradas como cardiopatías son: cardiopatías reumáticas crónicas, isquémicas (infarto de miocardio, angina de pecho), pulmonares, del sistema de conducción eléctrica del corazón, insuficiencias cardiacas y cardiopatías congénitas.

Cardiopatías reumáticas crónicas.- Se caracterizan por la lesión derivada de la inflamación y la deformación cicatrizal de las válvulas cardiacas y el miocardio, ocasionadas por la fiebre reumática causada por estreptococos<sup>30</sup>.

Cardiopatías isquémicas (infarto de miocardio, angina de pecho).- Se producen por la desproporción entre el aporte del flujo coronario y los requerimientos miocárdicos, provocados por cambios en la circulación coronaria<sup>31</sup>.

Infarto de miocardio.- Es la necrosis de una parte del músculo cardíaco, producida por la oclusión de las arterias coronarias, si esta oclusión es a nivel de una arteria coronaria se denomina infarto agudo al miocardio (IAM)<sup>32</sup>.

Angina de pecho.- Generalmente se produce cuando el corazón tiene una mayor necesidad de sangre rica en oxígeno, también puede ser causada por estenosis aórtica, anemia e hipertiroidismo<sup>32</sup>.

Cardiopatías pulmonares.- Surgen del proceso patológico que se produce por la repercusión de enfermedades pulmonares crónicas, se caracteriza por la hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho resultado de la hipertensión pulmonar<sup>33</sup>.

Cardiopatías del sistema de conducción eléctrica del corazón (arritmias).- Se deben a alteraciones en la iniciación de los impulsos cardiacos (automatismo) o a alteraciones en la propagación de estos (conducción), los principales factores precipitantes de arritmias incluyen la hipoxia y la alcalosis<sup>32</sup>.

Insuficiencia cardiaca.- Es la alteración de la capacidad del corazón para llenarse o contraerse de forma adecuada viéndose afectada la generación de un gasto cardiaco suficiente para satisfacer las demandas metabólicas del organismo tanto en el reposo como en la actividad física<sup>32</sup>.

Cardiopatías congénitas.- Son malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento<sup>32</sup>.

Los factores más conocidos que propician las enfermedades cardíacas son el consumo de tabaco, la inactividad física y una dieta no balanceada, mientras que los factores patológicos predisponentes en el desarrollo de estas son principalmente la arterioesclerosis y la trombosis arterial.

## **Epidemiología**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, cada año mueren más personas por este tipo de enfermedades que por cualquier otra causa, incluso se calcula que en 2030 morirán cerca de 23.3 millones de personas por enfermedad cardiovascular, sobre todo por cardiopatías y accidente vascular cerebral, aproximadamente el 2 % de las defunciones por enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la cardiopatía reumática, mientras que 42 % están vinculadas con la cardiopatía isquémica<sup>34</sup>.

En México la cardiopatía isquémica ocupó el segundo lugar como causa de mortalidad general en el periodo del 2000 al 2008 con tasas crudas ascendentes, esta enfermedad se encuentra apenas por debajo de la DMII<sup>35</sup>.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de una cardiopatía suele establecerse a partir de la historia clínica, del examen físico y de determinadas pruebas complementarias que ayudan a establecer la

gravedad, es determinante también si algún miembro de la familia ha tenido enfermedades cardíacas u otros trastornos y si el paciente tiene alguna enfermedad que pueda afectar al sistema cardiovascular.

Los principales síntomas que sugieren la posibilidad de una cardiopatía son: dolor torácico, insuficiencia respiratoria, palpitaciones y edema de extremidades inferiores, además el consumo de alcohol, tabaco y situaciones de estrés pueden contribuir.

Existe una amplia serie de pruebas y procedimientos para agilizar y hacer más preciso el diagnóstico, dentro de las cuales los registros de la actividad eléctrica del corazón, radiografías, ecocardiogramas, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones y cateterismo cardíaco son las principales<sup>36</sup>.

## **Tratamiento**

El tratamiento en las enfermedades cardíacas es muy amplio dependiendo del grado y tipo de cardiopatía, en general el tratamiento recomendado consiste en tres acciones.

Los cambios en el estilo de vida son las acciones emprendidas primariamente, mejorar los hábitos alimenticios, hacer ejercicio y evitar el consumo de tabaco es recomendado.

En seguida los medicamentos prescritos en estas enfermedades en general tendrán por objetivo controlar la presión sanguínea, mejorar la resistencia periférica y disminuir los niveles de colesterol<sup>37</sup>.

-Antiarrítmicos. Son fármacos utilizados para el tratamiento y la prevención de arritmias cardíacas, dentro de los que se encuentran: bloqueantes de los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje, antagonistas de receptores β-adrenérgicos, fármacos que prolongan la duración del potencial de acción y el periodo refractario cardíaco y fármacos bloqueantes de los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L dependientes de voltaje.

-Antihipertensivos. La presencia de HAS empeora el pronóstico de muchos tipos de cardiopatías, su control previene el desarrollo o la progresión de la cardiopatía al disminuir la hipertrofia ventricular, controlar la respuesta ventricular o suprimir taquicardias ventriculares.

-Hipolipemiantes. Son fármacos que disminuyen los niveles plasmáticos de colesterol, bien por inhibir su síntesis hepática, disminuir su absorción digestiva o disminuir la cantidad de triglicéridos al aumentar su metabolismo y el de las VLDL.

-Antiplaquetarios. Evitan que las plaquetas se aglutinen y formen un coágulo sanguíneo, de esta manera favorecen el correcto flujo de sangre y previenen bloqueos que comprometan la función cardíaca.

Por último si los medicamentos no son suficientes los procedimientos quirúrgicos específicos pueden ser la alternativa terapéutica.

## **2.5 Diabetes mellitus II (DMII)**

### **Etiología**

También llamada no insulino dependiente, generalmente se presenta en individuos mayores de 40 años, se debe a una utilización ineficaz de la insulina, dando como resultado no satisfacer las necesidades del organismo, bien porque la producción es escasa y resulta insuficiente o por la imposibilidad de ser aprovechada por las células, la consecuencia de la diabetes no controlada es la hiperglucemia<sup>38</sup>.

Este tipo representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física, además afecta en mayor proporción a las personas que padecen HAS, dislipidemia y obesidad<sup>39</sup>.

### **Epidemiología**

Se calcula que en el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes<sup>40</sup> y la OMS ha proyectado que la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030<sup>41</sup>. La Federación Internacional de Diabetes, señala que China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son en ese orden los países con mayor número de diabéticos<sup>39</sup>. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2012 en México identificaron a 6.4 millones de adultos con diagnóstico de DMII, es decir, 9.17 % de la población adulta<sup>42</sup>.

Muestra de la magnitud de esta enfermedad se ve reflejada en las cifras de mortalidad por su causa, aproximadamente 5.1 millones de personas de entre 20 y



79 años murieron a causa de DMII en 2013, lo que representa el 8.4 % de la mortalidad por todas las causas a nivel mundial entre las personas de este grupo de edad. En México la edad promedio de las personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de 10 años en la esperanza de vida<sup>43</sup>.

### **Diagnóstico**

Para el diagnóstico de la DMII los síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, además el diagnóstico se apoya de los siguientes criterios de glucosa en sangre<sup>38</sup>

-Glucemia medida en plasma venoso a cualquier hora del día que sea igual o mayor a 200 mg/dl.

-Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl.

-Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

### **Tratamiento**

Consiste en la reducción de la glucemia y de otros factores de riesgo como la cetoacidosis o síndrome hiperosmolar, el alivio de los síntomas cardinales (polidipsia, astenia, pérdida de peso con polifagia) y la mejora en el perfil lipídico.

Las alternativas no farmacológicas consisten en dieta saludable, actividad física regular, mantenimiento de un peso corporal normal y evitar el consumo de tabaco.

Mientras que las alternativas farmacológicas se dividen en dos grandes grupos, los antidiabéticos orales y las insulinas<sup>44</sup>.

- Antidiabéticos orales. Según su forma de actuar se clasifican en secretágonos (sulfonilureas y meglitinidas), sensibilizantes (biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de la alfa glucosidasa intestinal) y análogos tipo proteínas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 e incretinas).

-Insulinas. Existen diferentes preparados que se diferencian por sus características farmacocinéticas, esta terapia es utilizada sólo en algunos casos de pacientes con DMII.

## **Complicaciones**

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte y discapacidad entre las personas con diabetes. Algunas de las enfermedades cardiovasculares que acompañan a la diabetes son la angina de pecho, el infarto de miocardio, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva. En las personas con diabetes, la presión arterial alta, el colesterol alto, la alta glucosa en sangre y otros factores contribuyen al aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares, el 50 % de los pacientes diabéticos mueren por estas causas<sup>45</sup>.

## **Hipertensión arterial sistémica (HAS)**

### **Etiología**

La tensión arterial se define como la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos arteriales al ser bombeada por el corazón.

La HAS, también conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta<sup>46</sup>, es considerada como una disfunción endotelial que trae como consecuencia la ruptura del equilibrio entre los factores relajantes del vaso sanguíneo (óxido nítrico, factor hiperpolarizante del endotelio) y los factores vasoconstrictores (principalmente endotelinas) aunado a esto se presenta una disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina vasodepresora y un aumento relativo del tromboxano intracelular vasoconstrictor<sup>47</sup>.

### **Epidemiología**

Datos de la OMS consideran que la HAS fue la causa directa de 7.5 millones de defunciones en 2004, lo que representó casi el 13 % de la mortalidad mundial<sup>46</sup>, así mismo se considera que uno de cada tres adultos tiene la tensión arterial elevada y se ha calculado que debido a esta causa aproximadamente la mitad de todas las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía son producto de la HAS.

El estudio “Seguimiento de la Hipertensión Arterial en México” reportó que en tan solo seis años, entre 2000 y 2006, la prevalencia de HAS incrementó 19.7 % hasta afectar a uno de cada tres adultos mexicanos (31.6 %)<sup>49</sup>.

Resultados de la ENSANUT 2012 reportan que la prevalencia de HAS, es de 31.5 % y es más alta en adultos con obesidad y diabetes que en adultos que no la padecen. La tendencia de HAS de 2006 a 2012 se mantuvo estable tanto en hombres como en mujeres, adicionalmente se encontró que de los adultos con HAS diagnosticada por algún médico solo 73.6 % reciben tratamiento farmacológico y menos de la mitad de estos tienen la enfermedad bajo control<sup>42</sup>.

### **Diagnóstico**

En el diagnóstico, el tabulador esencial son los valores de presión arterial normales, el estándar establecido por la OMS, la Sociedad Internacional de Hipertensión y el Comité para la Detección Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (CDETH) es: menor que 90 mmHg como diastólica y sistólica inferior a 140 mmHg, considerándose HAS valores por encima de los normales<sup>50</sup>.

Acompañando este estándar definitivo de diagnóstico, en ocasiones la HAS causa síntomas como dolor de cabeza, dificultad respiratoria, vértigos, dolor torácico, palpitaciones del corazón y hemorragias nasales<sup>46</sup>.

Como punto clave en la detección, se ha establecido que esta enfermedad tiene un patrón hereditario que aún cuando el mecanismo exacto no se encuentra del todo dilucidado, si permite reconocer con mucha frecuencia el antecedente familiar de HAS<sup>49</sup>.

### **Tratamiento.**

El control de la HAS puede llevarse a cabo mediante cambios en el estilo de vida, entre ellos abandonar el consumo de tabaco, adoptar una dieta saludable, hacer ejercicio con frecuencia y evitar el uso nocivo del alcohol<sup>46</sup>, sin embargo en aquellos casos en los que no resulta suficiente el cambio de hábitos, la terapia farmacológica ayuda a controlar diariamente los valores de la tensión arterial.

Los grupos principales de medicamentos de acuerdo a las guías de práctica clínica son:<sup>51, 52</sup>

-Diuréticos: El efecto antihipertensivo de los fármacos de este grupo es debido principalmente a la acción natriurética que disminuye la respuesta vasoconstrictora.

-Betabloqueadores: Controlan la presión arterial al disminuir la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción miocárdica, por lo que reducen el consumo de oxígeno, además de disminuir la actividad plasmática de la renina.

-Antagonistas del calcio: Evitan parcialmente la entrada de  $Ca^{++}$  y disminuyen su concentración intracelular en la célula muscular lisa vascular, produciendo una potente vasodilatación arteriolar que reduce las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial.

-Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): Con la inhibición de la ECA tanto tisular como circulante, se interrumpe la conversión de angiotensina I a angiotensina II, por lo que este potente vasoconstrictor no se forma, generando el efecto terapéutico de vasodilatación y disminución de la presión arterial.

-Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII): Bloquean los efectos de la angiotensina II en el receptor AT1, favoreciendo con ello la vasodilatación y disminuyendo la retención de sodio y agua.

-Inhibidores directos de la renina (IDR): Inhiben en forma directa a la renina humana al unirse al sitio activo de la misma e inhibir su actividad, con lo que se evita la transformación del angiotensinógeno en angiotensina I, reducen la presión sistólica y diastólica.

### ***3. JUSTIFICACIÓN***

Dentro del cuadro farmacoterapéutico uno de los PRM's que puede ocurrir es la presencia de las IF's, estas pueden complicar la situación clínica de los pacientes, pudiendo ser causa de ingresos hospitalarios y motivo de nuevos tratamientos terapéuticos para revertirlas, estas situaciones tienen como consecuencia un incremento en el gasto económico.

Los pacientes en la UCI por su estado crítico son más vulnerables a presentar IF's, el éxito de su farmacoterapia se encuentra comprometido debido a la comorbilidad, a las limitadas condiciones fisiológicas y a la polifarmacia en regímenes complejos; existen estudios<sup>56-59</sup> que han demostrado que las IF's aumentan su grado de incidencia respecto al número de medicamentos prescritos.

Es por ello necesario generar estrategias que ayuden a disminuir la incidencia de IF's y que contribuyan en el incremento de la seguridad de los pacientes, la obtención de un manual que aborde las interacciones fármaco-fármaco con mayor incidencia en los pacientes de la UCI pretende ser una herramienta que sirva para identificarlas, aportando sugerencias para prevenirlas y abordarlas desde el punto de vista de la atención farmacéutica.

#### ***4. HIPÓTESIS***

Las IF's potenciales detectadas en la farmacoterapia de pacientes de la UCI servirán como estudios preliminares para la elaboración de un manual de las mismas.

#### ***5. OBJETIVO GENERAL***

Determinar las IF's potenciales en la farmacoterapia de pacientes de la UCI y emplear esta determinación para elaborar un manual que describa las IF's más frecuentes y su manejo.

##### **5.1 Objetivos particulares**

- a) Conocer la incidencia de las IF's en el servicio de la UCI en un hospital privado.
- b) Identificar el nivel de gravedad de las IF's.
- c) Clasificar las IF's por grupos terapéuticos y efectos producidos.
- d) Referir las características clínicas que se vinculan con la presencia de las IF's.
- e) Sugerir las pruebas bioquímicas que ayuden al monitoreo de las IF's.

## ***6. METODOLOGÍA DE TRABAJO***

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de tres años (enero 2011-diciembre 2013), para evaluar la farmacoterapia prescrita durante la estancia hospitalaria en pacientes de la UCI, con la finalidad de identificar las IF's potenciales presentes, documentarlas, generar recomendaciones farmacéuticas y redactar los hallazgos a manera de manual.

El estudio se llevó a cabo en la UCI de un hospital privado localizado al centro de la ciudad de Puebla, el cual cuenta con 11 camas de terapia intensiva o intermedia.

Para la selección de los pacientes incluidos en el estudio, se tomaron en cuenta como criterios de exclusión a los pacientes internados en la UCI que durante su estancia hospitalaria hayan fallecido, solicitaran alta voluntaria o traslado, contaran con una estancia menor a 48 horas, fueran menores de 18 años de edad o no presentaran un diagnóstico de enfermedad crónica.

Los criterios de inclusión estuvieron basados en las combinaciones diagnóstico crónicas más frecuentes (Cardiopatía- DMII, Cardiopatía- HAS, DMII-HAS), quedando por tanto eliminados del estudio los pacientes con un solo diagnóstico de enfermedad crónica y los pacientes con combinación diagnóstica de enfermedad crónica que no correspondió a las tres más frecuentes.

### **Fuentes de información**

1.- En el servicio de archivo médico estadístico (SAME) se solicitaron los expedientes de los pacientes internados en la UCI durante el periodo 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2013.

1.1.- Se obtuvo la información cuantitativa de los expedientes que cumplieron los criterios de exclusión así como un listado de los diagnósticos no crónicos en base al CIE-10 que fueron responsables del ingreso de los pacientes excluidos por este criterio.

1.2.- Se hizo una evaluación de los expedientes restantes en donde se contabilizaron los diagnósticos crónicos obteniendo los tres de mayor frecuencia durante los tres años. Posteriormente se realizaron las combinaciones entre estos tres diagnósticos crónicos encontrando así los expedientes que se incluyeron en el estudio.

1.3.- Se analizaron cuantitativamente los expedientes de los pacientes que sólo tuvieron registrado un diagnóstico crónico y los que no contaron con la(s) combinaciones crónicas seleccionadas anteriormente, obteniendo así la información de los expedientes que se eliminaron.

1.4.- De los expedientes incluidos en el estudio se eligieron:

-Datos que caracterizan a cada paciente: número de folio, fecha de ingreso, edad (años), días de estancia en la UCI.

-Datos clínicos: diagnósticos totales, diagnósticos crónicos y la farmacoterapia.

### **Análisis de datos**

Se realizó la captura de datos de los expedientes incluidos en el estudio de acuerdo a las tres combinaciones de diagnóstico crónico anteriormente mencionadas. En el programa Microsoft Office Excel se generó una base de datos que contempló la información personal del paciente, su farmacoterapia y las interacciones farmacológicas potenciales detectadas.

1.- Se determinó en cada par patológico el número de pacientes incluidos y los promedios de edad en años, días de estancia en la UCI, diagnósticos descritos en el expediente, diagnósticos crónicos e interacciones farmacológicas por paciente con las desviaciones estándar correspondientes.

2.- Con la finalidad de aplicar el estándar MMU 5.1 “Se revisa la idoneidad de la prescripción de medicamentos” que como uno de sus objetivos tiene realizar la evaluación de interacciones reales o potenciales entre medicamentos, se llevó a cabo la detección de las IF’s presentes en el cuadro farmacoterapéutico de cada paciente mediante la base de datos electrónica Drugs.com, que las clasifica en base a su nivel de gravedad como mayores, moderadas y menores, además de proporcionar una breve reseña de éstas.

3.- En cada par diagnóstico crónico se obtuvo la frecuencia anual y global de las IF’s, así como su nivel de gravedad (mayor o moderada).

3.1.- Las IF’s obtenidas por par diagnóstico crónico se agruparon de acuerdo al efecto que producen y a los grupos terapéuticos involucrados en la interacción, se agregaron también los niveles de gravedad de las interacciones.



4.- Mediante un análisis estadístico 80-20 de estas IF's se mostró la información referente a:

- Los grupos terapéuticos implicados en cada efecto y su frecuencia.
- El efecto como respuesta a una IF y la frecuencia global.
- La frecuencia del nivel de gravedad de las IF's.

5.- Se consultaron las guías de práctica clínica (GPC) de cada patología estudiada obteniendo la farmacoterapia recomendada para cada caso, en base a esta farmacoterapia se detectaron las respectivas IF's potenciales en cada par diagnóstico crónico.

6.- La selección de las IF's a incluir en el manual dependió de su frecuencia y nivel de gravedad respecto a las repercusiones clínicas en los pacientes en cada par diagnóstico crónico.

### **Análisis bibliográfico**

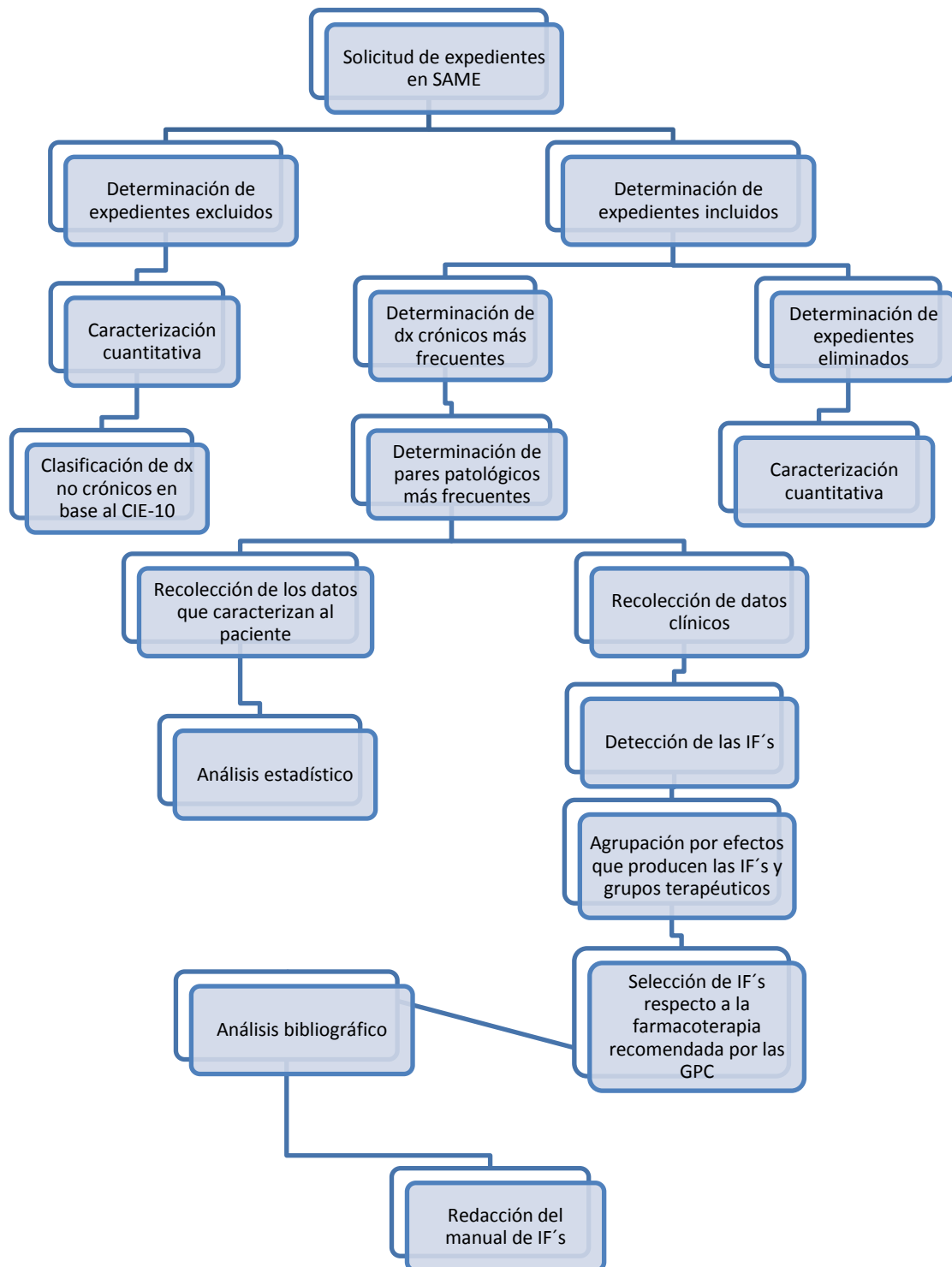
De las IF's que representaron por su frecuencia y gravedad un problema potencial durante la atención médica en la UCI se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica que incluyó las repercusiones clínicas características, la descripción del mecanismo de producción y el manejo de las mismas.

### **Presentación de la información**

Los resultados anteriores se redactaron a manera de un manual que incluyó

- 1.- Una descripción de la interacción farmacológica.
- 2.- El mecanismo de producción de la interacción.
- 3.- Recomendaciones y/o comentarios farmacéuticos.
- 4.- El estado situacional de la UCI respecto a la IF estudiada.

## 6.1. Diagrama general de trabajo



## 7. RESULTADOS

El total de expedientes muestreados en el estudio que comprendió de enero 2011 a diciembre 2013 fue de 501 casos. Los pacientes excluidos en el estudio fueron 319, en la tabla 1 se muestra a detalle los criterios de exclusión y el número de pacientes que anual y globalmente fueron descartados por estos criterios.

<b>Criterio de Exclusión</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Global</b>
No. de defunciones por año	39	26	26	91
No. de pacientes con estancias menores a 48 hrs	46	25	7	78
No. de altas voluntarias y/o traslados	25	21	23	69
No. de pacientes menores de 18 años	2	2	0	4
No. de pacientes sin dx. Crónico	15	26	36	77
<b>Total</b>	<b>127</b>	<b>100</b>	<b>92</b>	<b>319</b>

**Tabla1. Criterios de exclusión en el estudio.** Delos 319 pacientes excluidos el criterio con mayor frecuencia fue el correspondiente a defunciones

Respecto al criterio de exclusión “pacientes que no presenten un diagnóstico de enfermedad crónica”, el apéndice 1 muestra la frecuencia global de estos diagnósticos, conforme a la clasificación internacional de enfermedades 2010 (CIE-10), siendo la mayor causa de ingreso las lesiones, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas.

Se tabularon los diagnósticos crónicos de los expedientes que no fueron excluidos del estudio, encontrándose para cada paciente un promedio de 4.11, en la tabla 2 se muestra este tabulado y se incluyen las frecuencias.

En los apéndices del 2 al 5 se especifican los tipos de cardiopatías, enfermedades de la tiroides, dislipidemias y neoplasias encontradas.

<b>Diagnósticos crónicos pacientes UCI 2011-2013</b>	<b>Frecuencia global</b>
Cardiopatía	118
HAS	112
DMII	80
Insuficiencia renal crónica	30
Dislipidemia	28
Neoplasia	15
EPOC	15
Obesidad	12
Enfermedad de la tiroides	12
Cirrosis hepática	5
Demencia senil	4
Neuropatía crónica	3
Artritis reumatoide	2
Enfermedad de Parkinson	2
Epilepsia	2
Osteoporosis	2
Amputación	1
Anemia crónica	1
Gastritis crónica	1
Insuficiencia venosa crónica	1
Hernia diafragmática derecha crónica	1
Sinusitis crónica	1
Bronquitis crónica	1

**Tabla 2. Frecuencia de diagnósticos crónicos de los pacientes UCI 2011-2013.** Los principales sistemas fisiológicos involucrados en el desarrollo de enfermedades crónicas fueron el cardiovascular, endócrino, renal y respiratorio

Como diagnósticos crónicos más frecuentes resultaron las cardiopatías, seguidos de la HAS y la DMII. Con estos tres diagnósticos crónicos surgen tres combinaciones diagnóstico-crónicas (Cardiopatía-HAS, DMII-HAS y Cardiopatía-DMII) que pueden apreciarse en la tabla 3, quedando por lo tanto, eliminados del estudio los expedientes que no cumplieron esta condición.

<b>Combinación diagnóstico-crónica</b>	<b>Frecuencia</b>
Cardiopatía-HAS	73
DMII-HAS	54
Cardiopatía-DMII	48
Total	175

**Tabla 3. Combinaciones diagnóstico crónicas más frecuentes UCI año 2011-2013**

A pesar de que el total de combinaciones diagnóstico crónicas fue de 175 el número de pacientes incluidos en el estudio fue de 109 ya que 33 de éstos contaron con las tres condiciones patológicas.

Finalmente la tabla 4 describe cuales fueron las características de los expedientes eliminados, dando un total de 73.

<b>Criterio de eliminación</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Total</b>
No. de pacientes con un dx crónico	14	16	13	43
No. de pacientes sin combinación diagnóstica crónica más frecuente	10	11	9	30
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>22</b>	<b>73</b>

**Tabla 4. Total de pacientes eliminados en el estudio.** Delos 73 pacientes eliminados, 43 fueron a causa de presentar un solo diagnóstico crónico aun cuando este correspondiera a los más frecuentes

A continuación se muestra el resumen cuantitativo de los criterios empleados en el estudio.

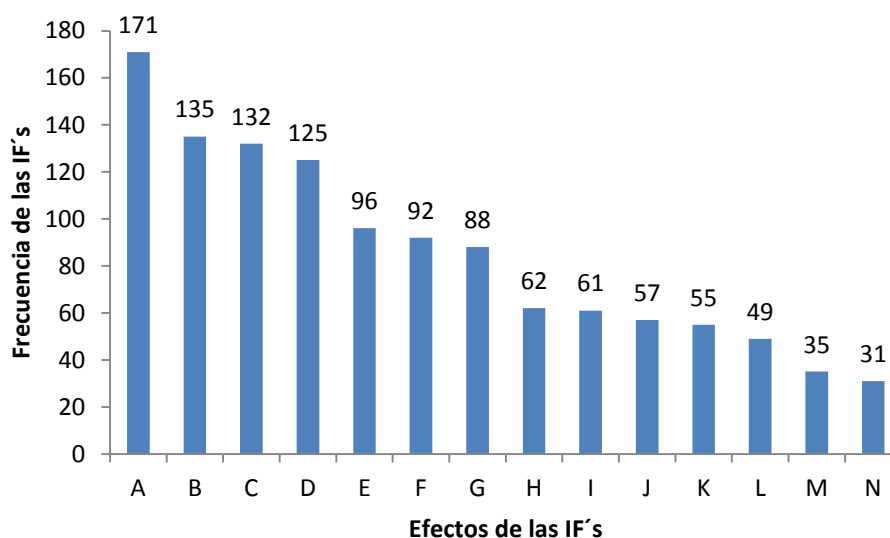
<b>Criterios</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Total</b>
No. de pacientes UCI	161	195	145	501
No. de pacientes excluidos UCI	100	127	92	319
No.de pacientes eliminados UCI	23	27	23	73
No. de pacientes incluidos UCI	38	41	30	109

**Tabla 5. Criterios empleados en el estudio.** Del total de 501 pacientes muestreados, únicamente 109 fueron incluidos

## Cardiopatía-DMII

Esta combinación diagnóstico-crónica contó con un total de 48 casos incluidos, mostró los siguientes promedios edad 68.15 años (DE 12.18), días de estancia en la UCI 5.46 (DE 4.11), diagnósticos totales 4.98 (DE 2.38), diagnósticos crónicos 3.54 (DE 1.1) e IF's potenciales durante toda la estancia hospitalaria por paciente de 24.77 (DE 21.39).

Los probables efectos generados a partir de las IF's potenciales detectadas para este par diagnóstico crónico fueron clasificados y representados de acuerdo a sus frecuencias, la gráfica 1 muestra dichos resultados.



**Gráfica 1. Clasificación y frecuencias de los efectos generados a partir de las IF's potenciales detectadas en el par diagnóstico crónico Cardiopatía-DMII.** Donde A) Alteraciones cardiacas, B) Disturbios electrolíticos, C) Adición del efecto hipotensivo, D) Disminución del efecto hipoglucemiante, E) Disminución de los efectos terapéuticos, F) Aumento del riesgo de hemorragias, G) Aumento de las concentraciones plasmáticas por inhibición enzimática, H) Depresión respiratoria y del SNC, I) Alteraciones renales, J) Aumento de los efectos adversos, K) Disminución del efecto hipotensivo, L) Aumento del efecto hipoglucemiante, M) Aumento del riesgo de toxicidad, N) Aumento de los efectos terapéuticos por mecanismos no metabólicos

En particular los grupos terapéuticos involucrados en cada efecto que puede desencadenarse debido a las IF's potenciales detectadas fueron obtenidos como resultado de los estudios preliminares para la elaboración del manual de IF's, sin embargo para los

finde de este escrito se muestra únicamente el detalle de los grupos terapéuticos involucrados en los efectos directamente relacionados con el par diagnóstico crónico de estudio, en las tablas 7 a 10 conforme a un análisis 80-20 se presentan dichos resultados.

<b>Disminución del efecto hipoglucemiante</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia global</b>
Amina simpaticomimética-Antidiabético	29
Antidiabético-Diurético	29
Agonista adrenérgico beta2-Antidiabético	18
Antidiabético-Corticoesteroide	14
Antidiabético-Hormona tiroidea	13

**Tabla 6. Grupos terapéuticos involucrados en la disminución del efecto hipoglucemiante.** Donde el 100% de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron en un nivel de gravedad moderado

<b>Aumento del efecto hipoglucemiante</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia global</b>
AINE-Antidiabético	18
Antidiabético-ARAI	11
Antidiabético-Antidiabético	8

**Tabla 7. Grupos terapéuticos involucrados en la potenciación del efecto hipoglucemiante.** Donde el 100% de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron en un nivel de gravedad moderado

<b>Adición del efecto hipotensivo</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia global</b>
Benzodiacepina-Diurético	25
Diurético-Opioide	15
Benzodiacepina-Nitrato orgánico	11
Benzodiacepina-IECA	9
ARA II-Benzodiacepina	8
Diurético-IECA	8
Antagonista del calcio-Opioide	6
ARA II-IECA	5
Antagonistas del calcio-Antiaritmico	5
ARA II-Opioide	4
Amina simpaticomimética-Anticonvulsivante	4
Nitrato orgánico-Opioide	3
IECA-Nitrato orgánico	3

**Tabla 8. Grupos terapéuticos involucrados en la adición del efecto hipotensivo.** Donde el 92 % de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada y el 8 % mayor

<b>Disturbios electrolíticos</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia global</b>
Diurético –IBP	35
Diurético-Laxante	24
Corticoesteroide-Laxante	18
Corticoesteroide-Diurético	16
ARA II-Sal de potasio	10
Anticoagulante-IECA	6

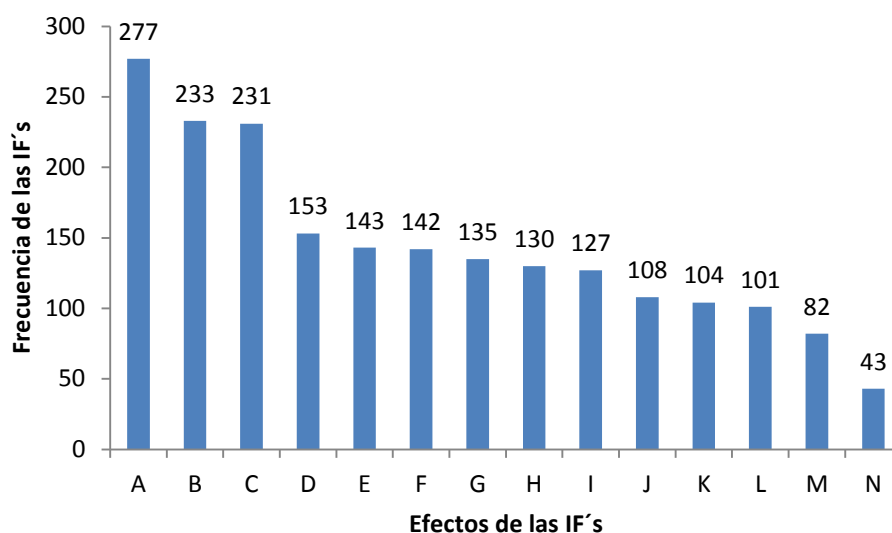
**Tabla 10. Grupos terapéuticos involucrados en el efecto disturbios electrolíticos.** Donde el 82% de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada y el 18 % mayor



## Cardiopatía-HAS

Esta combinación diagnóstico-crónica contó con un total de 73 pacientes incluidos, mostró los siguientes promedios, edad 67.51 (DE 14.85), días de estancia en la UCI 5.60 (DE 4.17), diagnósticos totales 5.15 (DE 2.46), diagnósticos crónicos 3.33 (DE 1.02) e IF's potenciales durante toda la estancia hospitalaria por paciente de 26.96 (DE de 19.65).

Los probables efectos generados a partir de las IF's potenciales detectadas para este par diagnóstico crónico fueron clasificados y representados de acuerdo a sus frecuencias, la gráfica 2 muestra dichos resultados.



**Gráfica 2. Clasificación y frecuencias de los efectos generados a partir de las IF's potenciales detectadas en el par diagnóstico crónico Cardiopatía-HAS.** Donde A) Alteraciones cardiacas, B) Disturbios electrolíticos, C) Adición del efecto hipotensivo, D) Aumento de las concentraciones plasmáticas por inhibición enzimática, E) Aumento de los efectos adversos, F) Depresión respiratoria y del SNC, G) Disminución de los efectos terapéuticos, H) Disminución del efecto hipotensivo, I) Disminución del efecto hipoglucemiante, J) Alteraciones renales, K) Aumento de los efectos terapéuticos por mecanismos no metabólicos, L) Aumento del efecto hipoglucemiante, M) Aumento del riesgo de toxicidad, N) Aumento del efecto hipoglucemiante

Los grupos terapéuticos involucrados en los efectos directamente relacionados con el par diagnóstico crónico de estudio se muestran en las tablas 11 a 13 conforme al análisis estadístico 80-20.

<b>Alteraciones cardiacas</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia Global</b>
Agonista adrenérgico beta 2-Diurético	30
Agonista adrenérgicos beta 2-Laxante	23
Amina simpaticomimética-Glucósido cardiotónico	16
Azol antimicótico –Laxante	15
Agonista adrenérgico beta 2-Quinolona	15
Diurético -Glucósido cardiotónico	15
Antiarrítmico-Diurético	11
Antiarrítmico-Laxante	11
Agonista adrenérgico beta 2-Azol antimicótico	9
Antipsicótico-Diurético	7
Azol antimicótico-Quinolona	7
Antipsicótico-Laxante	6
Agonista adrenérgico beta 2-Antiemético (antagonista de receptor 5HT)	6
Antipsicótico-Quinolona	5
Agonista adrenérgico beta 2-Antipsicótico	5
Antipsicótico-Corticoesteroide	5
Quinolona-Laxante	5
Agonista adrenérgico beta 2-Antiarrítmico	5
Antiemético (antagonista de receptor 5HT)-Quinolona	4
Azol antimicótico-Antiemético (antagonista de receptor 5HT)	4
Antagonista del calcio-Antagonista de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta1	4
Amina simpaticomimética-Hormona tiroidea	4
Antiarrítmico-Quinolona	3
Antagonista de los receptores 5TH-Laxante	3
Antagonista de los receptores 5TH-Quinolona	3
Azol antimicótico-Antipsicótico	3

**Tabla 11. Grupos terapéuticos involucrados en el efecto alteraciones cardiacas.** Donde el 87 % de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada y el 13 % mayor

<b>Disminución del efecto hipotensivo</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia Global</b>
Corticoesteroide-Diurético	34
ARA II-Corticoesteroide	18
AINE-ARA II	15
AINE-Antagonista del calcio	12
Antagonista del calcio-Corticoesteroide	12
AINE-IECA	10

**Tabla 12. Grupos terapéuticos involucrados en la disminución del efecto hipotensivo.** Donde el 100 % de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada

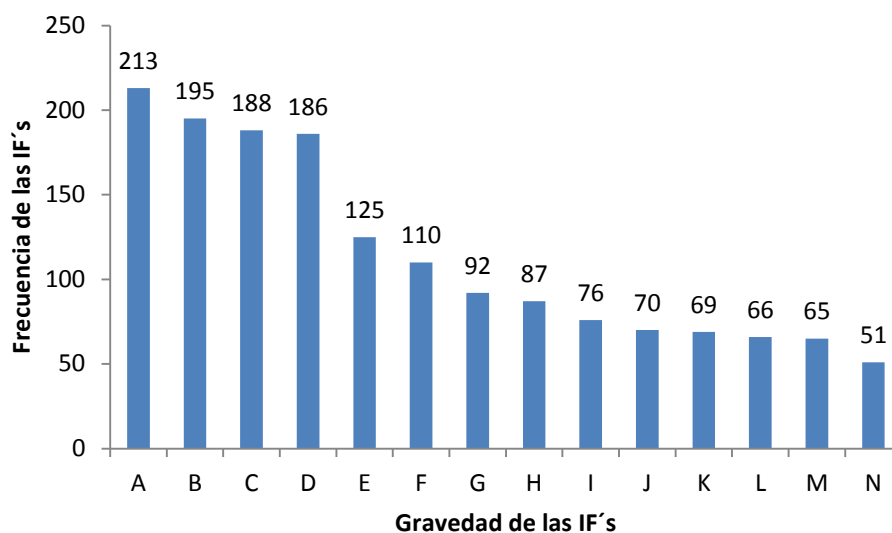
<b>Adición del efecto hipotensivo</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia Global</b>
Benzodiacepina-Diurético	47
Diurético-Opioide	27
ARA II-Benzodiacepina	15
Benzodiacepina-Nitrato orgánico	10
Diurético-IECA	10
Benzodiacepina-IECA	9
Antagonista del calcio-Benzodiacepina	8
Antagonista del calcio-Opioide	7
ARA II-Opioide	6
Agonista de los adrenorreceptores $\alpha_2$ -Diurético	6
ARA II-IECA	5
Amina simpaticomimética-Anticonvulsivante	5
Antagonista del calcio-Antiarritmico	5
IECA-Nitrato orgánico	5
Nitrato orgánicos-Opioide	4
Diurético-Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	4
Antipsicótico-IECA	4
Antipsicótico-ARA II	3
Diurético-Oxalidinona (antimicrobiano)	3
Agonista de los adrenorreceptores $\alpha_2$ -Antagonista de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta1	3

**Tabla 13. Grupos terapéuticos involucrados en la adición del efecto hipotensivo.** Donde el 95 % de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada y el 5 % mayor

## DM II-HAS

Esta combinación diagnóstico-crónica contó con un total de 54 casos incluidos, mostró los siguientes promedios edad 69.79 (DE 11.66), días de estancia en la UCI 6.21 (DE 5.69), diagnósticos totales 5.32 (DE 2.11), diagnósticos crónicos 3.58 (DE 1.01) e IF's potenciales durante toda la estancia hospitalaria por paciente de 28.04 (DE 23.21).

Los probables efectos generados a partir de las IF's potenciales detectadas para este par diagnóstico crónico fueron clasificados y representados de acuerdo a sus frecuencias, la gráfica 3 muestra dichos resultados.



**Gráfica 3. Clasificación y frecuencias de los efectos generados a partir de las IF's potenciales detectadas en el par diagnóstico crónico DMII-HAS.** Donde A) Alteraciones cardiacas, B) Disturbios electrolíticos, C) Adición del efecto hipotensivo, D) Disminución del efecto hipoglucemiante, E) Depresión respiratoria y del SNC, F) Aumento de las concentraciones plasmáticas por inhibición enzimática, G) Disminución de los efectos terapéuticos, H) Alteraciones renales, I) Aumento del riesgo de hemorragias, J) Disminución del efecto hipotensivo, K) Aumento del riesgo de toxicidad, L) Aumento del efecto hipoglucemiante, M) Aumento de los efectos terapéuticos por mecanismos no metabólicos, N) Aumento de los efectos adverso

Los grupos terapéuticos involucrados en los efectos directamente relacionados con el par diagnóstico crónico de estudio se muestran en las tablas 14 a 16 conforme al análisis estadístico 80-20.

<b>Disminución del efecto hipoglucemiante</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia global</b>
Antidiabético-Diurético	44
Amina simpaticomimética-Antidiabético	39
Agonista adrenérgico beta 2-Antidiabético	26
Antidiabético-Corticoesteroide	25
Antidiabético-Quinolona	17

**Tabla 14. Grupos terapéuticos involucrados en la disminución del efecto hipoglucemiante.** Donde el 100 % de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada

<b>Aumento del efecto hipoglucémiante</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia global</b>
Antidiabético-ARAI	20
AINE-Antidiabético	15
Antidiabético-IECA	13
Antidiabético-Antidiabético	11

**Tabla 15. Grupos terapéuticos involucrados en el aumento del efecto hipoglucemiante.** Donde el 100 % de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada

<b>Disminución del efecto hipotensivo</b>	
<b>Grupos terapéuticos</b>	<b>Frecuencia global</b>
ARA II-Corticoesteroide	14
Antagonista del calcio-Sal de calcio	10
Antagonista del calcio-Corticoesteroide	10
AINE-ARA II	10
AINE-Antagonista del calcio	9
Corticoesteroide-IECA	6

**Tabla 16. Grupos terapéuticos involucrados en la disminución del efecto hipotensivo.** Donde el 100 % de las IF's potenciales detectadas según la base de datos consultada resultaron de gravedad moderada

Posterior a este análisis, en los apéndices 6 al 8 se muestran a detalle las IF's potenciales detectadas en cada par diagnóstico crónico de acuerdo a la farmacoterapia recomendada por las guías de práctica clínica consultadas.

Tomando en cuenta las IF's detectadas en el paso anterior las siguientes tablas (17 a la 19) muestran en cada par diagnóstico crónico los efectos derivados de las mismas, priorizándolos de acuerdo a su frecuencia y nivel de gravedad.

Cardiopatía-DMII				
EFECTOS	Frecuencia global	% global	Frecuencia de gravedad	
			Graves	Moderadas
Disturbios electrolíticos	42	26.75	6	36
Aumento del efecto hipoglucemiante	36	22.93	0	36
Disminución del efecto hipoglucemiante	30	19.11	0	30
Adición del efecto hipotensivo	26	16.56	0	26
Alteraciones cardíacas	7	4.46	0	7
Disminución del efecto hipotensivo	7	4.46	0	7
Depresión respiratoria y del SNC	4	2.55	4	4
Aumento del riesgo de hemorragias	2	1.27	0	2
Aumento de los efectos terapéuticos por mecanismos no metabólicos	2	1.27	0	2
Aumento de los efectos adversos	1	0.64	0	1

**Tabla 17. Frecuencia de las IF's detectadas en el par diagnóstico crónico Cardiopatía-DMII.** Respecto a las GPC se enlistan los posibles efectos derivados de la farmacoterapia utilizada para cada patología y se categorizan de acuerdo al nivel de gravedad

Cardiopatía-HAS				
EFECTOS	Frecuencia global	% global	Frecuencia de gravedad	
			Graves	Moderadas
Alteraciones cardíacas	71	59.17	10	59
Disminución del efecto hipotensivo	22	18.33	0	22
Adición del efecto hipotensivo	20	16.67	6	14
Aumento de los efectos adversos	4	3.34	0	4
Aumento de las concentraciones plasmáticas por inhibición enzimática	2	1.67	0	2
Disturbios electrolíticos	1	0.83	1	0

**Tabla 18. Frecuencia de las IF's detectadas en el análisis global del par diagnóstico crónico Cardiopatía-HAS.** Respecto a las GPC se enlistan los posibles efectos derivados de la farmacoterapia utilizada para cada patología y se categorizan de acuerdo al nivel de gravedad.

DMII-HAS				
EFECTOS	Frecuencia global	% global	Frecuencia de gravedad	
			Graves	Moderadas
Disminución del efecto hipoglucemiante	51	41.46	0	51
Aumento del efecto hipoglucemiante	44	35.77	0	44
Disminución del efecto hipotensivo	10	8.13	0	10
Alteraciones cardiacas	8	6.50	5	3
Adición del efecto hipotensivo	8	6.50	0	8
Aumento del riesgo de toxicidad	1	0.81	0	1
Disturbios electrolíticos	1	0.81	1	0

**Tabla 19 Frecuencia de las IF's detectadas en el análisis global del par diagnóstico crónico DMII-HAS.** Respecto a las GPC se enlistan los posibles efectos derivados de la farmacoterapia utilizada para cada patología y se categorizan de acuerdo al nivel de gravedad.

Finalmente conforme a las tablas anteriores en cada par diagnóstico crónico los efectos derivados de las IF's que resultaron más significativos de acuerdo a la frecuencia y nivel de gravedad dieron lugar a la selección de las IF's incluidas en el manual (tabla 20 a la 22).

Efecto	Grupos terapéuticos
Disminución del efecto hipoglucemiante	*Antidiabéticos-Diuréticos
Aumento del efecto hipoglucemiante	* Antidiabéticos- Salicilatos *Antidiabéticos-ARAI
Disturbios electrolíticos	*Diuréticos-IBPs
Adición del efecto hipotensivo	*Diuréticos-Opioides

**Tabla 20. IF's a incluir en el manual en el par diagnóstico crónico Cardiopatía-DMII.** Estos IF's fueron seleccionadas de acuerdo a la frecuencia, nivel de gravedad, relación del efecto con el par patológico y estandarización respecto a las GPC

<b>Efecto</b>	<b>Grupos terapéuticos</b>
Adición del efecto hipotensivo	*ARAII-IECAs *Antagonistas del calcio-Antiarrítmicos *Diuréticos-Inhibidores de la fosfodiesterasa 5
Alteraciones cardíacas	*Antagonistas de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta 1-Diuréticos *Diuréticos-Glucósidos cardiotónicos
Disminución del efecto hipotensivo	*AINEs-Antagonistas del calcio *AINEs-IECAs

**Tabla 21. IF's a incluir en el manual en el par diagnóstico crónico Cardiopatía-HAS.** Estos IF's fueron seleccionadas de acuerdo a la frecuencia, nivel de gravedad, relación del efecto con el par patológico y estandarización respecto a las GPC

<b>Efecto</b>	<b>Grupos terapéuticos</b>
Disminución del efecto hipoglucemiante	*Antidiabéticos-Diuréticos
Aumento del efecto hipoglucemiante	*Antidiabéticos-ARAII *Antidiabéticos-IECAs *Antidiabéticos-Antidiabéticos
Disminución del efecto hipotensivo	*AINEs-ARAII

**Tabla 22. IF's a incluir en el manual en el par diagnóstico crónico HAS-DMII.** Estos IF's fueron seleccionadas de acuerdo a la frecuencia, nivel de gravedad, relación del efecto con el par patológico y estandarización respecto a las GPC





Manual de

# INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Karla Lilian Bailon Barceinas  
Luz María Bañuelos Orduña

## ***PRESENTACIÓN***

La utilización inadecuada de los medicamentos puede dar lugar a problemas relacionados con la medicación (PRM's), uno de ellos y objetivo de este trabajo son las interacciones farmacológicas (IF's).

Una IF es definida como la modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro, esta acción puede llevarse a cabo por vías farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Las IF's pueden condicionar el resultado terapéutico e incluso agravar el cuadro patológico, si a esto le sumamos factores como la edad avanzada de los pacientes, una situación de salud crítica, además de cuadros farmacoterapéuticos complejos, puede aumentarse la probabilidad de incidir en estas.

Las IF's que se abordan en las páginas que conforman el siguiente manual son resultado del estudio observacional retrospectivo de tres años (enero 2011-diciembre 2013) realizado en un hospital privado de la ciudad de Puebla en la unidad de cuidados intensivos, los pacientes sujetos de estudio fueron aquellos que tuvieron una combinación diagnóstica crónica Cardiopatía-DMII, Cardiopatía-HAS ó DMII-HAS.

Las IF's aquí descritas fueron detectadas a partir de la farmacoterapia recabada de los expedientes clínicos estudiados, y analizada por medio de la base de datos electrónica Drugs.com; para conformar este manual se eligieron las IF's de mayor impacto respecto a su frecuencia y gravedad, el contenido de estas fue ampliado con bases de datos y artículos especializados.

## Cardiopatía-Diabetes Mellitus II

## *Interacción farmacológica entre Antidiabéticos y Diuréticos*

---

**Descripción** La administración de diuréticos concomitantemente con la terapia antidiabética puede reducir los efectos hipoglucemiantes de los segundos; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** La secreción de insulina es promovida por el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, esto despolariza a la membrana plasmática provocando la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, como consecuencia entra calcio a la célula a través del gradiente electroquímico, el cual se acopla al gránulo de insulina dando lugar a la liberación de ésta **(Olivares y Arellano, 2008)**.

La disminución de los niveles séricos de potasio producida por los diuréticos no ahorradores de este ión promueve el decremento de la secreción de insulina, lo que propicia un incremento de los niveles de glucosa en la circulación sistémica.

Los diuréticos tiazídicos activan al sistema renina-angiotensina-aldosterona; la aldosterona al unirse a sus receptores específicos en las células epiteliales del túbulo distal y colector favorece la reabsorción de sodio y excreción de potasio.

Los diuréticos de asa inducen hipokalemia debido a que aumentan el transporte de sodio y agua hacia los segmentos distales de la nefrona con el consecuente aumento de la excreción renal de potasio.

La coadministración de diuréticos no ahorradores de potasio con hipoglucemiantes puede disminuir la eficacia de los segundos ya que se encuentra una cantidad mayor de glucosa que no es metabolizada debido a la escasa secreción de insulina **(Papaccio y cols., 1987)**.

**Recomendación farmacéutica** Es necesaria una estrecha monitorización de los niveles de glucosa en suero mediante química sanguínea para adaptar las medidas farmacoterapéuticas pertinentes en caso de disminución de eficacia terapéutica del antidiabético.

Cuando los niveles de glucosa han aumentado se sugiere incremento de la dosis del antidiabético o adición de otro antidiabético, debido a la necesidad de utilizar diuréticos en pacientes internados en el área de cuidados intensivos. Los antidiabéticos de la clase de sulfonilureas y biguanidas (glibenclamida y metformina) son utilizados en combinación durante la práctica clínica, también resulta benéfico agregar insulino terapia conjuntamente con el antidiabético oral.

La combinación de un inhibidor de los canales de sodio con un diurético tiazídico o de asa tiende a dar como resultado valores normales de  $K^+$  plasmático (**Brunton y cols., 2012**). Se recomienda que cuando el paciente esté en condiciones de deglutir y si no padece nefropatía diabética, se administre junto con el diurético tiazídico o de asa el principio activo amilorida, con la finalidad de disminuir el efecto hipokalémico y consecuente hiperglicemia.

Otra alternativa es el cambio de diurético no ahorrador de potasio por uno ahorrador, la opción podría ser espironolactona.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la disminución del efecto hipoglucemiante representó del total de efectos tabulados el 19.11 % y que específicamente la IF entre antidiabéticos y diuréticos constituyó el 96.6 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Insulina-Furosemida	18
Metformina-Furosemida	4
Glimepirida-Furosemida	2
Insulina-Acetazolamida	1
Sitagliptina-Furosemida	1
Insulina-Hidroclorotiazida	1
Insulina-Bumetanida	1
Gliburida-Furosemida	1

**Tabla 1.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y diuréticos.

## *Interacción farmacológica entre antidiabéticos y salicilatos*

---

**Descripción** La administración de salicilatos concomitantemente con la terapia antidiabética puede sinergizar los efectos hipoglucémicos; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** Los salicilatos se han relacionado con hipoglucemia por varios mecanismos, entre ellos reducción de la gluconeogénesis hepática; incremento de la secreción de insulina; incremento de la sensibilidad a la insulina o desplazamiento de las sulfonilureas de sus sitios de unión a proteínas (**Mays y Stephen, 2011**).

Los salicilatos mejoran indirectamente la sensibilidad a la insulina en el hígado y músculo a través de la reducción de tasas de lipólisis y niveles bajos de ácidos grasos en plasma, la lipólisis promueve inhibición de la captación muscular de glucosa por las grasas por lo que hay un incremento de la utilización de glucosa en los tejidos periféricos (**Pytliak y cols., 2011**).

Los salicilatos tienden a incrementar los niveles de adiponectina la cual suprime la producción de citocinas proinflamatorias (causantes de resistencia a la insulina) y modula procesos metabólicos como la regulación de la glucosa o el catabolismo de ácidos grasos; además por sí sólo el ácido acetilsalicílico inhibe a las prostaglandinas, quienes sinergizan a la interleucina 6, inhibe también a la interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral [TNF], por ello puede observarse el efecto hipoglucemiente de los salicilatos (**Rumore y Kim, 2010**).

**Recomendación farmacéutica** Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de glucosa en suero mediante pruebas de química sanguínea, para hacer un ajuste en la dosis del antidiabético si la condición hipoglucémica resulta elevada a consecuencia de esta IF, sin embargo se considera una baja probabilidad de que esto ocurra debido a

que se necesitan dosis altas (> 3 mg/día) de ácido acetilsalicílico para generar hipoglucemia (**Lexicomp.com, 2015**).

No se sugiere un cambio de antiplaquetario debido a que el resultado de la interacción “disminución del efecto hipoglucemiante” resulta benéfico para el paciente diabético y el ácido acetilsalicílico es ampliamente recomendado por las guías de práctica clínica como cardioprotector.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que el aumento del efecto hipoglucemiante representó del total de efectos tabulados el 22.93 % y que específicamente la IF entre antidiabéticos y salicilatos constituyó el 44.44 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Insulina-Ácido acetilsalicílico	13
Glimepirida-Ácido acetilsalicílico	2
Gliburida-Ácido acetilsalicílico	1

**Tabla 2.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y salicilatos

## *Interacción farmacológica entre Antidiabéticos y Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)*

---

**Descripción** La administración de ARA II concomitantemente con la terapia antidiabética puede sinergizar los efectos hipoglucémicos; se trata de una IF de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

### **Mecanismo de acción**

La densidad capilar y la distancia de difusión desde los capilares a las células musculares juegan un papel significativo en la determinación de la acción de la insulina en vivo (Lillipja y cols., 1987) por lo que la vasodilatación inducida por los ARA II mediante el bloqueo de receptores AT<sub>1</sub> puede conducir a un incremento del flujo sanguíneo en los capilares de los músculos esqueléticos resultando en una mejora en la sensibilidad de la insulina (Moan y cols., 1994).

**Recomendación farmacéutica** Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de glucosa en suero mediante pruebas de química sanguínea, para hacer un ajuste en la dosis del antidiabético si la condición hipoglucémica resulta elevada.

Se ha evidenciado que el uso de antagonistas de los canales del calcio del tipo dihidropiridinidas reduce la presión diastólica en mayor proporción que los ARA II (Bisognano y cols., 2007), por lo que se sugiere un cambio de antihipertensivo del tipo ARA II por un antagonista de los canales de calcio mismo que no reporta una interacción farmacológica potencial con los antidiabéticos.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que el aumento del efecto hipoglucemiante representó del total de efectos tabulados el 22.93 % y que específicamente la IF entre Antidiabéticos y ARA II constituyó el 30.55 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Insulina-Telmisartán	5
Insulina-Losartán	4
Insulina-Candesartán	1
Insulina-Olmesartán	1

**Tabla 3.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y ARAII



## *Interacción farmacológica entre Diuréticos e Inhibidores de la bomba de protones (IBP)*

---

**Descripción** El uso crónico de IBPs puede causar hipomagnesemia y el riesgo puede incrementar durante el uso concomitante con diuréticos; se trata de una IF de tipo farmacodinámico, donde el tipo de gravedad es moderado.

**Mecanismo de acción** La homeostasis del magnesio es determinada principalmente por dos procesos, la absorción gastrointestinal y la excreción renal.

Los diuréticos tiazídicos y de asa pueden inhibir la reabsorción neta de magnesio en los túbulos renales; el uso de IBPs propicia el impedimento de la absorción intestinal y mayor excreción renal de magnesio.

Por otra parte, la absorción gastrointestinal de magnesio ocurre por transporte pasivo paracelular y transporte activo dentro del sistema venoso portal, el magnesio es absorbido pasivamente en las uniones estrechas de los enterocitos. El transporte en el intestino se produce a través de las acciones combinadas de los canales del receptor de melastatina 6 y 7 (TRPM6/7) presentes en la membrana apical de los enterocitos.

La absorción pasiva paracelular de magnesio es intacta durante el uso de IBPs, pero, el transporte activo por los canales TRPM6/7 es interrumpido. Al parecer una disminución de pH de 0,5 inducida por los IBPs en el intestino luminal altera la afinidad del canal TRPM6/7 por magnesio. Modelos experimentales sugieren que el incremento de los protones intestinales visto con los IBPs reduce la proporción ionizada/no ionizada de los residuos de ácido glutámico y aspártico, los cuales son importantes para la unión y conductividad eléctrica del magnesio, por lo que se disminuye la afinidad y por ende la absorción (**Danziger y cols., 2013; Perazella, 2013**).

**Recomendación farmacéutica** Es necesario el monitoreo de los niveles de magnesio sérico durante el uso de fármacos que poseen como efecto adverso la

disminución sérica de este ión, para en caso necesario comenzar con el reemplazo endógeno de magnesio.

El uso de IBPs en el área de cuidados intensivos con la finalidad de profilaxis para problemas del tracto gastrointestinal relacionados con la administración de medicamentos puede administrarse únicamente cada 24, hrs. debido a que los medicamentos administrados en pacientes críticos son vía intravenosa por lo que la incidencia de daño gastrointestinal se reduce.

Puede considerarse un cambio de IBP por un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> que no conduce a pérdida de magnesio cuando el paciente tenga indicado el IBP como tratamiento profiláctico.

Otra opción terapéutica es el cambio de diuréticos de asa o tiazídicos por un ahorrador de potasio, el cual mejora el transporte de magnesio disminuyendo su excreción.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que el efecto de los disturbios electrolíticos representó del total de efectos tabulados el 25.75 % y que específicamente la IF entre diuréticos e IBP's constituyó el 83.3 % de esta interacción.

Fármacos involucrados en la interacción	Frecuencia global
Furosemida-Esomeprazol	18
Furosemida-Omeprazol	8
Furosemida-Pantoprazol	6
Hidroclorotiazida-Omeprazol	1
Bumetanida-Esomeprazol	1
Hidroclorotiazida-Esomeprazol	1

**Tabla 4.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y ARAII

## *Interacción farmacológica entre Diuréticos y Opioides*

---

**Descripción** La administración de agentes que actúan a nivel del sistema nervioso central exhiben efectos hipotensivos, los cuales pueden ser potenciados cuando se administran concomitantemente fármacos antihipertensivos debido a un sinergismo de efectos; se trata de una IF de tipo farmacodinámico, con un nivel de gravedad moderada.

**Mecanismo de acción** Los receptores opioides han sido identificados en el sistema vascular y se ha demostrado que el receptor opioide- $\kappa$  es el tipo predominante de los receptores opioides existente en los vasos sanguíneos periféricos **(Tai KK y cols., 1991)**.

La administración de agonistas selectivos a receptores  $\kappa$  disminuye significativamente la presión arterial en ratas.

Los mecanismos depresores de los péptidos opioides  $\kappa$  endógenos incluyen contracción cardíaca, decremento de la tasa cardíaca e incluso vasodilatación en el sistema cardiovascular **(Guo y cols., 2006)**; el volumen sanguíneo es otro factor que puede afectar la presión arterial y este es disminuido por un incremento en el volumen urinario mediado por la administración de agonistas selectivos a receptores  $\kappa$  los cuales promueven la disminución en la producción de hormona antidiurética **(Guo y cols., 2007)**.

Los fármacos diuréticos favorecen la disminución de la hipertensión por su acción sobre el contenido y el volumen de la orina excretada, por lo que se utilizan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión **(Lorenzo y cols., 2008)**, al combinarse con otros fármacos que inducen estados de hipotensión, pueden sinergizar el efecto.

**Recomendación farmacéutica** Se recomienda un monitoreo estrecho del volumen de diuresis del paciente para modificar el régimen de dosificación del diurético si fuera necesario, evitando así potenciar los efectos hipotensivos.

Por otro lado, un estudio demostró la efectividad de dexametasona en la prevención de los efectos hipotensivos causados por opioides cuando se administró 90 minutos antes que los agonistas opioides, sugiriendo que la dexametasona puede ejercer

efectos inhibitorios mediante un mecanismo dependiente de la síntesis de proteínas (Sorrentino, y cols., 2001), por lo que se sugiere la administración de dexametasona como profilaxis de los eventos hipotensivos causados por la terapia opioide.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la potenciación del efecto hipotensivo representó del total de efectos tabulados el 16.56 % y que específicamente la IF entre diuréticos y opioides constituyó el 57.7 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Furosemida-Nalbufina	10
Furosemida-Fentanilo	2
Espironolactona-Nalbufina	1
Bumetanida-Nalbufina	1
Furosemida-Buprenorfina	1

**Tabla 5.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre diuréticos y opioides

## Cardiopatía-Hipertensión Arterial Sistémica

## *Interacción farmacológica entre Antagonistas de los receptores adrenérgicos beta y Diuréticos*

---

**Descripción** La interacción farmacológica puede darse al generar un aumento en los efectos adversos graves de los bloqueadores adrenérgicos beta resultando la reducción de manera excesiva en el funcionamiento cardiaco, esto a consecuencia de una pérdida significativa de los iones fundamentales para el funcionamiento cardiaco como un efecto adverso de los diuréticos de ácido orgánico o de asa; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** Los diuréticos de ácido orgánico o de asa, estimulan la diuresis al inhibir el transporte de iones sodio y cloruro en el asa de Henle, lo cual da por resultado gran pérdida de sodio, cloruro y agua, a través de las vías urinarias, favoreciendo la tensión arterial.

Por otro lado los antagonistas beta adrenérgicos bloquean los efectos de epinefrina y norepinefrina, por lo tanto reducen la frecuencia cardiaca, la fuerza de la contracción y la conducción de impulsos a través del sistema de conducción del corazón dando como resultado la disminución de la presión arterial y tratamiento en diversas cardiopatías **(López, J y cols., 2005)**

Sin embargo la pérdida excesiva de agua, sodio y potasio como efecto adverso de los diuréticos de asa compromete el funcionamiento cardiovascular situación que aumenta el riesgo de desencadenar los efectos adversos de los bloqueadores adrenérgicos beta pudiendo suscitar entonces una reducción en la frecuencia del corazón y el gasto cardiaco, lo cual en ocasiones puede producir insuficiencia cardiaca congestiva inducida por fármacos.

Reducir de manera excesiva el funcionamiento cardiaco, puede traer graves consecuencias como bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva o paro cardiaco.

Otra interacción importante con estos dos fármacos es la sinergia que bloqueadores beta tienen sobre la afección en el metabolismo de carbohidratos y lípidos **(Velasco, M y cols., 2002)** situación que puede aumentar por el efecto adverso que los diuréticos de asa tienen sobre la acción de la insulina, en este caso los pacientes diabéticos pueden presentar cuadros hipoglucémicos.

**Recomendación farmacéutica** Vigilar estados de deshidratación, debilidad muscular y fatiga son síntomas iniciales característicos de un cuadro hipopotasémico, al tiempo monitorizar los niveles séricos de potasio y presión sanguínea serán necesarios para prevenir alteraciones cardíacas graves.

Por otra parte si la situación clínica lo permite valorar un cambio de diurético por uno que conserve el potasio, incluso considerar alternativas antihipertensivas cuando esta combinación farmacológica resulte arriesgada.

Ya que es un efecto que puede desencadenar esta interacción farmacológica habrá que tener especial cuidado con los pacientes diabéticos y sus niveles de glucosa en sangre, para prevenir cuadros hipoglucémicos y sus consecuencias.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la adición de los efectos hipotensivos representó del total de efectos tabulados el 14.08 % y que específicamente la IF entre antagonistas de los receptores adrenérgicos y diuréticos constituyó el 10.83 % de este efecto.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Metoprolol-Furosemida	15
Atenolol-Bumetanida	1

**Tabla 6.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre ARAs y diuréticos

## *Interacción farmacológica entre Diuréticos y Glucósidos cardiotónicos*

---

**Descripción** Comúnmente la terapia combinada entre diuréticos y glucósidos cardiotónicos es utilizada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, sin embargo cuando esta combinación genera pérdida de ión potasio como efecto adverso propio de ambos medicamentos puede generar hipopotasemia y en consecuencia aumento en el principal riesgo tóxico de los glucósidos, las alteraciones cardíacas; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** Los efectos terapéuticos de los glucósidos cardiotónicos, son afectados por los cambios de los electrolitos en suero, sobre todo el potasio y el calcio, ya que el mecanismo de estos fármacos está enfocado en la modificación de la bomba sodio-potasio que busca la acumulación de iones sodio en las células del músculo cardíaco para lograr su intercambio por iones calcio, resultando entonces que este aumento de iones calcio promueva una mayor formación del complejo actinomiocina y se produzca mayor contracción del miocardio, razón por la que alteraciones electrolíticas interfieren significativamente en su funcionamiento.

Por otra parte con la finalidad de favorecer la función renal y cardíaca los diuréticos procuran la eliminación del exceso de sodio y agua a través de las vías urinarias.

Entre los diuréticos interactuantes con los glucósidos cardiotónicos que generan mayor peligro de conducir a cuadros hipopotasémicos se encuentran los diuréticos de ácido orgánico o de asa; llamados así porque estimulan la diuresis al inhibir el transporte de iones sodio y cloruro en el asa de Henle, lo cual da por resultado gran pérdida de sodio, cloruro y agua, la pérdida importante del ion potasio es un efecto adverso característico de este grupo de diuréticos, esto en consecuencia, condiciona el adecuado funcionamiento de los glucósidos cardiotónicos.

Cuando a consecuencia de esta combinación farmacológica se llega a generar un cuadro de hipopotasemia aumenta de manera significativa la probabilidad de sufrir los



efectos tóxicos propios de los glucósidos, estos son arritmias cardíacas que pueden en casos graves dar lugar a fibrilación ventricular, muerte repentina y latidos ectópicos.

Estudios han registrado arritmias cardíacas en 6 de 12 pacientes **(Naafs, M, 1983)** que padecían insuficiencia cardíaca congestiva con bajos niveles de potasio, en presencia de niveles séricos de digoxina superiores a 2 ng/ml.

En un estudio **(López, P y cols., 2005)** retrospectivo de 60 enfermos que habían experimentado una reacción tóxica a los glucósidos cardiotónicos, se comprobó que el 40% de los pacientes estaban tomando diuréticos tiazídicos o mercuriales.

**Recomendación farmacéutica** Inicialmente la probabilidad de presencia de esta interacción farmacológica surge únicamente a consecuencia de un cuadro hipopotasémico, sin la presencia de este la IF es nula.

Es imprescindible controlar los valores de potasio. Si se observase hipopotasemia (menor a 3,5 mEq/l) se recomienda reducir la dosis del diurético, administrar suplementos de potasio o asociar al tratamiento fármacos, como diuréticos ahorradores de potasio o IECA.

Por otra parte, algunos autores **(Bugallo, M, 1981)** afirman que la furosemida podría reducir la excreción renal de la digoxina, tal y como se ha demostrado en algunos estudios en los que el aclaramiento renal de la digoxina era menor entre los pacientes con hipopotasemia.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que el efecto alteraciones cardíacas representó del total de efectos tabulados el 14.08 % y que específicamente la IF entre diuréticos y glucósidos cardiotónicos constituyó el 5.41 % de este efecto.

Fármacos involucrados en la interacción	Frecuencia global
Furosemida- Digoxina	15

**Tabla 7.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre diuréticos y glucósidos cardiotónicos

## *Interacción farmacológica entre Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)*

---

**Descripción** En dosis no adecuadas el tratamiento de estas dos familias de fármacos antihipertensivos puede ejercer efectos hipotensivos de amplias dimensiones; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** Un meta análisis (**Fernandez, R y cols., 2008**) de ensayos clínicos reporta que la asociación de fármacos con acción sobre el sistema renina angiotensina podría incrementar el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia, sin observarse beneficios adicionales en términos de mortalidad global, al contrario se ven aumentados los efectos adversos graves en esta combinación.

**Recomendación farmacéutica** La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS, 2014**) en Abril del año 2014 publicó la nota informativa titulada “Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): restricciones de uso” resultado de un análisis beneficio-riesgo, las recomendaciones alrededor de esta concomitancia terapéutica son, estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial, uso excepcional de ambos fármacos juntos en casos imprescindibles.

Los IECA son el tratamiento de elección en pacientes que requieren un inhibidor del sistema renina-angiotensina, el tratamiento con ARA II debería considerarse como alternativa en pacientes con intolerancia a los IECA. (ARAII no son superiores a IECA en pacientes de alto riesgo cardiovascular) (**Makani, H y cols., 2013**)

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la disminución del efecto hipotensivo representó del total de efectos tabulados el 11.79 % y que específicamente la IF entre IECAs y ARA II constituyó el 2.16 % de este efecto.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Telmisartán-Captopril	3
Losartán-Enalapril	2

**Tabla 8.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre IECAs y ARAs

## Interacción farmacológica entre Antagonistas del calcio y Antiarrítmico

---

**Descripción** La coadministración intravenosa de estos medicamentos puede desencadenar un estado de hipotensión, bloqueo neuromuscular, paro sinusal y reducción de la contractilidad miocárdica; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** En el caso de los antiarrítmicos implicados en esta interacción la amiodarona tiene como efecto adverso hipotensión generada por vasodilatación y depresión del rendimiento miocárdico, dichos efectos suelen verse potenciados (**Purvis, J y cols., 1992**) al administrar concomitantemente bloqueadores de los canales del calcio, pudiendo sinergizar con los efectos adversos que generan los antiarrítmicos (**Kisters, K y cols., 2013**) ocurre una sinergia del efecto inotrópico negativo.

**Recomendaciones farmacéuticas** El estado cardiovascular, respiratorio, hemodinámico y el estado neurológico se recomienda sean monitorizados cuando la concomitancia sea necesaria y otro tipo de terapia en el tratamiento de la cardiopatía no sea posible.

La amiodarona es muy lipófila, se concentra en muchos tejidos y se elimina con lentitud extrema, en consecuencia los efectos adversos pueden desaparecer muy lentamente, otra opción antiarrítmica podría ayudar a disminuir la probabilidad de ocurrencia de esta interacción farmacológica, adenosina y bredetilio no interactúan de esta manera con los antagonistas del calcio.

Los efectos adversos más frecuentes causados por los antagonistas del calcio en particular de las dihidropiridinas, se deben a vasodilatación excesiva, entre los síntomas se incluyen vértigo, hipotensión, cefalea, rubor, disestesia digital y náusea posibilidad de estreñimiento, edema periférico, tos, sibilancias y edema pulmonar.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la adición de los efectos hipotensivos representó del total de efectos tabulados el 11.79 % y que específicamente la IF entre antagonistas del calcio y antiarrítmicos constituyó el 2.16 % de este efecto.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Amlodipino-Sulfato de magnesio	2
Felodipino-Sulfato de magnesio	1
Nifedipino-Sulfato de magnesio	1
Diltiazem- Amiodarona	1

**Tabla 9.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antagonistas del calcio y antiarrítmicos

## *Interacción farmacológica entre Diuréticos e Inhibidores de la fosfodiesterasa 5*

---

**Descripción** El efecto hipotensor de los diuréticos puede verse aumentado durante la sinergia con vasodilatadores; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** Dentro de los efectos adversos de sildenafil la disminución leve y transitoria de la presión arterial sistémica resulta de importancia cuando este medicamento es administrado en conjunto con diuréticos, el propio efecto antihipertensivo de estos, puede resultar en una interacción farmacológica de tipo sinérgica en cuanto a los efectos hipotensivos, teniendo como consecuencias una peligrosa disminución de la presión arterial.

**Recomendaciones farmacéuticas** Vigilar estrechamente la presión arterial, especialmente en pacientes post operados y debilitados.

Respecto al tratamiento farmacoterapéutico en las diversas cardiopatías la decisión del tratamiento será propia a las características de ésta, sin embargo si la concomitancia de estos fármacos es imprescindible (**Cortijo, J, 2010**) y el tratamiento diurético no puede ser remplazado es importante tomar en cuenta, para el caso específico de estas interacciones, datos farmacocinéticos respecto a estos diuréticos que puedan contribuir a ajustar las dosis y generar un esquema posológico que minimice la probabilidad de ocurrencia de dicha interacción farmacológica, por ejemplo la dosis recomendada de furosemida es de 20 a 40 mg dos veces al día, su efecto aparece a la segunda hora después de la administración oral, mientras que la duración de el efecto farmacológico en una administración oral va de 4 a 6 hrs y en una administración intravenosa es de dos horas.

Con respecto a la espironolactona su efecto farmacoterapéutico comienza después de tres horas administrada, mientras que el efecto pico ocurre a los dos o tres días,

criterio por el cual sería conveniente un ajuste de dosis previa evaluación del estado hemodinámico del paciente.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la adición del efecto hipotensivo representó del total de efectos tabulados el 11.79 % y que específicamente la IF entre diuréticos e Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 constituyó el 1.73 % de este efecto.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Furosemida-Sildenafil	4
Espironolactona-Sildenafil	1

**Tabla 10.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre diuréticos e IECAs

## *Interacción farmacológica entre Antagonistas del calcio y Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

---

**Descripción** El efecto antihipertensivo de los bloqueadores de los canales de calcio puede verse antagonizado por la inhibición de la ciclooxigenasa inducida por los AINEs; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** El efecto antihipertensivo de los bloqueadores de los canales de calcio es logrado a través de la dilatación de las arteriolas y la consecuente reducción de la presión sanguínea, por otro lado los AINEs tienden a aumentar la presión arterial al causar vasoconstricción en diferentes partes de la circulación sistémica a causa de la inhibición en la síntesis de las prostaglandinas, resultado de esta concomitancia se puede presentar una interacción farmacológica que merme los efectos farmacológicos antihipertensivos de los antagonistas del calcio.

**Recomendación farmacéutica** Se encuentra reportado (**Opie, L, 1988**) que los antagonistas del calcio son probablemente no afectados por AINEs y pueden ser preferibles a fármacos como los diuréticos, betabloqueantes e inhibidores de la ECA para el tratamiento de control de la presión arterial alta en los pacientes hipertensos que requieren terapia AINE.

Se ha reportado también que el uso conjunto de AINEs (**Polónia, J. 1997**) con cualquier otro antihipertensivo en el que su mecanismo de acción no tenga que ver con la inhibición del sistema renina angiotensina, que requiera de prostaglandina I<sub>2</sub> o la formación de bradicinina es adecuado por su eficacia antihipertensiva completa.

Estrecha vigilancia en la presión sanguínea se hace necesaria al administrar esta farmacoterapia, especialmente en pacientes mayores de edad, posoperados y críticos.



**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la disminución del efecto hipotensivo representó del total de efectos tabulados el 6.55 % y que específicamente la IF entre AINEs y Antagonistas del calcio constituyó el 9.23 % de este efecto.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Amlodipino-Ketorolaco	3
Amlodipino- Acido acetil salicilico	2
Diltiazem-Ketorolaco	1
Nifedipino- Acido acetil salicilico	1
Verapamilo- Ketorolaco	1
Felodipino- Ácido acetil salicílico	1
Nimodipino- Ketorolaco	1
Nifedipino- Indometacina	1

**Tabla 11.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antagonistas del calcio y AINEs

## *Interacción farmacológica entre Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) e Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)*

---

**Descripción** Los AINEs pueden atenuar los efectos antihipertensivos de los IECAs; se trata de una interacción de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** La combinación terapéutica de IECAs y AINEs es adoptada en el tratamiento de pacientes hipertensos y con riesgos cardíacos, en los que además las propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas de los AINEs ayudan en la sintomatología más común entre los pacientes hospitalizados.

Todos los AINEs tienen la capacidad de inhibir a la ciclooxigenasa promoviendo con esto la reducción de la agregación plaquetaria, sin embargo el ácido acetilsalicílico es preferido por la inhibición irreversible de esta agregación, este régimen terapéutico se toma como profilaxis antiplaquetaria en la trombosis arterial, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y paraplejia, con el objetivo de reducir la incidencia de coágulos que puedan lesionar al corazón.

De esta manera en pacientes con tratamiento antihipertensivo con IECAs y AINEs como tratamiento antiplaquetario, puede surgir una interacción farmacológica al verse disminuidos los efectos de los IECAs, esto debido a la intervención que los AINEs realizan en las etapas previas a la formación de la angiotensina, mermando ampliamente que los IECAs puedan ejercer su efecto vasodilatador.

Por una parte el ácido acetilsalicílico en la inhibición de la ciclooxigenasa genera esta interacción adversa al funcionamiento de los IECAs y diferentes AINEs en la inhibición directa a la formación de prostaglandinas, será este grupo farmacológico la limitante en la formación de las prostaglandinas principalmente de las renales ya que son las que se vinculan fuertemente en la disminución del efecto hipotensivo aportado por los IECAs (Lahera, V, 2009) , resultado de esta interacción podría aumentar la actividad presora y en consecuencia predisponer a cuadros de hipertensión.

Por el deterioro de la función renal resultante de esta interacción especialmente en pacientes de edad avanzada o con depleción de volumen y cuya perfusión renal puede depender mayormente de la función de las prostaglandinas, los AINEs pueden precipitar una descompensación, empeorar aún más la función renal al bloquear el efecto de la angiotensina II mediada por la vasoconstricción arteriolar eferente, disminuyendo así la filtración glomerular.

**Recomendación farmacéutica** Como alternativa se recomienda usar cualquier otro antihipertensivo cuyo mecanismo de acción no tenga que ver con la inhibición del sistema renina angiotensina, que requiera de prostaglandina<sup>2</sup> o la formación de bradicinina, por ejemplo los antagonistas del calcio **(Huerta, A y cols., 2007)**.

Ajustar la dosis de ácido acetilsalicílico disminuye la probabilidad de que esta interacción se realice, los datos disponibles parecen indicar que en dosis bajas de aspirina (236 mg / día, y especialmente de menos de 100 mg / día) resulta significativamente menos probable que interfiera con el efecto de los IECAs **(Villa, J y cols., 2014)**.

De igual manera monitorizar la presión arterial es necesario especialmente dando seguimiento al inicio, la interrupción o modificación de la dosis del AINE. La función renal también debe ser evaluada periódicamente durante la coadministración prolongada.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la disminución del efecto hipotensivo representó del total de efectos tabulados el 6.55 % y que específicamente la IF entre AINEs e IECAs constituyó el 7.69 % de este efecto.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Ketorolaco- Enalapril	2
Ácido acetilsalicílico-Captopril	2
Parecoxib- Captopril	2
Ácido acetilsalicílico-Lisinopril	1
Ketorolaco- Captopril	1
Ácido acetilsalicílico-Enalapril	1
Indometacina- Captopril	1

**Tabla 12.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre AINEs e IECAs

## Diabetes Mellitus 2-Hipertensión Arterial Sistémica

## *Interacción farmacológica entre Antidiabéticos y Diuréticos*

---

**Descripción** La administración de diuréticos concomitantemente con la terapia antidiabética puede reducir los efectos hipoglucemiantes de los segundos; se trata de una IF de tipo farmacocinético con un nivel de interacción moderada.

**Mecanismo de acción** La secreción de insulina es promovida por el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, esto despolariza a la membrana plasmática provocando la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, como consecuencia entra calcio a la célula a través del gradiente electroquímico, el cual se acopla al gránulo de insulina dando lugar a la liberación de ésta **(Olivares y Arellano, 2008)**.

La disminución de los niveles séricos de potasio producida por los diuréticos no ahorradores de este ión promueve el decremento de la secreción de insulina, lo que propicia un incremento de los niveles de glucosa en la circulación sistémica.

Los diuréticos tiazídicos activan al sistema renina-angiotensina-aldosterona; la aldosterona al unirse a sus receptores específicos en las células epiteliales del túbulo distal y colector favorece la reabsorción de sodio y excreción de potasio.

Los diuréticos de asa inducen hipokalemia debido a que aumentan el transporte de sodio y agua hacia los segmentos distales de la nefrona con el consecuente aumento de la excreción renal de potasio.

La coadministración de diuréticos no ahorradores de potasio con hipoglucemiantes puede disminuir la eficacia de los segundos ya que se encuentra una cantidad mayor de glucosa que no es metabolizada debido a la escasa secreción de insulina **(Papaccio y cols., 1987)**.

**Recomendación farmacéutica** Es necesaria una estrecha monitorización de los niveles de glucosa en suero mediante química sanguínea para adaptar las medidas farmacoterapéuticas pertinentes en caso de disminución de eficacia terapéutica del antidiabético.

Cuando los niveles de glucosa han aumentado se sugiere incremento de la dosis del antidiabético o adición de otro antidiabético, debido a la necesidad de utilizar diuréticos en pacientes internados en el área de cuidados intensivos. Los antidiabéticos de la clase de sulfonilureas y biguanidas (glibenclamida y metformina) son utilizados en combinación durante la práctica clínica, también resulta benéfico agregar insulino terapia conjuntamente con el antidiabético oral.

La combinación de un inhibidor de los canales de sodio con un diurético tiazídico o de asa tiende a dar como resultado valores normales de  $K^+$  plasmático (**Brunton y cols., 2012**). Se recomienda que cuando el paciente esté en condiciones de deglutir y si no padece nefropatía diabética, se administre junto con el diurético tiazídico o de asa el principio activo amilorida, con la finalidad de disminuir el efecto hipokalémico y consecuente hiperglicemia.

Otra alternativa es el cambio de diurético no ahorrador de potasio por uno ahorrador, la opción podría ser espironolactona.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que la disminución del efecto hipoglucemiante representó del total de efectos tabulados el 41.46 % y que específicamente la IF entre antidiabéticos y diuréticos constituyó el 86.27 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Insulina- Furosemida	28
Metformina- Furosemida	5
Glimepirida- Furosemida	3
Insulina – Hidroclorotiazida	3
Metformina- Bumetanida	1
Insulina- Acetazolamida	1
Sitagliptina- Furosemida	1
Metformina- Hidroclorotiazida	1
Glibenclamida- Furosemida	1

**Tabla 13.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y diuréticos.

## *Interacción farmacológica entre Antidiabéticos y Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).*

---

**Descripción** La administración de ARA II concomitantemente con la terapia antidiabética puede sinergizar los efectos hipoglucémicos: se trata de una IF de tipo moderada, con un nivel de gravedad menor.

**Mecanismo de acción** La densidad capilar y la distancia de difusión desde los capilares a las células musculares juegan un papel significativo en la determinación de la acción de la insulina en vivo (**Lillipja y cols., 1987**) por lo que la vasodilatación inducida por los ARA II mediante el bloqueo de receptores AT<sub>1</sub> puede conducir a un incremento del flujo sanguíneo en los capilares de los músculos esqueléticos resultando en una mejora en la sensibilidad de la insulina (**Moan y cols., 1994**)

**Recomendación farmacéutica** Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de glucosa en suero mediante pruebas de química sanguínea, para hacer un ajuste en la dosis del antidiabético si la condición hipoglucémica resulta elevada.

Se ha evidenciado que el uso de antagonistas de los canales del calcio del tipo dihidropiridinidas reduce la presión diastólica en mayor proporción que los ARA II (**Bisognano y cols., 2007**), por lo que se sugiere un cambio de antihipertensivo del tipo ARA II por un antagonista de los canales de calcio mismo que no reporta una interacción farmacológica potencial con los antidiabéticos.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que el aumento del efecto hipoglucemiante representó del total de efectos tabulados el 35.77 % y que específicamente la IF entre antidiabéticos y ARA II constituyó el 45.5 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Insulina-Losartán	10
Insulina-Telmisartán	5
Insulina-Irbesartán	2
Insulina- Candesartán	1
Insulina-Valsartán	1
Insulina-Olmesartán	1

**Tabla 14.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y ARAII



## *Interacción farmacológica entre Antidiabéticos e Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)*

---

**Descripción** La coadministración de IECA concomitantemente con la terapia antidiabética puede sinergizar los efectos hipoglucémicos de los segundos; se trata de una IF farmacocinética con un nivel de gravedad moderada.

**Mecanismo de acción** Al inhibirse la conversión de angiotensina I en angiotensina II, se produce un incremento de la circulación de cininas en los tejidos y el plasma, éstas conducen a aumentar la permeabilidad microvascular, inducir vasodilatación y estimular la liberación de óxido nítrico (**Brunton y cols. 2102**), esto da lugar a un incremento indirecto en la sensibilidad de la insulina ya que incrementa la recaptación de glucosa en el tejido muscular.

Las bradicininas se han asociado a la disminución en la regulación de la producción hepática de glucosa, se han relacionado también al incremento de la sensibilidad a la insulina porque mejoran la fosforilación del receptor de insulina y estimulan la translocación de GLUT- 4 del citosol a la membrana plasmática, todo esto lleva a una disminución de los niveles de glucosa sérica (**Pytliak y cols., 2011; De la Serna, 2011**)

Por otra parte existe evidencia de que los IECA mejoran la translocación de GLUT-4 de la membrana intracelular a la membrana plasmática, contribuyendo así a una mayor recaptación de glucosa (**Hoenack y cols., 1996**).

La disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa debida al uso de agentes hipoglucemientes puede verse aumentada al usar concomitante IECA's.

**Recomendación farmacéutica** Se trata de una interacción benéfica puesto que en los pacientes diabéticos se busca disminuir los niveles de glucosa en suero, sin embargo se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de glucosa sérica al administrar conjuntamente un antidiabético con IECA ya que la utilización de los segundos es ampliamente recomendada en el tratamiento de la HAS y se ha demostrado que el uso de

este grupo de fármacos son capaces de ejercer efectos benéficos en otras situaciones patológicas como insuficiencia cardiaca, infarto agudo al miocardio, prevención de nefropatía diabética y reducción de la lesión orgánica asociada a hipertensión; sin embargo si la condición hipoglucémica resulta elevada se recomienda hacer un ajuste en la dosis del antidiabético con la finalidad de disminuir los efectos hipoglucémicos.

Se ha evidenciado que el uso de antagonistas de los canales del calcio del tipo dihidropiridinidas reduce la presión diastólica en mayor proporción que los IECA, por lo que se sugiere un cambio de antihipertensivo del tipo IECA por un antagonista de los canales de calcio sobre todo cuando el estado hipoglucémico comprometa la integridad del paciente **(Bisognano, 2007)**.

**Estado situacional:** En el estudio realizado se encontró que el aumento del efecto hipoglucemiante representó del total de efectos tabulados el 35.77 % y que específicamente la IF entre antidiabéticos e IECA's constituyó el 29.54 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Insulina- Captopril	7
Insulina- Enalapril	2
Metformina- Enalapril	1
Insulina-Lisinopril	1
Saxagliptina- Captopril	1
Metformina- Captopril	1

**Tabla 15.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y IECA's

## *Interacción farmacológica entre Antidiabéticos y Antidiabéticos*

---

**Descripción** Sinergismo sobre los efectos hipoglucémicos por la administración concomitante de dos agentes que poseen como efecto terapéutico la disminución de la glucosa sérica; se trata de una IF de tipo farmacocinético con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** La hipoglicemia ha sido bien establecida con el uso de insulina, sulfonilureas y meglitinidas como monoterapia o en combinación con otros agentes como metformina, tiazolidinedionas, exenatidas o inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, la utilización de la combinación terapéutica de estos agentes tiene como finalidad potenciar los efectos hipoglucémicos y es utilizada en pacientes en los cuales la condición diabética se encuentra exacerbada.

El sinergismo de las propiedades hipoglucémicas de los agentes utilizados en concomitancia para este fin, se presenta por aumento de insulina por administración endógena, farmacodinámicamente se observa mayor expresión de receptores GLUT-4, incremento de la secreción de proinsulina, etc., mediante estos mecanismos aumenta la capacidad de utilizar la glucosa en los tejidos periféricos. Por otra parte la disminución de la glucosa en sangre por la sinergia de antidiabéticos puede resultar perjudicial para el paciente cuando los niveles séricos de glucosa están por debajo de 70 mg/dL (estado hipoglucémico) **(Brunton y cols., 2012; Pytliak y cols. 2011)**

**Recomendación farmacéutica** Debido a la intención terapéutica en la utilización de dos agentes hipoglucemiantes se recomienda que se monitoricen los niveles de glucosa en suero para continuar con la monoterapia cuando los niveles de glucosa lo permitan y evitar así la aparición de cuadros hipoglucémicos.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que el aumento del efecto hipoglucemiante representó del total de efectos tabulados el 35.77 % y que específicamente la IF entre antidiabéticos y antidiabéticos constituyó el 25 % de esta interacción.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Insulina-Metformina	7
Insulina-Sitagliptina	3
Insulina-Sexagliptina	1

**Tabla 16.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre antidiabéticos y antidiabéticos

## *Interacción farmacológica entre Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)*

---

**Descripción** Los AINEs pueden atenuar los efectos antihipertensivos de los ARA II; se trata de una IF de tipo farmacodinámico con un nivel de gravedad moderado.

**Mecanismo de acción** Todos los AINEs tienen la capacidad de inhibir a la ciclooxigenasa promoviendo con esto la reducción de la agregación plaquetaria, este régimen terapéutico se toma como profilaxis antiplaquetaria en la trombosis arterial, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y paraplejia, con el objetivo de reducir la incidencia de coágulos que pueden lesionar al corazón.

Los ARA II al bloquear los receptores de angiotensina II en los vasos sanguíneos y la glándula suprarrenal bloquean la vasoconstricción y la secreción de aldosterona, por consiguiente la presión arterial se reduce y hay menos retención de sodio y agua.

En pacientes con tratamiento antihipertensivo con ARA II y AINEs como tratamiento antiplaquetario, puede surgir una interacción farmacológica al verse disminuidos los efectos de los ARA II, esto debido a la intervención que los AINEs realizan en las etapas previas a la formación de la angiotensina **(Lahera, V, 2009)** mermando ampliamente que los ARA II puedan ejercer su efecto, con lo que las cifras de tensión arterial seguirán siendo no favorables para el paciente **(Huerta y cols, 2007)**.

**Recomendación farmacéutica** Como alternativa para disminuir la probabilidad de incidencia de esta interacción se recomienda usar cualquier otro antihipertensivo cuyo mecanismo de acción no tenga que ver con la inhibición del sistema renina angiotensina, que requiera de prostaglandina 2 o la formación de bradicinina **(Villa, J y cols., 2014)**, los más recomendados son los antagonistas del calcio.

De igual manera monitorizar la presión arterial es necesario especialmente dando seguimiento al inicio, la interrupción o modificación de la dosis del AINE. La función renal también debe ser evaluada periódicamente durante la coadministración prolongada.

**Estado situacional** En el estudio realizado se encontró que el efecto disminución del efecto hipotensivo represento del total de efectos tabulados el 6.55% y que específicamente la IF AINEs y ARAs constituyo el 11.53% de este efecto.

<b>Fármacos involucrados en la interacción</b>	<b>Frecuencia global</b>
Acido acetil salicilico-Losartan	4
Parecoxib-Losartán	3
Acido acetil salicilico-Telmisartan	2
Ketorolaco-Telmisartán	2
Parecoxib- Candesartán	1
Ketorolaco- Losartán	1
Parecoxib-Terlmisartan	1
Indometacina-Losartán	1

**Tabla 17.** Frecuencia de los fármacos involucrados en la IF entre salicilatos y ARAII

## Referencias bibliográficas

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. (2014). Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): Restricciones de uso. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC.
- Bisognano y cols. (2007). Calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors: Effectiveness in combination with diuretics or B-blockers for treating hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, 5:579-585.
- Brunton, L; Lazo, J; & Parker, K. (2012). Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. Colombia: McGraw-Hill Interamericana.
- Bugallo, M. (1981). Digital e interacciones Digoxina-Furosemida. *Dialnet*, 84.
- Cortijo, J. (2010). Inhibidores de fosfodiesterasa 4: un nuevo grupo farmacológico en el tratamiento de la inflamación crónica de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol*, 3-7.
- Danziger, J. y cols. (2013). Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney International*, 83, 692-699.
- De la Serna F. Acciones farmacológicas sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona. *Insuficiencia cardiaca crónica*, capítulo 13, p. 388.
- Fernandez, R & Hevia E. (2008). ARAll no son superiores a IECA en pacientes con alto riesgo cardiovascular. *N Engl J Med*, 358, 1547-59.
- Guo HT, Huai Y, Wang YM, Bi H, Pei JM. (2006). Kappa-opioid receptor mediates depressed blood pressure in the rats. *Chinese Pharmacol Bull*, 22, 284-287.
- Guo, H. y cols. (2007). Mechanisms Involved in the Hypotensive Effect of a k-Opioid Receptor Agonist in Hypertensive Rats. *Archives of Medical Research* 38: 723-729
- Hoenack, C. & Roesen, P. (1996). Inhibition of angiotensin type I receptor prevents decline in glucose transporters in diabetic rat hearts. *Diabetes*, 45, 82-87
- Huerta, A & Alcazar, J.M. (2007). Hipertensión arterial y AINEs. *Sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial*.
- Kisters, K & Gröber, U.(2013). Magnesium in health and disease. *Plant soil*, 368, 155-165.
- Lahera, V; (2009). Interacciones entre los inhibidores de la ciclooxigenasa y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. *Hipertensión y riesgo vascular*, 26, 53-55.

- Lillipja, S. y cols. (1987). Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in men. *J Clin Invest*, 80, 415–424
- López, J; Swedberg, K; McMurray, J; Tamargo, J; Maggioni, A; Dargie, H; Tendera, H; Waagstein, F; Kjekshus, J; Lechat, P & Torp, P. (2005). Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. *Revista Española de cardiología*, 58, 65-90.
- López, P; Rodríguez, C; Moreno; Durán, C & Tato, F. (2005). Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un servicio de medicina interna. *an. med. interna*, 22.
- Lorenzo, P. y cols. (2008). Fármacos diuréticos. En *Farmacología básica y clínica*. (405-417). Buenos Aires; Madrid. Médica Panamericana.
- Makani, H; Bangalore, S; Desouza, K; Shah, A & Messerli F. (2013). Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 346,1-15.
- Mays, H. & Stephen, M. (2011). Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. *Diabetes Spectrum*, 24 (3), 171-177.
- Moan, A., Risanger, T., Eide, I. & Kjeldsen SE. (1994). The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *Blood Pressure*, 3, 185-188.
- Naafs, M. (1983). Renal clearance of digoxin in man after sodium loading or furosemide treatment. *Eur J Clin Pharmacol*, 25-75-90.
- Olivares, J. & Arellano, A. (2008). Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB*, 27(1), 9-18.
- Opie, L. (1988). Calcium channel antagonists part IV: side effects and contraindications drug interactions and combinations. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2, 177-189.
- Papaccio, G. & Esposito, V. (1987). Hyperglycemic effects of Hydrochlorothiazide and propranolol. A biochemical and ultrastructural study. *Acta Diabetológica Latina*: 325-330.
- Perazella, M. (2013). Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney International*, 83, 553-556.
- Polónia, J. (1997). Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology*. 88, 47-51.
- Purvis, J & Movahed, A. (1992). Magnesium Disorders and Cardiovascular Diseases. *Clin. Cardiol*, 15, 556-568.



- Pytliak, M., , V. rova V. (2011). Drugs and Hypoglycemia, Hypoglycemia – Causes and Occurrences, Ed. Prof. Everlon Rigobelo.
- Rumore, M. & Kim, K. (2010) Potential Role of Salicylates in Type 2 Diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44, 1207-1218.
- Sorrentino, y cols. (2001). Dexamethasone modulates hypotension induced by opioids in anaesthetised rats. *European Journal of Pharmacology*, 430, 79-85.
- Tai KK, Jin WQ, Chan TK, Wong TM. (1991) Characterization of [3H]U69593 binding sites in the rat heart by receptor binding assays. *J Mol Cell Cardiol* 23, 1297-1302.
- Velasco, M; Romero, B; Betancourt, M; Suarez, N & Contreras, F. (2002). Uso de los Antagonistas Beta-Adrenérgicos en la Hipertensión Arterial. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 21.
- Villa, J; Canoa, A; Francoa, D; Monsalvea, M; Hincapiéa, J& Amarileasa, P. (2014). Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Atención Primaria*, 46, 464-474.

## ***8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS***

Dentro de los estudios preliminares realizados para la obtención del manual de IF's potenciales más incidentes en una UCI, como punto de partida y con la finalidad de mantener dentro del estudio a los pacientes cuyas historias clínicas resultaran más viables para la detección de IF's, decidimos excluir a los pacientes que en los años abordados del estudio fallecieron durante su estancia hospitalaria, ya que teniendo desenlace negativo las conclusiones respecto a la presencia de IF's podrían resultar ampliamente sesgadas, esto por la complejidad de las medidas terapéuticas de emergencia que se abordan en pacientes con estados críticos.

Por otra parte, excluimos los expedientes clínicos truncos, que de igual manera podrían favorecer los sesgos en el estudio, tal fue el caso de aquellos pacientes que permanecieron menos de 48 horas en el hospital y los que fueron trasladados o solicitaron su alta voluntaria, con expedientes de este tipo la detección de IF's potenciales es complicada debido a los cortos periodos de estancia hospitalaria en los que la medicación en su mayoría resultaba de forma emergente y con finalidad de tratar la sintomatología y procurar el diagnóstico, de la misma manera se observó que los pacientes con diagnósticos no crónicos ingresados a la UCI contaban con una terapéutica variada en cuanto a la duración, medicamentos y dosis, que en general era altamente cambiante conforme a la sintomatología y los avances en el cuadro patológico, situación que se traduciría en IF's poco frecuentes que no favorecerían el propósito del estudio en la detección de IF's mas incidentes.

Finalmente para mantener un rango de edades dentro del estudio aquellos pacientes menores de 18 años que por diversas situaciones fueron atendidos en el servicio de la UCI fueron excluidos.

Los casos de estudio incluidos fueron los pacientes que entre sus diagnósticos de ingreso presentaron patologías crónicas, ya que la presencia de éstas en los pacientes tiene como consecuencia un tratamiento prolongado y continuo, por lo que las IF's encontradas en nuestro estudio debidas a éstas patologías fueron más viables a

documentar, además al permanecer latentes durante todo el tratamiento farmacológico la probabilidad de que las IF's potenciales se conviertan en IF's reales aumenta.

Sin embargo, los pacientes ingresados a la UCI presentaron una gran variabilidad en cuanto a sus diagnósticos crónicos, por ello surgió la necesidad de focalizar el estudio en las patologías crónicas más frecuentes encontradas mediante el muestreo, con lo que obtuvimos las tres de mayor frecuencia (Cardiopatía, HAS y DMII con incidencias de 118, 112 y 80 casos respectivamente) al observar que los pacientes en su mayoría contaban con más de uno de estos diagnósticos crónicos y a fin de homogeneizar sus farmacoterapias hicimos combinaciones entre estos tres, de modo que la población de estudio contó con una farmacoterapia similar respecto a estas patologías, misma que fue más viable para la elección de las IF's que se abordaron en el manual.

Respecto a la detección de IF's en la farmacoterapia abordada durante toda la estancia hospitalaria de los casos incluidos, surgió una copiosa cantidad de IF's, a raíz de esto y con la posibilidad de generalizar estos datos, todos los fármacos fueron agrupados por familias terapéuticas, en seguida observando las incidencias que se presentaban respecto a los efectos que las potenciales IF's podrían desencadenar, formamos 14 grupos que representan dichos efectos, esta clasificación se utilizó en cada par diagnóstico crónico, lo cual favorece una perspectiva de la relación entre los efectos que las IF's potenciales pudiesen causar y los diagnósticos crónicos, finalmente jerarquizando las IF's detectadas en cada par diagnóstico crónico, en estos grupos se clasificaron las ya formadas familias terapéuticas con sus incidencias.

Buscando incluir en el manual las IF's directamente relacionadas con los pares patológicos estudiados, realizamos la detección de éstas en base al tratamiento estándar descrito por las respectivas GPC.

Finalmente elegimos para formar el manual aquellas IF's más frecuentes y perjudiciales en base a la repercusión clínica de éstas sobre el estado de salud del paciente condicionado por los pares patológicos, a pesar de que por la base de datos utilizada, estos efectos no fueron considerados como graves.

## Cardiopatía-DMII

Nuestro estudio mostró una alta incidencia de IF's en el par patológico Cardiopatía-DMII, dónde los disturbios electrolíticos, el aumento del efecto hipoglucemiante, la disminución del mismo y la potenciación de efecto hipotensivo, con frecuencias de 26.75 %, 22.93 %, 19.11 % y 16.56 % respectivamente, marcaron la pauta para ser objetos de estudio en el manual de interacciones farmacológicas, ya que existe una amplia relación del efecto como factor perjudicial en el estado clínico del paciente y el fallo terapéutico.

En lo que respecta a los disturbios electrolíticos, conforme al nivel de gravedad o repercusión clínica de la IF el 14.28 % de éstas se clasifican como graves y el 81.75 % como moderadas. Particularmente la combinación entre Diuréticos e IBP's dio como resultado una IF cuyo efecto es hipomagnesemia.

Esta condición electrolítica llega a ser frecuente en pacientes diabéticos y puede potenciarse al administrar fármacos que dentro de sus efectos adversos promueven la pérdida de electrolitos. La hipomagnesemia en pacientes que tienen comorbilidad de Cardiopatía con DMII puede agravar su condición cardiópata, como lo demuestran Kramer, J. y cols. en un estudio, donde la restricción experimental de magnesio dio lugar a la formación de lesiones cardiovasculares<sup>57</sup>.

Otro efecto que se abordó en el manual de IF's fue el aumento del efecto hipoglucémico que surge cuando se administran conjuntamente fármacos hipoglucemiantes o se combinan con otros que promueven la disminución de los niveles séricos de glucosa, los principales involucrados fueron antidiabéticos con salicilatos y antidiabéticos con ARA II. La importancia clínica de este tipo de IF's es manejada por la base de datos utilizada, como una IF moderada en todas las combinaciones encontradas, sin embargo este hecho no le restó importancia al efecto para ser incluido en el manual de IF's ya que a pesar de tratarse de pacientes diabéticos, un descontrol de los niveles séricos de glucosa, donde estos cambien por debajo de los niveles normales puede terminar en un choque hipoglucémico, mismo que puede originar un importante deterioro del metabolismo celular de las fibras miocárdicas<sup>58</sup>. Se han reportado arritmias como

bradicardia sinusal, arritmia ventricular extrasistólica trastornos en la repolarización ventricular y prolongación del intervalo QT, asociados a episodios de hipoglucemia<sup>59</sup>.

Del mismo modo la disminución del efecto hipoglucemiante destacó en la estadística de frecuencia, dónde el 100 % de las combinaciones encontradas resultaron respecto al nivel de gravedad como moderadas, figurando como principales grupos terapéuticos causantes de esta IF los antidiabéticos combinados con diuréticos.

Esta condición es incluida en el manual de IF's ya que un aumento de los niveles séricos de glucosa promueve la alteración del metabolismo lipídico con la elevación de triglicéridos, disminución del colesterol HDL y aparición de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas. Estas últimas y otras macromoléculas son muy vulnerables al proceso de glicosilación en presencia de hiperglucemia. En estas condiciones se incrementa en alrededor del 25% la exposición a ser captadas por los receptores endoteliales y pasar a la capa íntima de la pared vascular, lo que consecuentemente agrava la condición cardiópata del paciente<sup>60</sup>.

Finalmente para este par patológico se abordaron las IF's que como consecuencia clínica producen una adición de los efectos hipotensivos, dónde el 100 % de las combinaciones fármaco-fármaco condicionan moderadamente el estado hemodinámico del paciente. Si bien para el tratamiento de las diversas cardiopatías es necesario tener un control estricto de la HAS de los pacientes, éste mismo debe monitorizarse para evitar estados de hipotensión por la asociación de dos o más fármacos indicados para esta condición o que como efecto adverso causan estados hipotensivos, ya que una potenciación del estado hipotensivo puede exacerbar la cardiopatía y resultar condicionante para el paciente, esta situación empeora con la presencia de DMII que por sí misma origina disturbios electrolíticos que limitan el estado hemodinámico favoreciendo la hipotensión. Resultó por lo anterior relevante la inclusión de este efecto en el manual de IF's.

## Cardiopatía-HAS

Tomando en cuenta la farmacoterapia recomendada por las guías de práctica clínica para estos dos diagnósticos crónicos las IF's detectadas resultaron con mayor incidencia en tres efectos principales que estas pudiesen causar, en primer lugar las alteraciones cardiacas (59.17 %) seguido por la disminución del efecto hipotensivo (18.33 %) y la adición de este (16.67 %).

La comorbilidad diagnóstica entre Cardiopatía-HAS está ampliamente relacionada y en general una condiciona la progresión o complicaciones de la otra.

Particularmente se ha destacado a la HAS como una de las causas que determinan con mayor frecuencia hipertrofia cardiaca, es decir actúa como un factor determinante al desarrollo de las diversas cardiopatías, de la misma manera la relación entre estas dos enfermedades se identifica al conocer que en su mayoría los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen un control inadecuado de la presión arterial y especialmente en pacientes delicados o mayores la hipertensión es señalada como factor de riesgo predominante en la población octogenaria con cardiopatía isquémica<sup>61</sup>.

Mecanismos asociados a un aumento del riesgo cardiovascular a causa de esta comorbilidad puede traer como principales consecuencias isquemia miocárdica, alteraciones electrofisiológicas o alteraciones sobre la función sistólica y diastólica<sup>62</sup>.

Las IF's que podrían tener como consecuencia alteraciones cardiacas, de acuerdo a la base de datos electrónica utilizada para su detección clasificó al 16.90 % como graves y al 83.09 % como moderadas, de acuerdo a su importante impacto en la estadística de incidencias y la directa relación que tiene este efecto con el par diagnóstico crónico se refrenda la presencia estas IF's en el manual.

Las familias terapéuticas que incidieron en este par diagnostico crónico, teniendo como posible efecto a las alteraciones cardiacas fueron los antagonistas de los receptores adrenérgicos beta con los diuréticos y los diuréticos con los glucósidos cardiotónicos.

Esta relación entre los diuréticos y las alteraciones cardiacas se relaciona con el propio potencial arritmogénico teórico que los caracteriza y que se cree es dosis-dependiente mediado por la pérdida de electrolitos y la activación neurohumoral refleja,

muestra de ello se expone en el análisis retrospectivo que realiza el ensayo PRAISE, en el que la dosis de diuréticos se reveló como predictora independiente de muerte cardíaca súbita o mortalidad global<sup>63</sup>.

Los alcances más representativos que las alteraciones cardíacas podrían generar respecto a las IF's potenciales detectadas son la disminución del efecto terapéutico de los medicamentos relacionados con la función cardíaca, con lo que algunas de las complicaciones a la situación clínica de mayor importancia serían la bradicardia, fibrilación ventricular, latidos ectópicos, insuficiencia cardíaca congestiva y en los casos más graves paro cardíaco.

Los siguientes dos efectos más incidentes que las potenciales IF's detectadas podrían generar en este par diagnóstico crónico tienen que ver con las alteraciones en la tensión arterial que al igual que las alteraciones cardíacas están ampliamente relacionadas con esta comorbilidad y en pacientes críticos pueden ser determinantes, aunado a esto y por su alta incidencia fueron dos los efectos que se incluyen en el manual, la disminución y el aumento de los efectos hipotensivos.

Las IF's relacionadas con generar una posible adición del efecto hipotensivo fueron clasificadas de su totalidad como el 30 % graves y el 70 % moderadas, las familias terapéuticas más incidentes resultaron entre ARAs e IECAs, antagonistas del calcio y antiarrítmicos y diuréticos e inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

Al respecto de los efectos del uso concomitante entre medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina tal es el caso de ARAs e IECAs, Makani H y cols. señalan que estas concomitancias podían incrementar el riesgo de hipotensión en comparación con la monoterapia<sup>64</sup>, sin observarse beneficios adicionales en términos de mortalidad global, de igual manera el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) en el 2014 publicó un estudio respecto al balance beneficio-riesgo en el uso combinado de ARAs e IECAs en el que publica como recomendaciones que el uso de esta combinación únicamente es aceptable en aquellos pacientes que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides<sup>65</sup>.

Dentro de sus más amplios alcances la adición del efecto hipotensivo generado por IF's podría tener como consecuencia un aumento descontrolado de este efecto que pudiese ser acompañado de bloqueo neuromuscular, paro sinusal y peligrosa reducción de la contractilidad miocárdica.

Finalmente la disminución del efecto hipotensivo en cuanto a su gravedad ninguna IF detectada dentro del estudio es clasificada como grave siendo el 100 % moderadas, en específico resultaron dos las familias farmacológicas implicadas, los antagonistas del calcio con AINEs y AINEs e IECAs.

La terapéutica AINE en concomitancia con algunos antihipertensivos, resultó incidente en la estadística, de acuerdo a la bibliografía los efectos terapéuticos que los AINEs en general siguen al inhibir a la ciclooxigenasa puede resultar antagónica para la terapéutica antihipertensiva, en concreto al inducir una retención de sodio que resulta en aumentos de la presión arterial y fallo cardiaco con lo cual el riesgo cardiovascular puede verse triplicado por uso crónico y dosis altas de estos medicamentos<sup>66</sup>.

## **DMII-HAS**

La prevalencia actual de HAS en México de acuerdo a los resultados de la ENSANUT 2012 es más alta en adultos con diabetes (65.6%; IC 95% 60.3-70.7) que en los que no presentan esta enfermedad (27.6%, IC 95% 26.1-29.2)<sup>46</sup>, estos datos hicieron más relevante la detección y abordaje de las IF's a causa de combinaciones farmacológicas para tratar ambas patologías, ya que la presencia de las mismas puede comprometer aún más el estado clínico de los pacientes.

Los resultados de nuestro estudio arrojaron que los principales efectos en orden de incidencia a causa de IF's fueron la disminución del efecto hipoglucemiante con el 41.46 % de la frecuencia global, el aumento del efecto hipoglucemiante con el 35.77 % y la disminución del efecto hipotensivo con el 8.13 %, la ocurrencia de cualquiera de ellos repercute directamente en el estado fisiopatológico del paciente por lo que fueron estos efectos los elegidos para ser abordados en el manual de IF's.



La disminución del efecto hipoglucemiante resultó como consecuencia de la administración de un antidiabético con otro fármaco que dentro de su mecanismo de acción promueve hiperglucemia, la base de datos utilizada clasifica a este efecto respecto a la importancia clínica como moderado para todas las combinaciones fármaco-fármaco que lo produzcan. En nuestro estudio fueron los antidiabéticos combinados con diuréticos quienes figuraron como los principales responsables de causar este efecto. Aunque la hiperglucemia (y por lo tanto disminución del efecto hipoglucemiante) sea un efecto secundario del segundo fármaco no deja de ser relevante en el estado patológico de los pacientes ya que la disminución del efecto hipoglucemiante puede conducir a un estado hiperglucémico, que además de complicar el cuadro diabético del paciente, interfiere en el control de la tensión arterial. Valdés y cols. identificaron una asociación notoria entre el descontrol de la glucemia y el de la presión arterial<sup>70</sup>; Seshasai y cols. demostraron que en la DMII descontrolada, los picos posprandiales de glucosa aumentan la viscosidad sanguínea e incrementan el roce endotelial, que genera inflamación y disfunción endotelial, finalmente Valdés y cols. propusieron en otro estudio que la hiperglucemia favorece el paso de agua libre del espacio intracelular al extracelular, y contribuye a una expansión de la volemia, provocando toxicidad directa en las células endoteliales, así como acumulación de productos de glucosilación avanzada en la pared del vaso, con lo que incrementa su rigidez. La consecuencia final de estas afirmaciones es un difícil control de los niveles de tensión arterial.

Contrariamente al efecto anterior, en los pacientes que cursan con este par patológico un aumento en el efecto hipoglucemiante puede conducir a un descontrol de la glucosa sanguínea, que en los casos más extremos daría lugar a choque hipoglucémico, mismo que pone el peligro la vida del paciente, sobre todo cuando cuenta con otros factores de riesgo como la edad avanzada. Puede originarse un importante deterioro del metabolismo celular de las fibras miocárdicas<sup>58</sup>, asociadas a episodios de hipoglucemia. Este efecto dentro de nuestro estudio es considerado como moderado respecto al nivel de gravedad o importancia clínica en todas las combinaciones, siendo las más frecuentes entre antidiabéticos con ARaII, antidiabéticos con IECAs y Antidiabéticos con

Antidiabéticos, sin embargo dada la alta frecuencia de la utilización de terapia doble de antidiabéticos o de estos combinados con ARA II ó IECAs como fármacos de elección para el control farmacológico de la HAS, lo consideramos de alto impacto para la elaboración del manual de IF's.

Finalmente resaltamos para abordar en el manual la disminución del efecto hipotensivo, que resulta de IF's de moderada gravedad de acuerdo a lo detectado por la base de datos en el 100 % de las combinaciones encontradas que generan esta condición.

La HAS es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, sobre todo en personas con DMII. El control estricto de la presión arterial en estos pacientes se traduce en una reducción importante en el riesgo de mortalidad y de complicaciones relacionadas con la DMII<sup>67</sup>.

La HAS empeora y acelera el daño que la diabetes ejerce sobre las arterias, lo que da lugar a que las personas hipertensas y diabéticas sufran con mayor frecuencia infarto de miocardio, insuficiencia renal, accidentes vasculares cerebrales (trombosis), enfermedad vascular periférica, etc., que incluso puede llegar a ocasionar la muerte del paciente.

En pacientes con DMII existen una serie de alteraciones, que se incrementan con el tiempo, como la acumulación de los productos de glucosilación avanzada, que inactivan el óxido nítrico y producen una disminución de la respuesta vasodilatadora, la producción de sustancias vasoconstrictoras e hiperproliferativas (endotelina y la angiotensina II), y la arteriosclerosis acelerada característica de la vasculopatía diabética, que deterioran el control de la HAS.

Estos datos reafirmaron la importancia de incluir en el manual a las IF's que causaran una disminución del efecto hipotensivo, ya que como se observa el control de la HAS es más complicado por presentar estas comorbilidades, por lo que es necesario disminuir al máximo dentro de la terapia farmacológica las combinaciones que puedan contribuir en las complicaciones hemodinámicas propias del cuadro patológico.

## ***9. CONCLUSIONES***

La polifarmacia en los pacientes de la UCI presenta una relación directa con el alto número de IF's potenciales detectadas.

Mediante el proceso de la idoneidad de la prescripción médica utilizada en el estudio fue posible detectar IF's potenciales así como otros errores de medicación.

El manejo estadístico de IF's potenciales fue favorecido por su agrupación en familias terapéuticas y clasificación de acuerdo a los efectos que éstas pueden tener en el estado de salud de los pacientes.

Los diagnósticos crónicos más incidentes de los expedientes incluidos en el estudio fueron Cardiopatías, HAS y DMII, por lo tanto las asociaciones estudiadas resultaron de estos tres.

Los efectos más incidentes a consecuencia de las IF's estudiadas en el manual fueron la disminución del efecto hipoglucemiante, aumento del efecto hipoglucemiante, disturbios electrolíticos, adición del efecto hipotensivo y las alteraciones cardiacas.

La estadística global respecto a la distribución en la gravedad de las IF's potenciales detectadas en el par Cardiopatía-DMII fue de 84 % moderadas y 16 % graves, el par Cardiopatía-HAS y DMII-HAS resultaron con una distribución de 85 % IF's moderadas y 15 % graves.

El manual de IF's se formó en base a las más frecuentes detectadas en la farmacoterapia de los sujetos de estudio y que resultaron potencialmente significativas en relación con el par diagnóstico crónico.

En las IF's incluidas en el manual fueron dadas las bases teóricas para poder identificarlas en casos donde la medicación y estado clínico del paciente sean similares a los expuestos en el manual, de igual manera se sugirieron las principales medidas para la vigilancia, tratamiento y prevención de las IF's.

## ***10. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN***

El desconocimiento de la presencia de IF's por parte del personal de salud se vio reflejado en una escasa documentación alrededor de la sintomatología de estas en el expediente clínico.

El seguimiento insuficiente basado en exámenes paraclínicos impidió corroborar la posible modificación de parámetros específicos debidos a IF's.

La complejidad de las farmacoterapias de los pacientes de la UCI causadas por las comorbilidades que acompañaban al par diagnóstico en estudio generó una cuantiosa cantidad de IF's potenciales lo que dificultó el acotamiento del estudio.

El diseño retrospectivo del estudio hizo posible únicamente establecer la relación teórica entre los grupos terapéuticos implicados y la presencia de IF's y no la relación real de efectos en los pacientes.

El manejo de la información y los lineamientos para la edición del manual rebasaron la finalidad del trabajo de tesis razón por la cual el escrito correspondiente al manual fue incluido dentro del apartado de resultados.

## ***11. PERSPECTIVAS***

Que los datos obtenidos a partir de los estudios preliminares para la elaboración del manual sirvan de base para la creación de líneas de investigación específicas de los PRM'S dentro de la atención farmacéutica en el hospital de estudio.

Que se profundice en los efectos producidos por las IF's potenciales para darlos a conocer al personal de salud y comenzar a fomentar el reporte de PRM's al servicio de farmacia hospitalaria y en el expediente clínico.

Que el manual obtenido se digitalice generando una herramienta que sea de ayuda para eficientar el proceso de detección de IF's mediante el proceso de la idoneidad de prescripciones médicas.

Que los datos estadísticos obtenidos sirvan para ser presentados en un comité de farmacia y terapéutica (COFAT) para dar a conocer al área médica el estado situacional de los pacientes de la UCI respecto a la presencia de IF's dentro de sus farmacoterapias.

Que la información de la farmacoterapia recomendada por la guías de práctica clínica de las patologías estudiadas sirva como indicador del apego que los médicos tienen respecto a las GPC.

Comparar el comportamiento de las IF's estudiadas con respecto a las tendencias mundiales de las mismas.

Ampliar el conocimiento alrededor de los datos obtenidos de los estudios preliminares que no fueron mostrados en este trabajo.

## 12. APÉNDICES

**Apéndice 1.** Tipos de cardiopatías detectadas en los pacientes de la UCI 2011-2013.

<b>Cardiopatía</b>				
<b>Tipo</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Frecuencia global</b>
Infarto agudo del miocardio	1	9	8	28
Cardiopatía mixta (isquémica e hipertensiva)	1	6	1	18
Insuficiencia cardiaca	4	9	4	17
Arritmia cardiaca	4	4	2	10
Síndrome coronario intermedio	3	3	3	9
Enfermedad isquémica crónica cardiaca	5	0	4	9
Angina de pecho	2	0	2	4
Aterosclerosis	0	1	2	3
Enfermedad cardiaca hipertensiva	0	0	3	3
Trastornos de válvulas	1	0	0	1
Malformación congénita	0	1	0	1
Cardiomegalia	0	1	0	1
Trastornos de las venas	1	0	0	1
Cardiopatía no especificada	2	1	2	5

**Apéndice 2.** Tipos de enfermedades de la tiroides detectadas en los pacientes de la UCI 2011-2013.

<b>Enfermedades de la tiroides</b>				
<b>Tipo</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Frecuencia global</b>
Hipotiroidismo	3	8	1	12

**Apéndice 3.** Tipos de dislipidemias detectadas en los pacientes de la UCI 2011-2013.

<b>Dislipidemia</b>				
<b>Tipo</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Frecuencia global</b>
Hipercolesterolemia	3	1	1	5
Hipertrigliceridemia	0	3	1	4
Hiperlipidemia mixta	1	0	3	4
Dislipidemia no especificada	5	5	5	15

**Apéndice 4.** Tipos de neoplasias detectadas en los pacientes de la UCI 2011-2013.

Tipo	Neoplasia			Frecuencia global
	2011	2012	2013	
Leucemia	3	2	0	5
Cáncer de próstata	2	1	0	3
Cáncer de mama	1	0	1	2
Mieloma	0	1	0	1
Linfoma de hodking	1	0	0	1
Cáncer de ovario	0	0	1	1

**Apéndice 5.** Clasificación Dx no crónicos en base al CIE-10.

Clasificación CIE-10	Frecuencia
Lesiones, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas	39
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otro lugar	22
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	17
Enfermedades del sistema respiratorio	15
Enfermedades del sistema digestivo	15
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	10
Neoplasias	8
Enfermedades del sistema circulatorio	6
Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico	5
Causas externas de morbilidad	5
Embarazo, parto y puerperio	4
Enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	3
Enfermedades del sistema nervioso	2

**Apéndice 6. IF's detectadas en el par diagnóstico crónico Cardiopatías-DMII**

IF's	Cardiopatía reumática	Angina de pecho	Taquicardia supra ventricular	Infarto agudo al miocardio	Insuficiencia cardiaca aguda	Cardiopatía pulmonar crónica
Antidiabéticos-IECAs	*	*		*	*	*
Antidiabéticos-Diuréticos	*				*	*
Antidiabéticos-Antagonistas de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta1	*	*	*		*	
Antidiabéticos-AINEs	*	*				
Antidiabéticos-Glucósido cardiotónicos	*		*		*	*
Antidiabéticos-Beta adrenérgicos				*		
Antidiabéticos-Opioides				*		



**Apéndice 7** IF's detectadas en el par diagnóstico crónico Cardiopatías-HAS

IF's	Cardiopa tía reumática	Angina de pecho	Taquicardia supraventricular	Infarto agudo al miocardio	Insuficien cia cardiaca aguda	Cardiopa tía pulmonar crónica
Antagonistas del calcio- Antagonistas de los receptores adrenergicos con selectividad por beta 1.				*	*	*
ARAs-IECAs	*	*		*		*
Antagonistas del calcio-Nitratos orgánico				*		
Anticoagulantes-IECAs				*		*
IECAs-Nitratos organicos				*		*
Estatinas-Vasodilatadores directos		*		*		
Antagonistas del calcio-Estatinas				*		
AINEs-ARAIIs	*	*	*	*		
AINEs-Antagonista del calico				*		
Antagonistas de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta 1- Antagonistas alfa 1 adrenérgicos selectivos	*	*		*	*	
AINEs-Vasodilatador esdirectos	*	*	*	*		
Antagonistas de los receptores adrenergicos con selectividad por beta 1-Diureticos		*	*	*	*	
Antagonistas alfa 1 adrenérgicos selectivos-AINEs	*	*	*	*		
ARAII-Diuréticos					*	
ARAs-IECAs			*		*	

IF's	Cardiopa tía reumática	Angina de pecho	Taquicardia supraventricular	Infarto agudo al miocardio	Insuficiencia cardiaca aguda	Cardiopatía pulmonar crónica
Antagonistas de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta 1-Glucosidos cardiotónicos					*	*
Glucósidos cardiotónicos-IECAs					*	*
Antagonistas alfa 1 adrenérgicos selectivos -IECAs	*	*			*	*
Antagonistas de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta 1-Xantinas						*
Antagonistas del calcio- Xantinas						*
Antagonistas de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta 1-Nitratos orgánicos						*
Diuréticos - Glucósidos cardiotónicos			*			*
Antagonista del calcio-Glucósidos cardiotónicos						*
Antiarrítmicos – Diuréticos			*			
Antagonistas alfa 1 adrenérgicos selectivos-Diuréticos			*			
Antagonista del calcio- Antagonistas alfa 1 adrenérgicos selectivos			*			
Anti arrítmicos-Vaso dilatadores no selectivos			*			

**Apéndice 8.** IF's detectadas en el par diagnóstico crónico DMII-HAS.

---

**IF's**

ARAII-Diurético

Antidiabético- Diurético

Antidiabético- Antagonista del calcio

Antagonistas de los receptores adrenérgicos con selectividad por beta1- Antidiabético

Antidiabético-ARA II

Antidiabético-IECA

Alfa-1 Bloqueadores-IECA

Alfa-1 Bloqueadores – Antagonista del calcio

Alfa-1 Bloqueadores-Antagonistas de los receptores adrenergicos con selectividad por beta1

Alfa-1 Bloqueadores-Diurético

---

### ***13. BIBLIOGRAFÍA***

- 1.. Mikael, R., Brown, T., Lazarus, H. & Vinson, M. (1975) Quality of pharmaceutical care in hospitals. *Am J Hosp Pharm*, 32:567–74.
2. Hepler, C. & Strand, L. (1999). Oportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Pharm Care Esp*, 1: 35-47.
3. Organización Mundial de la Salud. (1993). El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud.
4. Climente, M., & Jiménez, V. (2005). Manual para la Atención Farmacéutica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
5. FEUM. Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud, 5ta edición. México 2014.
6. Consejo de Salubridad General. (2012). Manual del Proceso para la Certificación de Hospitales.
7. Comité de consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*, 48 (1): 5-17.
8. Panel de consenso ad hoc. (1999). Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con medicamentos. *Pharm Care Esp*. 1(2): 107-112.
9. Espejo, J. y cols. (2002). Problemas relacionados con medicamentos: definición y propuesta de inclusión en la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONKA. *Pharm Care*. 4:122-127.
10. Comité de Consenso (2002). Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm*. 43:3-4; 179-187.
11. Van Mil, J. y cols. (2004). Drug-Related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 38:859-867.
12. Fernández, F. y cols. (2005). Evolución del concepto problemas relacionados con medicamentos: resultados como centro del nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter*. 3(4):167-188.

13. Lorenzo, P. et al. (2008). Interacciones de los fármacos con otros fármacos, con alimentos y con pruebas de laboratorio. En Farmacología básica y clínica.(1087-1095.). Buenos Aires; Madrid. Médica Panamericana.
14. Asch, D. & Parker, R. (1998). The Libby Zion Case. N Engl J Med, 771-775.
15. Kohler, G., Bode-Boger, S., Busse, R., Hoopmann, M., Welte, T. & Böger, R. (2000). Drug-drug interactions in medical patients: effects of in hospital treatment and relation to multiple drug use. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 38:11
16. Galetta, B., Douglas, D., Calderón, C., Lourdes, G. & Núñez, Tulio. (2005). Detección de interacciones medicamentosas en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. VITAE Academia Biomédica Digital.
17. Fontenele, R. & De Bortoli, S. (2009). Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 17:2
18. Fokter, N., Možina, M. & Brvar, M. (2010). Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. Wiener klinische Wochenschrift.
19. Vladislavovna, S., Reyes, H., Torres, L. & Suárez, M. (2007). Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. BMC Health Services Research.
20. Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. & Porras, A. (2010). Tratado de medicina farmacéutica. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
21. Stockley I. (2008). General considerations and an outline survey of some basic interaction mechanisms. Stockley's Drug Interactions. 1-12. USA: Pharmaceutical Press
22. Kashuba, A.& Bertino J. (2005). Mechanisms of Drug Interactions I: Absorption, Metabolism and Excretion. Drug Interactions in Infectious Diseases. 2a Ed., 13-39. Totowa, NJ: Human Press.
23. Zaforteza, C. & Nicolau, A. Interacciones farmacológicas: Generalidades. Farmacodinamia. Farmacocinética. Universitat de les Illes Balears.

24. De Blas, B., Laredo, L. & Vargas, E.(2004). Interacciones de los fármacos más consumidos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.
25. Linares, A., Millán, P., Jiménez, L., Chala, J., Alemán, H., Betancourt, B. Rodríguez, J. & Martín, M. (2002). Interacciones medicamentosas. Acta Farm. Bonaerense.
26. Egger, S., Drewe, J., & Schlienger, R. (2003). Potential drug–drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. European Journal of Clinical Pharmacology.
27. Shoemaker, W., Ayres, S. Grenvik, ., Holbrook, . (2002) Tratado de medicina crítica y terapia intensiva. Ed. Médica Panamericana. España
28. Secretaría de Salud México. (2013). NOM-025-SSA3-2013, Para la organización y funcionamiento de las unidades de cuidados intensivos. DOF.
29. Parra, M., Arias, S. & Esteban, A. (2003). Procedimientos y técnicas en el paciente crítico. Ed. Masson.
30. Teer, A & Carapetis, J. (2009). Fiebre reumática aguda y cardiopatía reumática en población indígena. *Pediatr Clin N Am*, 56, 1401–1419.
31. Rivero, F; Castro, N; Galindo, E & Rodríguez, José. (2005). Cardiopatía isquémica y sus factores de riesgo. *Archivo Médico de Camagüey*, 9,1.
32. Roca, R; Smith, V; Paz, E; Losada, J; Serret, B & Llamas N. (2002). Temas de medicina interna. Editorial Ciencias Médicas, 2, 86-274.
33. Weitzenblum, E. (2003). Chronic cor pulmonale. *Heart*,89, 225-230.
34. Organización Mundial de la Salud. (2003). Informe sobre la salud del mundo 2003, forjemos el futuro.
35. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2011). Estadísticas vitales, defunciones generales y fetales 2011.
36. Hagop, A; James, A & Chloe, A. (2007). Diagnóstico de enfermedades cardíacas. El Manual Merk.
37. Vallés, v & Barroso, c. (1996). Farmacología de la insuficiencia cardíaca. *Farm Hosp*, 20, 149-156.

38. Cersosimo, E; Triplitt, C & Mandarino, L. (2014). Pathogenesis of Type 1A Diabetes. *Endotext*, 1, 1-37.
39. Federación internacional de diabetes. (2013). Atlas de diabetes. sexta edición.
40. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 2011, 378(9785):31–40.
41. World health organization. (2010). Global status report on non communicable diseases. 2010.
42. Gutiérrez, J; Rivera, J; Shamah, T; Villalpando, S; Franco, A; Cuevas, L; Romero, M & Hernández, M. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública (MX).
43. Hernandez, M; Gutierrez, P & Reynoso, N. (2013). Diabetes Mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Mex*, 55, 129-136.
44. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), (2013). Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.
45. Morrish, N; Wang, S; Stevens, L; Fuller, J & Keen, H. (2001). Mortality and causes of death in the WHP multinational study of vascular disease in diabetes.
46. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2013). Preguntas y respuestas sobre la hipertensión.
47. Wagner, P. (2010). Fisiopatología de la hipertensión arterial. *An Fac med*, 71,(4):225-9.
49. Sánchez, T. (1990) Seguimiento de la hipertensión arterial en México. *Archivos de cardiología en México*, 10, 60-227.
50. Cruz, M. (2001). Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México. *Archivos de Cardiología en México*, 71, 192-197.
51. Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. (2005). Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión*. 2, 47-57.
52. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 08/07/2014.

53. De Blas, B., Laredo, L. & Vargas, E. (2004). Interacciones de los fármacos más consumidos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.
54. Fontenele, R. & De Bortoli, S.. (2009). Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. Rev. Latino-Am. Enfermagem, 17.
55. Galetta, B., Douglas, D., Calderón, C., Lourdes, G. & Núñez , Tulio. (2005). Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. VITAE Academia Biomédica Digital.
56. Gace, H.. (2012). Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. Rev. Med. Clin. Condes, 23, 31-35.
57. Kramer, J; Spurney, C; Iantorno, M; Tziros, C; I-Tong, M; Tejero-Taldo,M; Chmielinska, J; Komarov, A & Weglicki, W. (2009). Neurogenic Inflammation and Cardiac Dysfunction due to Hypomagnesemia. Am J Med Sci,338(1), 22–27.
58. Grande, J; Núñez, I; Hernando, A; Salcedo, S; Martínez, J; Sánchez, Soroa, J & Grande, A.(1998). Alteraciones electrocardiográficas en la hipoglucemia. Rev Esp Cardiol, 51, 404-406.
59. Palma, J. (2007).La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. Rev Esp Cardiol,7,12-19.
60. Lerman, J. (2007). Diabetes y cardiopatía isquémica crónica. PROSAC:49,52.
61. Muñoz, T; López, M; García, P & Moreno E. (2012). Hipertensión arterial: Factor de riesgo más prevalente en la cardiopatía isquémica del octogenario. 19.a Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.
62. Kauffmann, R. (2005). Manifestaciones cardiacas de la hipertensión arterial. Med. Clin, 16, 104 – 109.
63. de Teresa, E. (2007). Tratamiento diurético de la insuficiencia cardiaca. Esp Cardiol Supl, 7, 34-44.
64. Makani, H & cols. (2013). Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ, 346-360.



65. Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo. (2014). Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ieca/ara ii): restricciones de uso.
66. Wehling, M. (2014). Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70, 1159-1172.
67. Valdés, E; Verdecia, R; Rivera, M & Chávez, E. (2014). Control de la hipertensión arterial en personas con diabetes tipo 2. *Revista Cubana de Endocrinología*, 25, 76-86.