



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Estudio de análisis de las interacciones medicamentosas
potenciales según grupo etario en pacientes hospitalizados de
trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas**

**TRABAJO DE APTITUD PROFESIONAL
PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Presentada por
Br. Arias Chávez, Carito Magalli**

Asesor

Mg. Ernesto Raúl Torres Véliz

Lima – Perú

2017

DEDICATORIAS

A Dios.

Esta trabajo de aptitud profesional se la dedico a Dios quien supo guiarme por el buen camino y haberme dado salud, para seguir adelante y no desmayar, en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin desfallecer en el intento.

A mis padres.

Por haberme apoyado en todo momento por sus consejos, sus valores, por los ejemplos de perseverancia, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, gracias mamá por la confianza que depositaste gracias papito por creer, los quiero inmensamente.

A mi hermano.

Por demostrarme siempre que con perseverancia y constancia se puede llegar muy lejos, por todo su amor y apoyo constante.

A mi hija.

Tu afecto y tu cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor para ti. Aun a tu corta edad, me has enseñado y me sigues enseñando muchas cosas de esta vida.

Te agradezco por ayudarme a encontrar un lado dulce y no amargo de la vida. Fuiste la más grande motivación para concluir con este éxito de tesina, gracias mi niña te amo.

ÍNDICE GENERAL

		Pág.
	RESUMEN	
	SUMARY	
I	INTRODUCCION	1
1.1	Planteamiento del problema	2
1.2	Justificación	2
1.3	Objetivos	2
1.3.1	Objetivo general	2
1.3.2	Objetivo específico	3
1.4	Hipótesis	3
1.5	Variables	3
1.5.1	Variable independiente	3
1.5.2	Variable dependiente	3
II	MARCO TEORICO	4
2.1	Antecedentes internacionales	4
2.2	Antecedentes nacionales	6
2.3	Parte teórica	7
2.3.1	Medicamento	7
2.3.2	Interacciones medicamentosas	8
2.3.2.1	Clasificación de las interacciones medicamentosas	9
2.3.3	Factores que afectan la respuesta a los fármacos	23
2.3.3.1	Mecanismos farmacocinéticos	23
2.3.3.2	Mecanismos farmacodinámicos	25
2.3.4	Factores que afectan las respuestas a fármacos	25
2.3.4.1	Relacionados con el paciente	25

III	MATERIALES Y METODOS	28
3.1	Tipo de investigación y diseño	28
3.2	Muestra	28
3.3	Procesamiento de recolección de datos	28
3.4	Procesamiento de datos	28
IV.	RESULTADOS	29
V	DISCUSION	40
VI	CONCLUSIONES	41
VII	RECOMENDACIONES	42
VIII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43

ÍNDICE TABLAS

	Pág.	
Tabla 1	Clasificación de las interacciones farmacodinámicas	11
Tabla 2	Clasificación de las interacciones farmacocinéticas	14
Tabla 3	Distribución de hojas terapéuticas de pacientes hospitalizados según género de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas	29
Tabla 4	Distribución de hojas terapéuticas de pacientes hospitalizados según grupo etareo de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.	30
Tabla 5	Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según farmacocinética y farmacodinamia en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.	31
Tabla 6	Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas	32
Tabla 7	Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según el mecanismo de acción en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas	34

ÍNDICE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Distribución de hojas terapéuticas de pacientes hospitalizados según género de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.	29
Figura 2 Distribución de hoja terapéutica de pacientes hospitalizados según grupo etareo de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.	30
Figura 3 Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según farmacocinética y farmacodinamia en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.	31
Figura 4 Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.	33

RESUMEN

Este estudio se realizó con la finalidad de determinar algunos aspectos relevantes de las interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados. A partir de investigaciones realizadas sobre este tema, en los trabajos revisados se analizó principalmente lo relacionado a la información sobre género de pacientes hospitalizados involucrados en interacciones medicamentosas potenciales, también con lo relacionado al grupo etario en pacientes hospitalizados, se investigó sobre según tipo de interacción (farmacodinamia o farmacocinética). Se buscó información sobre medicamentos involucrados en interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados. Se identificó información sobre interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados según el mecanismo de interacción y sobre información relacionado a las interacciones medicamentosas potenciales según el mecanismo de interacción. Los resultados más destacados en relación a las interacciones medicamentosas potenciales con un total de número de paciente 2407 de los cuales el sexo femenino con 1331 pacientes hospitalizados. En distribución de edades de 50 a 59 años con un número de 374 pacientes de 15,50%. Con lo relacionado al tipo de interacción sobresale la interacción farmacocinética que tiene como resultado en porcentaje 54,83%. Con relación a los medicamentos involucrados el Midazolam + Omeprazol con los que tiene 84 interacciones que equivale en porcentaje a 13,20%. De acuerdo al mecanismo de acción se detalla en las tablas como fármaco interactuante, efecto de interacción y mecanismo de acción.

Palabras claves: Interacciones medicamentosas, farmacocinéticas, pacientes hospitalizados.

SUMMARY

This study was conducted in order to determine some relevant aspects of potential drug interactions in hospitalized patients. Based on research carried out on this topic, in the reviewed works, we mainly analyzed what related to the information on the gender of hospitalized patients involved in potential drug interactions, also with that related to the age group in hospitalized patients, it was investigated according to type of interaction (pharmacodynamics or pharmacokinetics). Information was sought on drugs involved in potential drug interactions in hospitalized patients. Information on potential drug interactions in hospitalized patients was identified according to the mechanism of interaction and on information related to potential drug interactions according to the mechanism of interaction. The most outstanding results in relation to the potential drug interactions with a total number of patients 2407 of which the female sex with 1331 patients hospitalized. In distribution of ages from 50 to 59 years with a number of 374 patients of 15.50%. With regard to the type of interaction, the pharmacokinetic interaction that results in a percentage of 54.83% stands out. In relation to the drugs involved, Midazolam + Omeprazole with which it has 84 interactions that is equivalent in percentage to 13.20%. According to the mechanism of action, it is detailed in the tables as interacting drug, interaction effect and mechanism of action.

Key words: Drug interactions, pharmacokinetics, hospitalized patients.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente, las carreras de las ciencias de la salud revelan en su campo una esencialidad social, que implica necesariamente el vínculo comunicacional con los pacientes. Es decir, las habilidades profesionales y competencias que en materia de comunicación en lengua materna debe poseer el profesional, para dar una respuesta efectiva a las exigencias derivadas de su profesión. Para todo profesional lo más importante es el bienestar del paciente y el químico farmacéutico como miembro del equipo de salud, tienen también que preocuparse por la salud del paciente. En este caso, por ser el conocedor del medicamento debe de interesarse en el paciente que reciba el tratamiento adecuado para su pronta recuperación, y así disminuir el internamiento en el hospital. Para que todo esto sea posible, el químico farmacéutico debe estar al tanto de la medicación que recibe el paciente, dado que se han observado con frecuencia que ciertas prescripciones médicas, hacen uso de dos o más medicamentos en forma simultáneamente, para tratar las dolencias de los pacientes. Considerando la gran variedad de estructuras químicas y propiedades físicas, las acciones farmacológicas de numerosos principios activos existentes en el de uso farmacológico; así como el ingreso de otros compuestos originan que el efecto de la terapia, no sea el esperado, pudiendo ser mayor, menor y hasta tóxico es decir, se producen Interacciones medicamentosas. ⁽¹⁾

La interacción medicamentosa, puede definirse como un fenómeno que ocurre cuando los efectos o farmacocinética de un medicamento, son alterados antes de la administración o con la coadministración del segundo medicamento. Son regularmente clasificadas en Farmacodinámicas y Farmacocinéticas. Las Farmacodinámicas resultan de la combinación de dos fármacos con similar mecanismo de acción (pueden conducir a un efecto sinérgico, aditivo o antagónico), afectan la respuesta una vez que ha llegado a su sitio de acción y puede producirse en el receptor, alterando la respuesta o modificando el medio fisiológico. Las Farmacocinéticas tienen lugar cuando un fármaco altera la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de otro, y pueden conducir a cambios farmacocinéticos, que causan alteraciones en los niveles sanguíneos de uno u otro fármaco involucrado. ⁽²⁾

Se llama interacción medicamentosa potencial, a la probabilidad de que un fármaco altere la intensidad de los efectos intrínsecos de otro, administrado de manera simultánea. El resultado neto puede ser la intensificación o disminución de los efectos de uno o ambos, o la aparición de un nuevo efecto que no hubiese generado ninguno de los dos por sí solo. ⁽²⁾

1.1. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los estudio de análisis de las interacciones medicamentosas potenciales, según grupo etario en pacientes hospitalizados de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas?

1.2. Justificación

La interacción medicamentosa, es un fenómeno que ocurre cuando los efectos de un medicamento son alterados ante una administración o con la coadministración del segundo medicamento. Cuando hay interacción medicamentosa en un paciente, esto puede generar reacciones adversas, ya que van a perjudicar la recuperación de la persona. La asociación medicamentosa pueden ser beneficiosas, cuando producen un incremento del efecto terapéutico y una reducción de la toxicidad. Para documentar la relación entre el evento clínico y la interacción, el estudio de las posibles interacciones de medicamentos en las recetas médicas, en otras palabras, al mismo tiempo que se prescriben los fármacos que puedan interactuar. Por lo tanto, es necesario su valoración en diferentes intervenciones en la atención farmacéutica.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar el estudio de análisis de las interacciones medicamentosas potenciales, según grupo etario en pacientes hospitalizados de trabajos de investigación, realizadas en universidades.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Identificar el género en interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados.
2. Identificar el grupo etario en interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados.
3. Identificar las interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados según tipo de interacción (farmacodinamia o farmacocinética).
4. Identificar los medicamentos en interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados.
5. Identificar el mecanismo de acción en interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados.

1.4. Hipótesis

Existen estudios de las interacciones medicamentosas potenciales, según grupo etario en pacientes hospitalizados de trabajos de investigación, realizadas en universidades peruanas.

1.5. Variables:

1.5.1. Variable Independiente

Prescripción médica.

1.5.2. Variable dependiente:

Interacciones medicamentosas potenciales.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes internacionales

Fernández P. (2014)⁽³⁾ Estudio observacional prospectivo sobre interacciones medicamentosas en pacientes onco-hematológicos.

Objetivo. Determinar la prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas potenciales en pacientes onco-hematológicos ingresados, distinguiendo tres grupos poblacionales (población pediátrica, población adulta hematológica y población adulta oncológica). Determinar la densidad de incidencia de interacciones farmacológicas potenciales en tratamientos de pacientes en las mismas poblaciones. Describir las características de los pacientes, de los tratamientos y de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas. **Metodología.** Estudio observacional prospectivo descriptivo sobre interacciones farmacológicas potenciales, detectadas en los tratamientos médicos de pacientes onco-hematológicos ingresados. **Resultados.** Se analizaron un total de 1.166 tratamientos médicos, pertenecientes a 341 pacientes. Se encontraron un total de 3.155 interacciones farmacológicas por la base de datos Micromedex. Por cuestiones prácticas de análisis y agrupación de datos, la muestra se ha dividido en 3 grupos poblacionales: 1. Grupo de población adulta: Servicio de Oncología. Se han analizado 699 tratamientos, de 246 pacientes, detectándose 1.549 IF totales por MMX y 715 por DIF. 2. Grupo de población adulta: Servicio de Hematología. Se han analizado 317 tratamientos, de 58 pacientes, detectándose 1.349 IF totales por MMX y 1.025 por DIF. 3. Grupo de población infantil: Onco-hematología pediátrica. Se han analizado 150 tratamientos, de 37 pacientes, detectándose 257 IF totales por MMX y 249 por DIF. **Conclusiones.** La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas potenciales, tanto totales como clínicamente relevantes, y por ambas bases de datos, fue elevada. Los resultados obtenidos, para cada uno de los grupos poblacionales. La densidad de incidencia promedio de interacciones farmacológicas, tanto

totales como clínicamente relevantes, y por ambas bases de datos, fue elevada, especialmente en pacientes adultos hematológicos.

Constantino (2014-2015)⁽⁴⁾ Interacciones Medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” Venezuela. Junio 2014 - diciembre 2015 **Objetivo.** Determinar las interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario **Resultados.** Se estudiaron 104 historias distribuidos, según su grupo de edad entre 60 a 70 años. Se observó que el total de pacientes presentaban una variabilidad, en cuanto al número de fármacos usados correspondiendo a un 26% entre 2 a 5 fármacos usados, 55% de 6 a 9 fármacos usados y a un 19% de 10 fármacos usados. En cuanto a las Interacciones medicamentosas se observó que el 85.6% presentaron interacciones de los cuales 44% presentaron entre 1 a 5 interacciones, 20% entre 6 a 10 interacciones, 15% entre 11 a 15 interacciones y el 6% a 15 interacciones. Así mismo el 66% (69) presentaron Interacciones de tipo Farmacodinámicas y el 34% interacciones farmacocinéticas. **Conclusiones;** La prevalencia de interacciones medicamentosas fue elevada (85,6%), predominando en el grupo de edad >70 años, con más de 6 interacciones medicamentosas en un mismo paciente, predominando la interacción de tipo farmacodinamia, seguida por la farmacocinética con alteración predominante a nivel de la Eliminación Hepática y más del 50% fueron perjudiciales y 62% fueron interacciones significativas; todo esto aumenta con el progresivo aumento del número de fármacos usados, donde se observó que más del 55% consumían más de 6 fármacos. De allí la importancia del conocimiento de las bases fundamentales para la prevención de las interacciones medicamentosa cobrando mayor relevancia en la población Adulto Mayor que es el grupo más susceptible a la poli medicación.

2.2. Antecedentes nacionales

Sandoval J. (2013)⁽⁵⁾ Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital III de Essalud - Loreto, febrero – mayo- 2011 tesis. **Objetivo.** Describir las Interacciones Medicamentosas en Pacientes Hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital y de Es salud - Loreto, en los meses de febrero - mayo 2011. **Metodología.** Se realizó un estudio Descriptivo, Prospectivo y Transversal, el tiempo de estudio fue de 04 meses, donde participaron un total de 268 pacientes de ambos sexos, y de grupos etéreos que van desde los 18 a más años de edad. Atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital el de Es salud - Loreto. La recolección de datos se realizó mediante entrevistas, seleccionando los pacientes de forma aleatoria dentro de un tiempo definido. **Resultado.** Porcentaje de pacientes según presencia de interacciones medicamentosas - hospital de es salud - Loreto, febrero- mayo 2011 **Conclusiones.** Existe una alta Frecuencia de Interacción medicamentosa en los pacientes del servicio de medicina Interna, con manifestaciones clínicas importantes, que requieren medidas terapéuticas. Las investigaciones en este campo son todavía escasas y aisladas a nivel nacional, por ello resulta imperativo llevar a cabo estudios que permitan reportar, documentar, analizar e informar sobre las Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en los diversos servicios de los nosocomios.

Gálvez M. (2016)⁽⁶⁾ Estudio de las probables interacciones medicamentosas de antihipertensivos en pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de hemodiálisis del hospital iii es salud –puno. **Objetivo.** Identificar las probables interacciones farmacocinéticas de los antihipertensivos usados en pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD –Puno. Identificar las probables interacciones farmacodinamias de los antihipertensivos usados en pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD –Puno. **Metodología.** Únicamente una ficha de recolección de datos en las cual se recabo la información contenida en las

recetas y datos generales de los pacientes dividida en cuatro partes, la primera con los datos generales del paciente, tipo de medicamentos administrados y su frecuencia. **Resultado.** Se muestran las frecuencias de sexo de los pacientes según interacción medicamentosa, presentándose en mayor frecuencia en varones con interacción medicamentosa con 56,95; mientras que la menor frecuencia se presentó en mujeres sin interacción medicamentosa con 8,33% en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno. **Conclusiones.** Se identificó 17 probables interacciones medicamentosas de tipo farmacocinética, la mayor frecuencia de estas probables interacciones medicamentosas farmacocinéticas se presentó en el grupo de fármacos bloqueantes de los canales de Calcio dihidropiridinas con 64,71%, seguido de los bloqueantes de los canales de Calcio no dihidropiridinas con 17,65%, destacando la interacción farmacocinética con mayor frecuencia entre el nifedipino (antihipertensivo bloqueante de los canales de Calcio dihidropiridinas) y la ranitidina con 6 casos.

2.3. Parte teórica

2.3.1. Medicamento

Es una sustancia con propiedades para el tratamiento o la prevención de enfermedades en los seres humanos. También se consideran medicamentos aquellas sustancias que se utilizan o se administran con el objetivo de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas del organismo o aquellas para establecer un diagnóstico médico. Los medicamentos se emplean a dosis tan pequeñas, que, para poder administrar la dosis exacta, se deben preparar de forma que sean manejables. Las diferentes maneras en que se preparan (pastillas, jarabes, supositorios, inyectables, pomadas, etc.).⁽⁸⁾

Los medicamentos, sin embargo, no sólo están formados por sustancias medicinales, a menudo van acompañados de otras sustancias que no tienen actividad terapéutica, pero que tienen un papel relevante. Estas sustancias son las que permiten que el medicamento tenga estabilidad y se conserve adecuadamente. Estas sustancias sin actividad terapéutica tienen un papel muy importante en la elaboración, almacenamiento y liberación de sustancias medicinales se denominan excipientes, algunos de ellos son de declaración obligatoria, mientras que las sustancias medicinales, que son las que tienen actividad terapéutica, se denominan principios activos.⁽⁸⁾

2.3.2. Interacciones medicamentosas

Se denomina interacción medicamentosa a toda aquella modificación que se produce sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción o el efecto de un fármaco, debido a la administración previa o concomitante de otros fármacos, alimentos, bebidas o contaminantes ambientales, pudiendo ser sus efectos favorables o desfavorables para el organismo. Una interacción farmacológica no implica necesariamente que una droga tenga consecuencias clínicas para el paciente. El resultado puede ser la intensificación o la disminución de los efectos de uno o ambos medicamentos, o la aparición de un nuevo efecto que no hubiese generado ninguno de los dos por sí solo.⁽⁹⁾

Las interacciones farmacológicas pueden definirse como modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco, causadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, planta medicinal, alimento, bebida o contaminante ambiental. Esta modificación suele traducirse en una variación de la intensidad (aumento o disminución) del efecto habitual o en la aparición de un efecto distinto (sub-terapéutico, terapéutico o toxicológico) al esperado. El riesgo real de que se

desarrolle una interacción farmacológica con repercusión clínica es difícil de establecer. Por tanto, será necesario poder identificar en lo posible las situaciones clínicas o los factores que puedan facilitar su aparición. Para su descripción se pueden agrupar en las que dependen de las características de los propios medicamentos y en las que dependen del paciente o derivan de una situación clínica determinada. ⁽⁹⁾

2.3.2.1. Clasificación de la interacciones medicamentosas

1. Interacciones según la consecuencia de la interacción:

Según las consecuencias de la interacción se clasifican en beneficiosas o adversas.

a. Interacciones beneficiosas

Cuando se observa un incremento de la efectividad terapéutica, como sucede con la combinación de fármacos en el tratamiento del cáncer, hipertensión, angina o cuando disminuye las toxicidades, como se observa cuando se asocian metoclopramida o fenotiacinas a más antihistamínicos H1, que reducen los efectos extrapiramidales de los antis D2, vasodilatadores más beta bloqueadores, etc. ⁽⁶⁾

b. Interacciones adversas

Cuando la misma disminuye la eficacia terapéutica, como ocurre cuando se administra quinidina y esta disminuye el efecto analgésico de la codeína o morfina o cuando aumenta las toxicidades, como ocurre cuando se administra etanol con depresores del SNC. ⁽⁶⁾

2. Interacción según el sitio de la interacción:

Según el sitio de la interacción se clasifican en externas, internas. ⁽⁶⁾

a. Interacciones externas

Hace referencia a las incompatibilidades fisicoquímicas en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación. ⁽⁶⁾

b. Interacciones internas

Que son las que ocurren en el tracto gastrointestinal, en el hígado o en el sitio de acción de la droga. ⁽³⁾

3. Interacciones según el mecanismo:

Según el mecanismo de producción de la interacción medicamentosa se clasifican en interacciones de carácter farmacéutica, farmacodinamia y farmacocinética.

a. Interacciones de carácter farmacéutico

Se refieren a incompatibilidades fisicoquímicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución. En general se producen fuera del organismo, y son las que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución, o diluir un fármaco en una determinada solución. Se han demostrado numerosas incompatibilidades y por ello los fármacos no deben mezclarse nunca en la misma jeringa o suero a no ser que se haya demostrado claramente la inexistencia de este tipo de interacciones. Con todo esto se pone de manifiesto que no siempre los vehículos empleados en las preparaciones farmacéuticas son inertes y que, por tanto, según la cantidad en la que estén presentes, pueden alterar la farmacocinética y/o farmacodinamia del fármaco en cuestión. ^(4,10)

b. Interacciones de carácter farmacodinámico

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un compuesto sobre el efecto de otro en los receptores u órganos efectores en los que actúa, o en los procesos moleculares subsiguientes. Las interacciones farmacodinámicas ocurren cuando dos sustancias tienen mecanismos de acción similares y, como consecuencia, aparecen fenómenos de adición o de sinergia, con aumento del efecto terapéutico o disminución del efecto

tóxico, o fenómenos de antagonismo, que disminuyen o contrarrestan el efecto terapéutico. La modificación del efecto causado por la sustancia (endógena o exógena) o situación (fisiológica o patológica) que genera la interacción aparece sin que produzca cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco. ⁽³⁾

Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. La interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), o a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí. ⁽⁶⁾

La clasificación de las interacciones farmacodinámicas se muestran en tabla 1.

Tabla 1: Clasificación de las interacciones farmacodinámicas

INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACODINAMICO	
A NIVEL DE RECEPTORES	Antagonismo fisiológico
	Antagonismo farmacológico competitivo
	Antagonismo farmacológico no competitivo
	Agonismo parcial
SINERGISMO FUNCIONALES	

Por nivel de receptores: Se clasifican en:

a. Antagonismo fisiológico

Dos fármacos agonistas que actúan sobre receptores diferentes produciendo efectos opuestos. ⁽⁶⁾

b. Antagonismo farmacológico competitivo

Ocurre cuando dos fármacos con efectos opuestos actúan sobre el mismo receptor 1 (receptor para el fármaco agonista y

antagonista). El antagonismo puede ser reversible: se vence al antagonista aumentando las dosis del agonista: el flumazenil es antagonista de receptores para benzodiazepinas (BZD) y se utiliza para revertir la sedación por BZD; los opiáceos estimulan receptores D2 de la zona quimiorreceptora de disparo emético bulbar y producen vómitos. La metoclopramida y la clorpromacina son antagonistas de receptores D2 y se utilizan en la emesis por medicamentos. El antagonismo puede ser irreversible: en este caso el antagonista se une de forma irreversible.

c. Antagonismo farmacológico no competitivo

El fármaco antagonista bloquea el efecto del agonista más allá del sitio receptor, o sea en la cadena de reacciones que desencadena el agonista para producir un efecto (el antagonista actúa en un sitio diferente del receptor dentro del sistema efector). Los anti cálcicos previenen el influjo de calcio a través de la membrana celular por lo que bloquea la contracción del músculo liso vascular inducido por otras drogas.⁽¹¹⁾

d. Agonismo parcial

El fármaco se une al receptor y produce una respuesta su óptima. El pindolol es un agonista parcial. La actividad simpaticomimético intrínseca (ASI) B1 es menor que la ASI B2, se comporta como un agonista en ausencia del agonista total y como antagonista en presencia del agonista total.⁽¹¹⁾

Por sinergismos funcionales

Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas, se puede producir sinergia de efectos depresores con la utilización de hipnóticos, ansiolíticos y alcohol; neurolépticos y opiáceos. Se puede producir sinergia de efectos estimulantes con la utilización de antidepresivos, anfetaminas e inhibidores de la monoaminoxidasa. Se obtiene sinergismo con la utilización de fármacos antihipertensivos

que actúan a diferentes niveles, fármacos anti anginosos que actúan por mecanismos distintos. Los betabloqueantes, verapamilo, flecainida, disminuyen la conducción aurícula-ventricular, por lo que pueden precipitar las arritmias por digitálicos. La acción hipoglucemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos: tiácidas, esteroides, anticonceptivos orales o puede ser incrementada por otros como los betabloqueantes. La warfarina compite con la vitamina K y previene la síntesis de ésta. Si la síntesis de vitamina K en el intestino es inhibida por antibióticos la acción del anticoagulante disminuye. Los fármacos que producen sangrado como el ácido acetilsalicílico, que inhibe la tromboxano-sintetasa y pueden dañar el estómago, aumentan el riesgo de sangrado por warfarina. Las sulfonamidas previenen la síntesis de ácido fólico, el trimetoprim inhibe la reducción a tetrahidrofolato. Administrados juntos actúan sinérgicamente en el tratamiento del Pneumocystiscarinii. Los antimicrobianos se combinan en diferentes tipos de infecciones para lograr efecto sinérgico.⁽¹¹⁾

Interacciones de carácter farmacocinético

En este tipo de interacciones, el alimento modifica la farmacocinética normal del medicamento, de forma que provoca una modificación en la concentración del fármaco en el organismo y, como consecuencia, en sus lugares de acción, que puede afectar a su actividad terapéutica, aumentándola o disminuyéndola, o simplemente retrasándola según los casos, ya que la biodisponibilidad y el efecto muestran buena correlación en muchos medicamentos.⁽¹³⁾

La clasificación de las interacciones farmacocinéticas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Clasificación de interacciones farmacocinéticas

INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACOCINETICO	
POR CAMBIOS EN LA ABSORCIÓN	Por interacción fisicoquímica
	Por alteraciones de la motilidad intestinal
	Por cambios en la flora intestinal
	Por daño en la mucosa
POR CAMBIOS EN LA DISTRIBUCIÓN	Por alteraciones del flujo sanguíneo
	Por alteración en la captación y unión tisular
	Por desplazamiento de la unión de las proteínas plasmáticas
	Por alteración del transporte activo en el sitio de acción
	Por modificaciones del pH sanguíneo
POR CAMBIOS EN EL METABOLISMO	
POR CAMBIOS EN LA EXCRECION	

Por cambios de la absorción: Se clasifican en:

Cuando dos o más medicamentos son administrados por vía oral pueden interactuar en el tubo digestivo produciendo aumento o disminución de su absorción. Esto puede ser debido a interacciones de tipo fisicoquímico, por alteración de la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento del estómago, por cambios en la flora intestinal, por daño de la mucosa o por presencia de fármacos vasodilatadores.⁽¹²⁾

a. Por alteración de motilidad intestinal y vaciamiento gástrico

Los cambios en la motilidad gastrointestinal pueden afectar tanto la velocidad de absorción como la cantidad de droga absorbida. La absorción puede ser completa aun cuando sea retardada, teniendo en cuenta que la absorción de muchas sustancias ocurre a lo largo del tracto gastrointestinal. Los agentes catárticos aceleran el paso de los medicamentos en la luz intestinal, dificultando la absorción. Por el contrario, los agentes anticolinérgicos (atropina y análogos)

retardan el tránsito gastrointestinal, favoreciendo en algunos casos la absorción. Sin embargo, si a través de esta acción se dificulta el vaciamiento gástrico prolongando la permanencia de la droga en el estómago, la absorción intestinal se dificulta. Además, al disminuirse el peristaltismo, puede reducirse la capacidad de mezcla o disgregación de la forma farmacéutica, dificultando la absorción, reduciendo en definitiva la biodisponibilidad de la droga.
(14)

b. Por cambios en la flora intestinal

La flora intestinal es importante para sintetizar vitamina K y también puede reactivar metabolitos inactivos conjugados excretados por la bilis des conjugándolos, de manera que la administración crónica de antibióticos modifica o elimina la flora intestinal y por lo tanto evita la reactivación de estos metabolitos y que no se prolongue el efecto de la droga. Los antibióticos que afectan la flora gastrointestinal disminuyen la síntesis de vitamina K por lo que se intensifica el efecto de los anticoagulantes ingeridos que compiten con la vitamina K. Aproximadamente el 10% de los pacientes alberga una bacteria entérica, *Eubacterium lentum*, que metaboliza en el intestino la digoxina a dihidrodigoxina. La administración de antibióticos como eritromicina y tetraciclina destruye la flora intestinal y la absorción del medicamento aumenta, pudiendo aumentar la toxicidad. ⁽⁶⁾

c. Por daños en la mucosa

Las drogas con toxicidad específica gastrointestinal podrían dañar la mucosa, bloquear el transporte activo y en teoría resultar en interacción con otras drogas. Así, por ejemplo, la colchicina es un antimitótico, inhibe la metafase y a dosis altas evita que las células inicien la mitosis. Como primero se afectan las células de alta tasa de división como el epitelio intestinal es posible que este efecto

asociado a las altas concentraciones que se alcanzan en el tubo digestivo y secreciones intestinales post administración sean los responsables de su toxicidad. ⁽⁶⁾

Por cambios de la distribución

Se clasifican en: Este tipo de interacciones se puede producir por alteraciones del flujo sanguíneo, por alteración en la captación, extracción y unión tisular, por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, por alteración del transporte activo en el sitio de acción y por modificaciones del pH sanguíneo. ⁽⁶⁾

a. Por alteraciones del flujo sanguíneo

El aclaramiento de fármacos con elevada biotransformación y extracción hepática (como la lidocaína y el labetalol) depende de la cantidad de fármaco que llega a este órgano, lo que a su vez se relaciona de manera directa con el flujo sanguíneo del hígado y el gasto cardiaco. Por lo tanto, los medicamentos que afectan el gasto cardiaco pueden disminuir el flujo de la sangre en el hígado y el aclaramiento de los fármacos con las características antes descritas. Tal es el caso de los medicamentos beta-bloqueadores y anti arrítmicos. ⁽¹²⁾

b. Por alteración en la captación, extracción y unión tisular

La localización de la droga en los tejidos es usualmente no específica. Muchas drogas se localizan en los tejidos en sitios que nada tienen que ver con la acción terapéutica deseada, como sucede con la digoxina en el músculo esquelético; en este caso el tejido sirve como sitio de almacenamiento del cual pueden ser desplazados por otra droga. El lugar estratégico del hígado entre el intestino y la circulación sistémica permite importantes interacciones.

Si recordamos que biodisponibilidad es igual a $1-E$ (coeficiente de extracción), las drogas que interfieren con la captación hepática, biotransformación, unión intracelular o excreción biliar de otras drogas que tienen un importante efecto de primer paso (aspirina, clorpromacina, dextropropoxifeno, imipramina, dinitrato de isosorbide) pueden aumentar la biodisponibilidad sistémica. El etanol administrado una hora antes de la amitriptilina aumenta la concentración de amitriptilina el doble durante la fase absorbiva. La cimetidina inhibe la captación de propranolol por el hígado; por lo tanto, aumenta las concentraciones plasmáticas de propranolol y en consecuencia puede aumentar su efecto y toxicidad. ⁽⁶⁾

c. Por desplazamiento de la unión de las proteínas plasmáticas

El impacto del desplazamiento de los fármacos de su unión a la albúmina depende del Volumen de distribución (Vd.) y del Índice Terapéutico (IT). Si el Vd. es grande el fármaco desplazado de la albúmina se mueve hacia la periferia, donde no es alcanzada por los órganos de eliminación y el tiempo de vida media se prolonga. Si el Vd. es pequeño el fármaco no se mueve tanto hacia la periferia y la fracción libre en plasma aumenta. Si el IT es pequeño, el aumento de las concentraciones libres en plasma podría tener significación clínica. Las interacciones por desplazamiento de las proteínas plasmáticas adquieren importancia cuando la administración del fármaco desplazado se inicia con altas dosis durante la terapia crónica de la droga desplazada, cuando el volumen de distribución del fármaco desplazado es pequeño y cuando la respuesta del fármaco o el efecto ocurre más rápido que su redistribución o aumento de su eliminación. ⁽⁶⁾

d. Por alteración del transporte activo en el sitio de acción:

Un número de complejas interacciones involucran alteración en la regulación de neurotransmisores. Los antidepresivos tricíclicos

bloquean la captación de norepinefrina y por lo tanto aumentan las concentraciones pos sinápticas del neurotransmisor. ⁽¹²⁾

e. Por modificación del pH sanguíneo:

Las modificaciones del pH de la sangre cambian el grado de ionización de algunos fármacos y por tanto la facilidad de su paso a través de la barrera hematoencefálica (penetran los no ionizados y liposolubles). Ejemplos: penicilinas, cefalosporinas 3ra. generación, imipenem, ciprofloxacino, metronidazol, sulfaprim, rifampicina. ⁽¹²⁾

Por cambios en el metabolismo

Dependen en gran medida de la intervención de las enzimas del citocromo P450 ^{(6) (8)}. El citocromo P450 está formado por un grupo de isoenzimas que poseen especificidades superponibles hacia muy diversos sustratos, se localiza en las membranas del retículo endoplásmico liso y se considera el sistema de metabolismo de fármacos más utilizado, tanto por la variedad de reacciones oxidativas como por el número de fármacos que la utilizan ⁽⁸⁾. Las isoformas del citocromo P450 son: CYP 1 A2 (12%), CYP 2 A6 (4%), CYP 2 C9 (20%), CYP 2 C19, CYP 2 D6 (4%), CYP 2 E1 (6%), CYP 3 A4 (28%), CYP 3 A5, CYP 4 A11, CYP 4 A7. En orden decreciente las familias que más metabolizan son: 3 A, 2 D6 y 2 C; las familias 1 A2 y 2 E1 lo hacen en forma aproximadamente igual. Si conocemos qué isoformaenzimática metaboliza a determinado fármaco o fármacos y a su vez los que pueden comportarse como inductores o inhibidores de las enzimas ^{(3) (8)}, pueden conocerse las posibles interacciones medicamentosas que se pueden producir por inducción o inhibición del metabolismo de los fármacos ^{(6) (8)}. La inducción del metabolismo aumenta el grado de biotransformación hepática, aumenta el índice de producción de metabolitos, disminuye el tiempo de vida media, aumenta el aclaramiento hepático, disminuye la concentración sérica total y de droga libre y disminuye los efectos farmacológicos si los

metabolitos son inactivos. Los mayores inductores son: fenobarbital, rifampicina, constituyentes del humo del tabaco y el alcohol de forma crónica. Durante la inhibición del metabolismo se producen efectos opuestos a éstos; los inhibidores de importancia clínica son la exposición aguda al alcohol, el cloranfenicol, la cimetidina, el disulfiram y el propoxifeno.⁽⁶⁾

a. Inducción enzimática

Es un proceso dependiente de la dosis. Después de la supresión del agente inductor, el efecto puede persistir varias semanas. Los inductores más potentes son fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, clordiazepóxido, griseofulvina. Si los metabolitos del fármaco que se induce son más activos terapéuticamente que su precursor, los efectos farmacológicos pueden incrementarse. En algunas ocasiones, la inducción enzimática se utiliza terapéuticamente: en la administración de fenobarbital en ciertos casos de hiperbilirrubinemia neonatal y de ictericia familiar no conjugada. Aquí, el fenobarbital actúa como inductor enzimático para que la bilirrubina se metabolice más de prisa. También el uso de fenobarbital+dicumarol, el fenobarbital incrementa el metabolismo del dicumarol que es necesario aumentar la dosis de este último para un óptimo efecto anticoagulante.⁽¹⁴⁾

b. Inhibición enzimática

Si la forma activa de una droga es aclarada principalmente por biotransformación hepática, la inhibición de su metabolismo por otra droga (inhibición enzimática) lleva a una disminución de su aclaramiento (*clearance*), prolongación de su vida media ($t_{1/2}$) y acumulación de la droga durante el mantenimiento de la administración conjunta. La excesiva acumulación puede producir efectos adversos. Por ejemplo, la eritromicina puede inhibir el metabolismo de numerosas drogas, como ciclosporina, warfarina,

carbamazepina, y teofilina. El mecanismo de esta inhibición se debería a que la eritromicina se biotransforma en un metabolito nitroso que es capaz de unirse e inhibir el citocromo P45021. Los agentes inhibidores más importantes son eritromicina, omeprazol, valproato sódico, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, propranolol, cloranfenicol, metronidazol, fenilbutazona y disulfiram.⁽¹⁴⁾

Por cambios en la eliminación

Se clasifican en:

Teóricamente las interacciones medicamentosas pueden alterar el grado de eliminación de los fármacos por cualquier ruta de excreción; ya sea riñón, heces, bilis, sudor, lagrimas o pulmón; sin embargo, las únicas interacciones medicamentosas que han sido estudiadas cuidadosamente son aquellas que involucran los mecanismos de excreción renal y menor con la biliar, la reabsorción. Si el fármaco es una base débil, la acidificación de la orina con cloruro de amonio permite protonizarla y que aumente su aclaramiento.⁽¹²⁾

a. Excreción renal

Los fármacos presentes en el plasma sanguíneo pueden ser eliminados a través del riñón sólo en la fracción libre que va disuelta en plasma. Es decir, que los fármacos de alta unión a proteínas presentarán poco porcentaje de excreción renal, al menos en tanto no sean metabolizados, pudiendo entonces eliminarse en forma de metabolitos. El aclaramiento de creatinina, fórmula que se aplica para conocer el grado de funcionamiento renal, sólo orientará en aquellos casos en los que el fármaco se elimina de forma inalterada por la orina. La excreción a nivel renal de los fármacos tiene las mismas propiedades que las de cualquier otro soluto orgánico a nivel de la nefrona: filtración pasiva, reabsorción y secreción activa. Para ésta última se han encontrado

mecanismos de secreción de fármacos sujetos a gasto energético y a las condiciones de saturabilidad del transportador y competencia entre sustratos. Por tanto, estos son lugares clave en donde la interacción puede producirse. La filtración dependerá entre otros factores del pH de la orina, habiendo sido constatado que los fármacos que funcionan como bases débiles se eliminan en mayor medida conforme se acidifica el pH urinario, y a la inversa cuando se trata de ácidos débiles. Este mecanismo, de gran utilidad en el tratamiento de intoxicaciones (bien acidificando o bien alcalinizando la orina), es también aprovechado por algunos fármacos y productos herbales para ejercer su interacción.⁽⁵⁾

b. Excreción biliar

A diferencia de la excreción renal, la biliar se produce siempre con gasto energético, ya que se realiza por transporte activo en el epitelio biliar en contra de un gradiente de concentración. Este sistema de transporte también es saturable si las concentraciones plasmáticas de fármaco son elevadas. La excreción biliar se da sobre todo en fármacos de peso molecular superior a 300 y que presentan tanto grupos polares como lipofílicos. La glucoronidación del fármaco a nivel hepático también facilita la excreción biliar. Al depender de un receptor éste puede ser bloqueado por sustancias con propiedades fisicoquímicas similares, lo cual es de interés a la hora de valorar las interacciones. En ocasiones el fármaco excretado por la bilis puede ser reabsorbido a nivel intestinal (entrada en el circuito entero-hepático), punto este donde también se puede dar la interacción.⁽⁵⁾

Otras interacciones medicamentosas

a. Interacción con alimentos

Cuando un medicamento no ejerce el efecto esperado debido a la presencia de un alimento o de otro medicamento que modifica su

eficacia. Los medicamentos y alimentos pueden influir entre si tanto de manera positiva, por ejemplo, favoreciendo su absorción, como de forma negativa, impidiendo su absorción. Las interacciones son muy variadas y pueden oscilar desde aumentar la toxicidad de un medicamento por ingerirlo con determinados alimentos, hasta anular su efectividad por tomarlo con otros. Por esas razones, es de gran importancia que el paciente sepa la medicación que toma, para qué es y cómo debe tomarla en relación con las comidas. Cuando toma varios medicamentos, debe conocer cuales puede tomar junto y cuales debe tomar solos. ⁽¹⁵⁾

Es imprescindible que el paciente siga, en el caso de que las haya, las indicaciones específicas del profesional. Así “en ayunas” significa que el medicamento debe tomarse al menos una hora antes de comer o dos horas después de haber terminado, y cuando le indican “con las comidas”, quiere decir durante o inmediatamente después de comer. La opción de tomar medicamento con las comidas suele utilizarse para disminuir molestias gástricas que pueda causar, y en algunas ocasiones para favorecer su absorción. En todos los casos debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas con cualquier medicación. ⁽¹⁵⁾

Hay que tener en cuenta que las interacciones entre alimento y medicamentos van en los dos sentidos, es decir, que hay fármacos que pueden impedir la absorción de alguno de ellos nutrientes de los alimentos, por ejemplo; el uso continuo de laxantes puede impedir la absorción de las vitaminas liposolubles. El consumo habitual de café o de té grandes cantidades puede potenciar en exceso el efecto de la medicación anticoagulante. Las interacciones son muy variadas y pueden oscilar desde aumentar la toxicidad de un medicamento por ingerirlo con determinados alimentos, hasta anular su efectividad. ⁽¹⁵⁾

2.3.3. Factores que afectan la respuesta a los fármacos

2.3.3.1. Mecanismos Farmacocinéticas

Los fármacos pueden interactuar en cualquier punto o momento de su absorción, distribución, biotransformación o excreción y, como resultado puede haber un incremento o decremento de su concentración en el sitio de acción.⁽¹⁾

a. Interacciones de absorción

Las interacciones de absorción pueden tener dos tipos de consecuencias:

- Modificación de la cantidad del fármaco que se absorbe: Puede ser aumentándola sobre lo que sucede en circunstancias normales, lo que equivaldría a un incremento de la dosis o reduciéndola lo que sería igual que el haber realizado una disminución de la dosis administrada.
- Modificación de la velocidad de absorción. Si la velocidad de absorción disminuye la consecuencia más inmediata es que se retrasa la aparición del efecto o que el fármaco funcione como si se hubiera administrado en una formulación de liberación retardada y se prolongue la duración del efecto. También puede ocurrir que el fármaco no llegue a alcanzar en plasma la concentración suficiente como para producir su efecto ya que los procesos de metabolización o eliminación pueden ser lo suficientemente rápidos como para ir eliminando prácticamente todo el fármaco que se está absorbiendo y así, aunque puedan aumentar algo las concentraciones plasmáticas nunca llegan a ser lo suficientemente elevadas como para alcanzar el nivel de eficacia.⁽¹¹⁾

b. Interacciones de distribución

La consecuencia inmediata es el incremento de la fracción libre del primero con el consiguiente aumento de su efecto

farmacológico. Como es lógico cuanto mayor sea la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas mayor trascendencia tiene la interacción porque proporcionalmente se incrementa más la fracción libre. De hecho, este tipo de interacciones tiene importancia solamente para los fármacos que tienen más de un 90 por ciento de fijación proteica y además tienen un volumen de distribución pequeño. La mayoría de los fármacos circulan en la sangre unidos en cierta proporción a las proteínas sanguíneas. Algunos medicamentos parecen tener puntos de combinación limitados y pueden ser desplazados por otra droga con mayor afinidad como por ejemplo la warfarina normalmente ligada en un 99% cuando otro fármaco con afinidad por los mismos sitios, como el Clofibrato y los aines ⁽¹⁶⁾.

c. Interacciones de metabolización

Las interacciones de metabolización tienen lugar fundamentalmente en los sistemas enzimáticos localizados en el hígado que como ya se ha señalado es el órgano más importante en la transformación química de los fármacos, aunque esta pueda tener lugar también en otros órganos. Una de las interacciones de metabolización se produce cuando dos o más fármacos utilizan la misma vía de metabolización. Cuando esta vía es saturable puede producirse un aumento de la concentración plasmática de uno de los dos fármacos por que no puede ser metabolizado en el tiempo que es habitual. El aumento de las concentraciones plasmáticas puede acompañarse de un incremento del efecto o de manifestaciones tóxicas si su concentración supera el límite terapéutico. ⁽¹⁶⁾

d. Interacciones de eliminación

La eliminación glomerular se facilitará aumentando la fracción libre del medicamento, por esa razón cualquier fármaco que desplace a

otro de su unión con las proteínas, al mismo tiempo que aumenta su eficacia, facilitará su eliminación glomerular. La reabsorción tubular dependerá del pH de la orina; otra forma depende de la interacción en los sitios de transporte activo, por ejemplo, el probenecid inhibe la excreción de penicilina y con ello causa un efecto deseable que es el de incrementar las concentraciones plasmáticas del antibiótico y prolongar su periodo de eliminación. ⁽⁷⁾

2.3.3.2. Mecanismos Farmacodinámicos

Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector, originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. La interacción puede ocurrir a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), o a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí. ⁽⁷⁾

2.3.4. Factores que afectan las respuestas a fármacos.

2.3.4.1. Relacionados con el paciente

a. Estados patológicos

Son diversos los factores que afectan a la forma en que un fármaco se absorbe, distribuye, metaboliza y se excreta, así como su efecto final en el paciente. Entre otras causas, es distinta la respuesta a los fármacos debido a diferencias genéticas o bien por estar tomando dos o más fármacos que tienen una interacción entre sí, o por padecer enfermedades que influyan sobre los efectos del fármaco. ⁽¹²⁾

b. Función renal

Una disminución en el índice de filtración glomerular y/o deterioro en la función tubular renal puede provocar un aumento

de los niveles séricos de la droga con la consiguiente mayor probabilidad de interacciones. Más aún, los pacientes con uremia pueden presentar alteración en la unión de la droga con las proteínas plasmáticas (por ejemplo, fenitoina) y la albuminuria en los pacientes nefróticos puede disminuir la albúmina sérica en grado suficiente como para predisponer al paciente a ciertas interacciones.

c. Función hepática

Una acentuada disminución en la función hepática podría, en teoría, provocar una alteración en el metabolismo de la droga con el consiguiente aumento de la misma y una mayor posibilidad que se presenten interacciones; asimismo, algunas enfermedades hepáticas (por ejemplo, cirrosis) puede producir una hipoalbuminemia de tal magnitud que podría modificar la acción de la droga.

d. Niveles séricos de proteína

Es probable que la hipoalbuminemia aumente la severidad de las interacciones de las drogas por desplazamiento de las mismas de los sitios de unión con las proteínas. ⁽⁷⁾

e. PH Urinario

Los fármacos que alcalinizan la orina, como los antiácidos, producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos, con la consiguiente reducción de los niveles plasmáticos. Por el contrario, la administración de ácido ascórbico, que acidifica la orina, produce un aumento de la reabsorción de los salicilatos, por lo que pueden alcanzarse niveles tóxicos. Por ejemplo, un paciente con sobredosis de fenobarbital se trata con bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina y lograr que se mantenga el

fármaco ionizado y, de esta forma, se disminuya la reabsorción.
(13)

f. Factores dietéticos

Los alimentos pueden afectar la absorción gastrointestinal de ciertas drogas, afectando por lo tanto los niveles sanguíneos y su potencial de interacción. Además, la insuficiencia y o excesos en la dieta pueden predisponer al paciente a que se produzca ciertas interacciones. (7)

g. Factores ambientales

La acción de la droga y, por lo tanto, sus interacciones, pueden estar afectadas por una variedad de factores ambientales como los insecticidas, la contaminación ambiental y el cigarrillo. (7)

h. Factores farmacogenéticos

Ocurre cuando una droga provoca una respuesta anormal o inusual, independientemente de la intensidad y las dosis. Por ejemplo: aproximadamente el 10 % de los hombres de raza negra desarrollan una anemia hemolítica grave cuando son tratados con el antipalúdico primaquina, con sulfas o con analgésicos antipiréticos, debido a un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos⁽¹³⁾.

i. Edad

Los pacientes de edad avanzada, al parecer, tienen mayor tendencia a manifestar las interacciones, es probable que esto se deba a una variedad de factores tales como disminución de la función renal, deficiencia de la dieta, enfermedades múltiples, etc. (7)

III. MATERIALES Y METODOS

3.1. Tipo de investigación y diseño

El trabajo de investigación es descriptivo, observacional y transversal y prospectivo.

3.2. Muestra

La población utilizada estuvo conformada de pacientes hospitalizados de los trabajos realizados por las universidades peruanas (Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Universidad Nacional de la Amazonia Peruana (UNAP), Universidad Nacional de Trujillo (UNT) y Universidad Wiener (UW) según la recetas prescritas y identificando las interacciones medicamentosas.

3.3. Procesamiento de recolección de datos

Para el presente estudio se realizó la recolección de datos de los trabajos de las universidades mencionadas en la muestra y identificar las interacciones medicamentosas. Se utilizó un formulario compuesto por dos partes: La primera parte contiene, género por universidades estudiadas, y la segunda contiene datos de medicamentos potenciales de interacciones medicamentosas estudiadas.

3.4. Procesamiento de datos

Después para el análisis de las interacciones medicamentosas, fueron utilizadas las monografías de los fármacos de la base de datos DrugReax®System del Micromedex®, Drugs.com, Medscape, Stockley. Las interacciones medicamentosas potenciales identificadas en el estudio fueron clasificadas de acuerdo a la gravedad o importancia clínica (menor, moderada y mayor), la velocidad de aparición (rápida, lenta y no específica), la documentación o evidencia (buena, pobre y excelente), perfil farmacocinético y farmacodinámico.

Con lleva los datos a un programa informático Microsoft Excel 2010 y el SPSS versión 20, con los cuales se obtuvieron los cuadros estadísticos para su respectivo análisis.

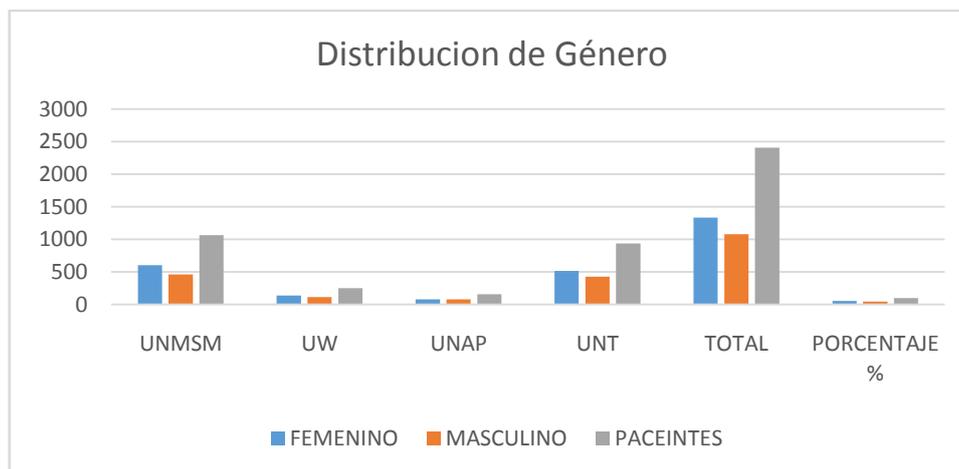
IV. RESULTADOS

Tabla 3: Distribución de hojas terapéuticas de pacientes hospitalizados según género de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.

UNIVERSIDADES	GENERO			%	TOTAL	
	FEMENINO	%	MASCULINO		PACIENTES	%
UNMSM	602	45,23	461	42,84	1108	45,03
UW	136	10,22	114	10,59	260	9,70
UNAP	80	6,01	76	7,06	162	5,71
UNT	513	38,54	425	39,51	977	39,56
TOTAL	1331	55,29	1076	44,71	2407	100,00

Se muestra las entidades universitarias en la cual está el género con un total 2407 pacientes en la cual predomina el género femenino es de 1331 y el masculino 1076.

Figura 1: Distribución de hojas terapéuticas de pacientes hospitalizados según género de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.



Se muestra las entidades universitarias en la cual está el género con un total 2407pacientes en la cual predomina el género femenino es de 55,29% y el masculino 44,71%.

Tabla 4: Distribución de hojas terapéuticas de pacientes hospitalizados según grupo etareo de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.

EDADES	UNMSM	WIENER	UNAP	UNT	TOTAL	PORCENTAJE
0 a 28 días	0	19	0	0	19	0,79
29 d a 2 a	0	4	0	0	4	0,17
3 a 5	0	15	0	0	15	0,62
6 a 13	0	12	5	66	83	3,45
14 a 19	23	15	15	99	152	6,31
20 a 29	38	31	9	123	201	8,35
30 a 39	164	34	34	94	326	13,5
40 a 49	148	30	9	101	288	12,00
50 a 59	226	28	28	92	374	15,50
60 a 69	148	24	6	87	265	11,00
70 a 79	149	38	33	90	310	12,90
80 a 89	88	0	17	98	203	8,43
90 a +	79	0	0	88	167	6,94
TOTAL	1063	250	156	938	2407	100,00

Se muestra las entidades universitarias en la cual el grupo etareo predomina y resaltantes las edades entre 50 a 59 con 15,50% y de 70 a 79 de 12,90%.

Figura 2: Distribución de hoja terapéutica de pacientes hospitalizados según grupo etareo de trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.

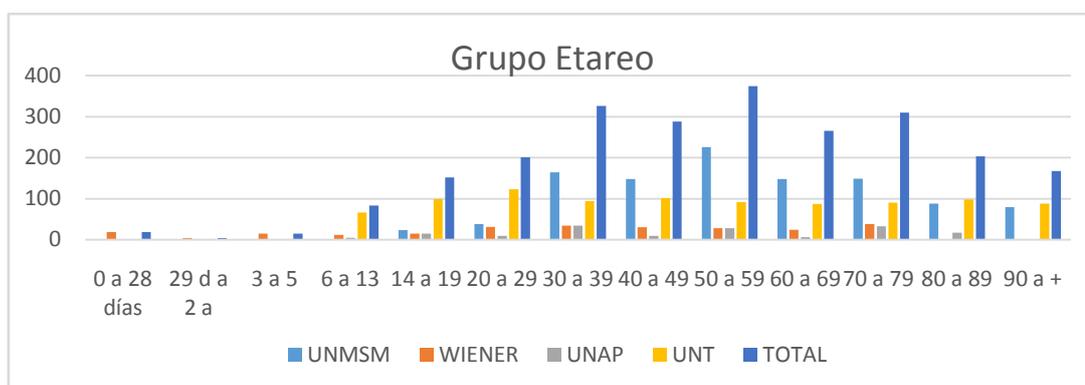
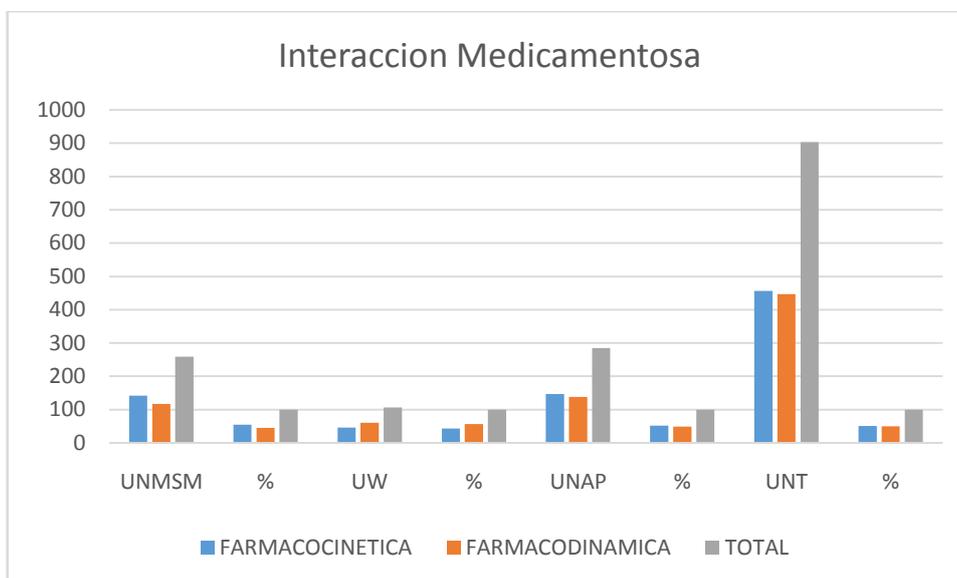


Tabla 5: Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según farmacocinética y farmacodinamia en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.

INTERACCION MEDICAMENTOSA	UNMSM	%	UW	%	UNAP	%	UNT	%
FARMACOCINETICA	142	54,83	46	43,39	147	51,58	456	50,49
FARMACODINAMICA	117	45,17	60	56,61	138	48,42	447	49,51
TOTAL	259	100,00	106	100,00	285	100,00	903	100,00

Se muestra de las interacciones medicamentosas la farmacocinética en la UNMSM tiene 54,83%, mientras la farmacodinamia en la UW tiene 56,61% a diferencia del resto de las entidades universitarias.

Figura 3: Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según farmacocinética y farmacodinamia en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.



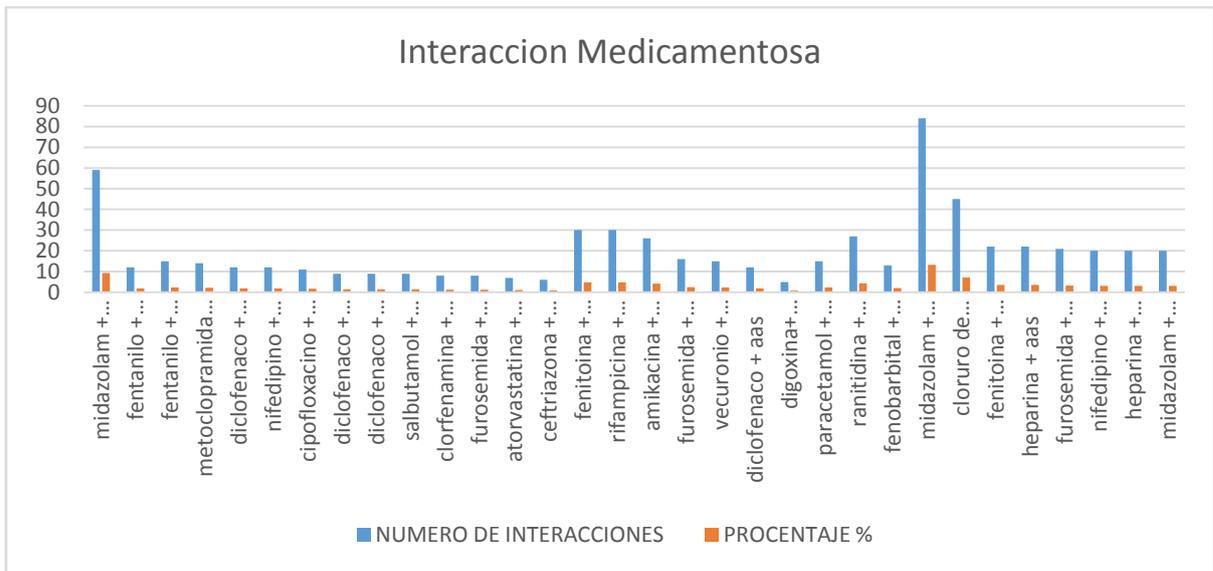
Se muestra de las interacciones medicamentosas la farmacocinética en la UNMSM tiene 54,83%, mientras la farmacodinamia en la UW tiene 56,61% a diferencia del resto de las entidades universitarias.

Tabla 6: Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.

FARMACO	NUMERO DE INTERACCIONES	PROCENTAJE %
MIDAZOLAM + RANITIDINA	59	9,31
FENTANILO + RANITIDINA	12	1,89
FENTANILO + MIDAZOLAM	15	2,37
METOCLOPRAMIDA + MIDAZOLAM	14	2,21
DICLOFENACO + PARACETAMOL	12	1,89
NIFEDIPINO + TEOFILINA	12	1,89
CIPOFLOXACINO + CLINDAMICINA	11	1,74
DICLOFENACO + NAPROXENO	9	1,42
DICLOFENACO + METAMIZOL	9	1,42
SALBUTAMOL + PREDNISONA	9	1,42
CLORFENAMINA + FENITOINA	8	1,26
FUROSEMIDA + ACIDO ACETIL SALICILICO	8	1,26
ATORVASTATINA + FLUCONAZOL	7	1,10
CEFTRIAZONA + DICLOFENACO	6	0,95
FENITOINA + MIDAZOLAM	30	4,73
RIFAMPICINA + PIRAZINAMIDA	30	4,73
AMIKACINA + IBUPROFENO	26	4,10
FUROSEMIDA + DIGOXINA	16	2,52
VECURONIO + FUROSEMIDA	15	2,37
DICLOFENACO + AAS	12	1,89
DIGOXINA+ METOCLOPRAMIDA	5	0,79
PARACETAMOL + ISONIACIDA	15	2,37
RANITIDINA + CEFUROXIMA	27	4,26
FENOBARBITAL + ISONIACIDA	13	2,05
MIDAZOLAM + OMEPRAZOL	84	13,20
CLORURO DE POTASIO + RANITIDINA	45	7,10
FENITOINA + OMEPRAZOL	22	3,47
HEPARINA + AAS	22	3,47
FUROSEMIDA + CAPTOPRIL	21	3,31
NIFEDIPINO + OMEPRAZOL	20	3,15
HEPARINA + CEFTRIAZONA	20	3,15
MIDAZOLAM + FENITOINA	20	3,15
TOTAL	634	100,00

Las interacciones medicamentosas genera efectos indeseables Midazolam+ Omeprazol 13,20%, Midazolam+Ranitidina 9,31% en el paciente de las entidades universitarias.

Figura 4: Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.



Las interacciones medicamentosas genera efectos indeseables Midazolam+ Omeprazol 13,20%, Midazolam+Ranitidina 9,31% en el paciente de las entidades universitarias.

Tabla 7: Distribución de número de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados según el mecanismo de acción en trabajos de investigación realizadas en universidades peruanas.

FÁRMACO INTERACTUANTE	EFEECTO DE INTERACCIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN
Cloroquina + Celecoxib	Celecoxib aumenta las concentraciones plasmáticas y efectos de la cloroquina.	Disminución del aclaramiento debido a la inhibición de la actividad del CYP450 2D6 por celecoxib.
Codeína + Clorfenamina	Aumento de los efectos secundarios como somnolencia, dificultad de concentración.	Aumento de forma aditiva y/o sinérgica sobre el sistema nervioso central.
Ácido Acetilsalicílico + Ibuprofeno	Disminución del efecto antiplaquetario de la AAS.	Competencia por la COX-1 sitio de unión.
Ibuprofeno + Propranolol	Disminución de los efectos antihipertensivos del propranolol.	Inhibición inducida por AINES en la síntesis de prostaglandinas renales.
Metformina + Acetazolamida	Riesgo aditivo de acidosis láctica.	Desconocido
Tetraciclina + Subsalicilato de Bismuto	Reducción de la efectividad de Tetraciclina.	Disminución de la absorción de tetraciclina.
Levofloxacino + Tramadol	Aumenta el riesgo de convulsiones.	Efectos aditivos al reducir el umbral convulsivo.
Claritromicina + Levofloxacino	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QT que puede resultar en	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT.

	riesgo de arritmias ventriculares.	
CLOPIDOGREL + Fluoxetina	Efectos contradictorios de una reducción de la eficacia clínica de clopidogrel y también un mayor riesgo de sangrado.	La fluoxetina inhibe el metabolismo de clopidogrel a partir de la inhibición del citocromo P450 isoenzima CYP2C19, el cual es responsable de la conversión de clopidogrel en su metabolismo activo.
Quetiapina + Paroxetina	Aumento del riesgo de prolongación QT.	Efectos aditivos sobre el intervalo QT.
Clopidogrel+aas	Aumento del riesgo de hemorragia.	Efectos aditivos.
Petidina + Midazolam	Depresión respiratorio aditivo.	Depresión del S.N.C.
Dopamina / Fenitoína	Administración de Fenitoína durante una infusión de Dopamina puede resultar en profunda hipotensión y posible paso cardíaco.	Desconocido. Posible depreción de catecolaminas por Dopamina en combinación con efecto depresor de Fenitoína.
Corticoides (Dexametasona, prednisona, hidrocortisona, metilprednisolona) /Fenitoína	.Efecto del corticoide puede disminuir por iniciación de un tratamiento con fenitoína y persistir por 3 semanas después de discontinuarla. Dexametasona puede	Incremento del metabolismo de corticoides vía 6-Beta-hidroxilación debido a la inducción de fenitoína. Dexametasona puede aumentar el clearance hepático de fenitoína.

	disminuir efectos de Fenitoína.	
Furosemida / Fenitoína	Fenitoína puede reducir los efectos diuréticos de furosemida.	Reduce la absorción oral de furosemida. Puede existir un mecanismo adicional.
Carbamazepina/Haloperidol	Los efectos terapéuticos del Haloperidol pueden reducirse mientras los de la carbamazepina pueden incrementarse.	Carbamazepina induce el metabolismo hepático del haloperidol, mientras este inhibe el metabolismo del segundo.
Fenitoína/Diazepam, Clonazepam, Alprazolam, Midazolam	La concentración sérica de fenitoína podría incrementarse hasta producir toxicidad, o disminuir hasta perder efectividad.	Posiblemente por inducción del metabolismo, pero los datos son aún contradictorios.
Fenitoína /Ranitidina	Las concentraciones séricas de fenitoína podría incrementarse, produciendo un aumento de los efectos farmacológicos o llegar a tóxicos.	Posible inhibición del metabolismo hepático de fenitoína.
Carbamazepina/Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Midazolam	Los efectos farmacológicos de alprazolam pueden reducirse.	Posiblemente inducción enzimática del metabolismo de las benzodiazepinas.

Ranitidina/Diazepam, Clonazepam, Alprazolam, Midazolam	Los efectos de las benzodiacepinas pueden incrementarse, pero no es clínicamente importante.	La biodisponibilidad de las benzodiacepinas puede incrementarse.
Antagonistas de la dopamina	Frecuencia de reacciones distónicas.	Aumento de la concentración cerebral de receptores D2 en niños.
Fentanil, midazolam	Alteraciones del movimiento y cognitivas.	Síndrome de abstinencia (¿?)
Isoniazida, halotano	Frecuencia de hepatotoxicidad grave.	
Furosemida Cedilanid	Arritmias inducidas por los digitálicos.	Aumenta la excreción urinaria de potasio y magnesio, afectando la acción de la musculatura cardíaca.
Amiodarona Fentanilo	Bradycardia profunda, arresto del nodo sinusal e hipotensión.	Desconocido.
Dopamina – Fenitoína	Hipotensión profunda o arresto cardíaco.	Desconocido. Posiblemente ocurra una depleción de catecolaminas causadas por Dopamina en combinación con el efecto depresor del musculo cardíaco de Fenitoína.
Cloruro de potasio – Espironolactona	Hiperkalemia.	Reducción de la eliminación renal del ión potasio.

Espironolactona – Captopril	Hiperkalemia, especialmente en pacientes con elevado riesgo (ej. Con problemas renales)	Desconocido
Furosemida- Digoxina	Bradicardia inducida por Digoxina	Aumenta la excreción urinaria de potasio y magnesio, afectando la acción de la musculatura cardíaca.
Furosemida – Amikacina	Toxicidad auditiva, perdida de la audición en varios niveles e irreversible.	Desconocido. Posiblemente ocurra una toxicidad auditiva sinérgica.
Warfarina – Ácido acetilsalicílico	Aumenta posibilidad de sangrado.	Desconocido
Digoxina – Amiodarona	Aumenta toxicidad de Digoxina	Desconocido
Meropenem – Acido Valproico	Perdida del efecto Anticonvulsivante	Desconocido
Warfarina – Amiodarona	Aumenta efecto Hipoprotrombinémico	Inhibición del metabolismo de la warfarina.
Hidrocortisona – Rifampicina	Disminuye el efecto del corticoide. Puede ocurrir a los pocos días de administrarse Rifampicina y revertirse 2 a 3 semanas después de la discontinuación.	Aumenta el metabolismo hepático del corticoide.
Hidrocortisona – Piridostigmina	Los corticoides de antagonizan los efectos de los	Desconocido

	inhibidores de la acetilcolinesterasa en miastenia gravis. Puede ocurrir un profunda depresión muscular refractaria a medicamentos anticolinesterasas.	
Isoniazida – Rifampicina	Hepatotoxicidad	Rifampicina altera el metabolismo de Isoniazida.
Prednisona – Piridostigmina	Los corticoides antagonizan los efectos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en miastenia gravis. Puede ocurrir un profunda depresión muscular refractaria a medicamentos anticolinesterasas.	Desconocido
Espironolactona – Captopril	Hiperkalemia, especialmente en pacientes con elevado.	Desconocido

V. DISCUSION

En el presente estudio se realizó con la finalidad para demostrar el grupo etario con mayor frecuencia en las interacciones medicamentosas, también con mayor frecuencia del género masculino o femenino, también se buscó interacciones de tipo farmacocinética o farmacodinámica y medicamentos involucrados que se encuentran en las interacciones medicamentosas.

Las Interacciones medicamentosas presentes en las hojas terapéuticas pacientes hospitalizados, obteniendo resultados una recopilación de información de los trabajos revisados en donde se adjuntaron las posibles Interacciones medicamentosas de cada una de las universidades estudiadas.

En el presente estudio se encontró de las 2407 hojas terapéuticas del paciente que ingresaron en el estudio, 1331 de sexo femenino y 1076 de sexo masculino (Tabla 3 y Figura 1). Ya que la mayor cantidad de pacientes que presentan interacciones medicamentosas potenciales son entre los 50 a 59 años las farmacocinéticas de 15,50% de la UNMSM y de 70 a 79 años las farmacodinámicas 56,41% de UW (Tabla N° 5). La cual se manifiestan en otras investigaciones que el promedio de interacciones medicamentosas potenciales tipo de interacción presento en farmacodinamica con un 2.3% y mientras que la farmacocinética obtiene un 1.6% ().

De los medicamentos involucrados en la interacción con de interacción se presenta la Midazolam + Omeprazol con 84 interacciones de 13,20% (Tabla N° 6), en porcentaje se presenta como Midazolam + Ranitidina con 59 interacciones de 9.31% (Tabla 6). Estos resultados difieren con lo encontrado en nuestro estudio posiblemente debido a factores, así como el estado general de los pacientes incluidos en dicho estudio.()

En lo que corresponde a mecanismo de acción se encuentran en las Tabla 7 ahí se describe el fármaco interactuante, efecto de interacción y mecanismo de acción. Según los otros estudios quivale la equivalencia según su mecanismo de acción.

VI. CONCLUSIONES

Luego de establecidos los resultados y de realizar el análisis correspondiente se concluye que:

1. De los pacientes estudiados se encontró 2407 pacientes de los cuales con mayor número es el femenino con 1331 pacientes y el masculino 1076.
2. Se determinó que en rango de edad de 50 a 59 años se reconoce a las interacciones medicamentosas potenciales con 15,50 % y el segundo de 70 a 79 años con 12,90%.
3. Al analizar los resultados el tipo de interacción medicamentosas, se encontró que las interacciones farmacodinámicas predominaron con un 56,61 % sobre las farmacocinéticas con 54,83%.
4. Los fármacos involucrados con mayor frecuencia en las interacciones medicamentosas fueron: Midazolam+ Omeprazol con un 84 intervenciones medicamentosas a 13.20% y Midazolam + Ranitidina con un 59 intervenciones medicamentosas a 9,31%.
5. En cuanto a las interacciones medicamentosas posible e improbable se identifican varias interacciones con efecto de interacción y mecanismo de acción.

VII. RECOMENDACIONES

El químico farmacéutico debe conocer e interpretar para las posibles interacciones medicamentosas que pudieran aparecer en las prescripciones médicas. Para ello, debe contar con los conocimientos básicos del tema, sobre la mayor frecuencia se dispensan en su lugar de trabajo, para el bienestar del paciente.

El químico farmacéutico debe realizar una correcta lectura de las prescripciones médicas, para proceder a la dispensación de medicamentos a los pacientes.

Evitar la polifarmacia que será demostrada por el consumo de medicamentos, es un factor que propicia la aparición de interacciones medicamentosas potenciales.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marti R., Azanza J., Laiz A. Honorato J. Interacciones medicamentosas de los antiinfecciosos. Revista de Medicina de la Universidad de Navarra.
2. Morales F. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos Drugdruginteractions. Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia. Valencia. España. Disponible: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-interacciones-medicamentosas-nuevos-aspectos-13091269>
3. Fernandez M. Estudio observacional prospectivo sobre interacciones medicamentosas en pacientes oncohematológicos. Universidad de Murcia Facultad de Medicina. (Tesis doctoral) 2014. Disponible: <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/289419/TMAFDPE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Constantino R. Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Junio 2014 - diciembre 2015 (1) Disponible: <http://www.redalyc.org/pdf/559/55946336001>.
5. Sandoval J. Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital III de Es Salud Loreto, Febrero-Mayo 2011. (tesis para Optar el Título de Químico Farmacéutico)
6. Gálvez M. Estudio De Las Probables Interacciones Medicamentosas De Antihipertensivos En Pacientes Con Insuficiencia Renal Crónica De La Unidad De Hemodialis Del Hospital III Essalud –Puno” 2016 (tesis para Optar el Título de Químico Farmacéutico)
7. Borges L., Milián P., Jimenez L., Chala M, et. Interacciones medicamentosas Disponible: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DZpz7QyBLhMJ:www.latamjpharm.org/trabajos/21/2/LAJOP_21_2_2_2_3B9FQZINM4.pdf+&cd=8&hl=es&ct=clnk&gl=pe

8. Arce A, Castro R. Caracterización de interacciones medicamentosas potenciales en las prescripciones médicas atendidas a pacientes ambulatorios. 2015 (tesis para optar el título de Químico Farmacéutico)
9. Rodriguez N. Interacciones medicamentosas potenciales en prescripciones médicas de la unidad de cuidados intensivos 13B UCI Neurocirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Julio – Setiembre 2007 (tesis para optar el título de Químico Farmacéutico).
10. Coronado R. Interacciones Medicamentosas Potenciales en Pacientes Hospitalizados en los servicios de Medicina Interna II y Medicina Interna III del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Disponible: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1082/1/Coronado_rv.pdf
11. Cáceres L., Quispe D. interacciones medicamentosas potenciales en prescripciones médicas atendidas en el servicio de unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolome durante el periodo enero – junio del 2014. (tesis para optar el título de Químico Farmacéutico)
12. Annetta M., Interacciones medicamentosas frecuentes Disponible: http://www.osecac.org.ar/documentos/guias_medicas/GPC%202008/Clinicv0.pdf
44%20Interacciones%20Medicamentosas%20Frecuentes_v0.pdf
13. Martínez M., Identificación de interacciones entre medicamentos administrados en el área de hospitalización del Hospital Pediátrico Alfonso Villagomez – Riobamba. 2011 (tesis para optar el título de Químico Farmacéutico)
14. Pardo A. reacciones adversas medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados. 2008 (Tesis para optar el título de Doctor)
15. Congreso de la republica ley general de salud ley nº 26842 Disponible: <http://www.minsa.gob.pe/renhice/documentos/normativa/Ley%20268421997%20-%20Ley%20General%20de%20Salud%20Concordada.pdf>
16. Ernesto F. Rosa A. Farmacología General. Edición Tercera. Universidad Autónoma Agua Calientes Disponible:

https://www.researchgate.net/profile/Jose_Gongora/publication/294729218_Interacciones_Farmacologicas/links/56c355a608ae8a6fab5a00f9.pdf?origin=publication_list

17. CedimCat Centre d'informació de Medicaments Catalunya Disponible: http://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=209:que-es-un-medicamento&catid=40&Itemid=472&lang=es
18. Cumplimiento de buenas prácticas de prescripción en recetas médicas dispensadas en dos boticas del distrito de San Juan de Lurigancho durante el periodo Febrero – Marzo del 2016 Disponible: http://renati.sunedu.gob.pe/bitstream/sunedu/43846/1/T061_09903984_T.pdf.