

Predictores de potenciales reacciones adversas e interacciones medicamentosas en pacientes post accidente cerebrovascular en Perú

Predictors of potential adverse reactions and drug-drug interactions in post-stroke patients in Peru

Nancy V. Castilla-Torres, Johnny A. Tinco-Jayo, Juan K. Ramirez

Recibido 25 diciembre 2021 / Enviado para modificación 13 junio 2022 / Aceptado 28 junio 2022

RESUMEN

Objetivo Identificar los predictores clínicos y farmacoterapéuticos asociados a los niveles de severidad de las reacciones adversas (RAM) e interacciones medicamentosas (IM) en pacientes hospitalizados post accidente cerebrovascular.

Métodos Estudio analítico, predictivo y transversal mediante el modelo de regresión lineal múltiple. Los niveles de severidad de las potenciales reacciones adversas e interacciones medicamentosas se evaluaron mediante Drugs.com.

Resultados De la evaluación de 992 prescripciones médicas de 55 (56,7%) pacientes mujeres y 42 (43,3%) varones post accidente cerebrovascular isquémico 62 (63,9%) y hemorrágico 35 (36,1%), se identificó un total de 11 790±46,8 potenciales reacciones adversas y 1 034±9,8 interacciones medicamentosas. La hipertensión arterial se asoció a las reacciones adversas graves y moderadas, en tanto que la neumonía intrahospitalaria y alcalosis metabólica a reacciones adversas leves y moderadas. La alcalosis metabólica se asoció a las interacciones medicamentosas moderadas y leves. Los predictores farmacoterapéuticos como la prescripción en polifarmacia y el uso de antibióticos se relacionaron con reacciones adversas graves, moderadas y leves; los antidiabéticos se relacionaron con interacciones medicamentosas graves, moderadas y los fármacos para terapia cardíaca con interacciones medicamentosas leves.

Conclusiones Las variables clínicas como factores de riesgo cardiovascular, presencia de comorbilidades que exacerban las enfermedades crónicas no transmisibles, los signos y síntomas de alarma, el mayor tiempo de estancia hospitalaria y la prescripción en polifarmacia fueron predictores de mayor frecuencia de reacciones adversas e interacciones medicamentosas graves y moderadas que requieren especial vigilancia y estudio individualizado.

Palabras Clave: Predictor; severidad; reacciones adversas medicamentosas; interacciones medicamentosas; accidente cerebrovascular (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To identify clinical and pharmacotherapeutic predictors associated with severity levels of adverse reactions and drug-drug interactions in post-stroke hospitalized patients.

Methods Analytic, predictive, cross-sectional study using multiple linear regression modeling. Severity levels of potential adverse reactions and drug-drug interactions were assessed using Drugs.com.

Results From the evaluation of 992 medical prescriptions of 55 (56.7%) female and 42 (43.3%) male patients post ischemic stroke 62(63.9%) and hemorrhagic stroke 35 (36.1%); a total of 11 790±46.8 potential adverse reactions and 1 034±9.8 drug-drug interactions were identified; arterial hypertension was associated with severe and moderate adverse reactions; while in-hospital pneumonia and metabolic alkalosis with mild and moderate adverse reactions. While metabolic alkalosis was associated with

NC: QF. M. Sc. Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica, M. Sc. Gerencia en Servicios de Salud y Ph.D. Salud Pública. Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho, Perú.
nancy.castilla@unsch.edu.pe
JT: QF. M. Sc. Farmacología con mención en Farmacología Experimental, Ph.D. Farmacia y Bioquímica. Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho, Perú.
johnny.tinco@unsch.edu.pe
JR: QF. M.Sc. Química del Medio Ambiente. Ph.D. (c). Farmacia y Bioquímica. Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú.
juan.ramirezch@ucsm.edu.pe

moderate and mild drug-drug interactions. Pharmacotherapeutic predictors such as polypharmacy prescription and antibiotic use were related to moderate and mild severe adverse reactions; antidiabetic drugs were related to moderate and severe drug-drug interactions and cardiac therapy drugs were related to mild drug-drug interactions.

Conclusions Clinical variables such as cardiovascular risk factors, presence of comorbidities that exacerbate chronic noncommunicable diseases, alarm signs and symptoms, longer hospital stay, as well as polypharmacy prescriptions, were predictors of a higher frequency of severe and moderate adverse reactions and drug-drug interactions, which require special vigilance and individualized study.

Key Words: Predictor; severity; adverse drug reactions; drug-drug interactions; stroke (*source; MeSH, NLM*).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM es cualquier reacción nociva, no intencionada, que aparece con dosis usadas normalmente por el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas (1). Además, las IM clasificadas como RAM de tipo A (2), pueden neutralizar, disminuir o incrementar la acción de los fármacos, sin embargo, la mayoría son perjudiciales para el paciente, pues pueden presentarse en diferentes niveles de severidad (3,4). Se estima que entre el 0,3% y el 23% de las RAM son responsables de hospitalizaciones, de las cuales el 50% podrían ser prevenibles (5), no obstante, son detectadas tardíamente e incluso atribuidas a cuadros clínicos de otras enfermedades, por lo que frecuentemente son subnotificadas (1,4,6,7).

Los medicamentos, además de contribuir al tratamiento de una enfermedad, pueden originar RAM e IM con impacto negativo en diferentes ámbitos, especialmente en el hospitalario (3,4). Sin embargo, pocos estudios informan sobre su dimensión y los factores predictores que incrementan su incidencia, prevalencia y severidad (8,9). Por ende, su identificación temprana permitiría prevenir y reducir su manifestación (8,10), disminuir la morbimortalidad, otorgar mejores resultados terapéuticos y disminuir gastos innecesarios en asistencia sanitaria (8,11).

El accidente cerebrovascular es la pérdida repentina de la función neurológica como consecuencia de una alteración focal o global de la irrigación sanguínea cerebral debido a una isquemia o hemorragia (12,13). Debido a la complejidad de su fisiopatología, demanda una farmacoterapia eficiente con el objetivo de preservar la integridad de las neuronas que aún no presentan daño y prevenir secuelas o resolver posibles complicaciones dependiendo del tipo de enfermedad cerebrovascular. Además, ocupa el segundo o tercer lugar como causa específica de muerte en el adulto mayor en el mundo (12).

Por todo lo anterior, el objetivo de la presente investigación fue identificar los predictores clínicos y farmacoterapéuticos asociados a los niveles de severidad de las potenciales RAM e IM en pacientes post accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico en el Hospital Regional de Ayacucho.

MÉTODOS

La investigación de tipo transversal y retrospectiva se realizó mediante la evaluación de 992 prescripciones médicas de 97 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico que fueron hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Miguel Ángel Mariscal Llerena Ayacucho, nosocomio público de nivel III-1 del Ministerio de Salud ubicado en la sierra central de Perú, para una población de más de 600.000 habitantes. El estudio se ejecutó entre el año 2019 y 2020 con datos recabados de pacientes ingresados al servicio de medicina entre enero y diciembre del 2016.

El tipo de muestreo fue no probabilístico e intencional, basado en los siguientes criterios: historias clínicas de pacientes adultos mayores de 18 años, con más de 24 horas de hospitalización, con terapéutica establecida y epicrisis completa. Se excluyeron historias clínicas sin terapia farmacológica y los transferidos a otros servicios y hospitales. Se consideraron 3 variables de estudio, las cuales se detallan a continuación:

El nivel de severidad de las potenciales RAM e IM se evaluó mediante la base de datos Drugs.com de acceso libre, que permitió clasificarlos como leve, moderada y grave. Leve, cuando los signos y síntomas que podrían manifestarse en el paciente solo requieren la interrupción del tratamiento farmacológico. Moderada, cuando demandan tratamiento médico u hospitalización. Grave, cuando amenazan directamente la vida del paciente (1). Se registraron todas las IM potenciales y cada pareja de medicamentos responsables de dichas interacciones.

Los predictores farmacoterapéuticos se agruparon como: número total de medicamentos prescritos, polimedicación, dosis, tiempo de tratamiento y grupo farmacológico según la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) (14). Esta información se recabó de las prescripciones médicas en denominación común internacional (DCI) basadas en una lista oficial de medicamentos esenciales del Perú denominado Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME); las principales vías de administración de los medicamentos fueron vía enteral y parenteral.

Por otro lado, los predictores clínicos considerados fueron: signos y síntomas de alarma al momento de la hospitalización, las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables. Estos últimos podrían incrementar la severidad de las potenciales RAM e IM. Además, se consideraron la edad y el género como factores de riesgo.

El acceso a los datos analizados en el presente estudio se obtuvo con la autorización de la dirección del Hospital Regional de Ayacucho, Perú, y fue aprobado por el comité de ética y la unidad de investigación e innovación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga con RDN°022-2019-FSAUNSC/D. Todos los datos fueron procesados y tratados con confidencialidad y de forma anónima de acuerdo con el código ético formulado por la OMS (Declaración de Helsinki)(15).

Los datos se tabularon en un libro Excel y el análisis estadístico se realizó con IBM SPSS. Se utilizó la prueba de Chi² de Pearson y de tendencia lineal para variables categóricas. Además, se utilizó el modelo de regresión lineal múltiple (MLM) por el método de pasos sucesivos. En este último, la variable dependiente fue la severidad de las potenciales IM y RAM y las variables independientes los predictores clínicos y farmacoterapéuticos. La intensidad de la asociación o el porcentaje de explicación de las variables se describieron a través del coeficiente de

correlación múltiple (R²) y el coeficiente beta (β), con un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

La evaluación de 992 prescripciones médicas de 55 (56,7%) mujeres y 42 (43,3%) varones, con predominio de adulto mayor (60-74 años) evidenció 988 grupos de medicamentos según ATC y un total de 5183 dosis de fármacos utilizados por los pacientes. Se identificaron 87 (89,7%) de prescripción en polifarmacia, especialmente en el grupo post accidente cerebrovascular isquémico. Además, se encontraron 11 790±46,8 RAM potenciales con un promedio de 121,6±146,7 por paciente y sobresalieron 6598 RAM graves y una media de 68,0±27,9 por paciente. Por otro lado, se cuantificaron 1 034 potenciales IM con una media de 10,7±9,9 por paciente, de los cuales destacaron 689 IM moderadas con un promedio de 7,1±7,1 por paciente (Tabla 1).

Los antibióticos estuvieron implicados en la mayoría de las IM y RAM, seguidos de medicamentos para trastornos relacionados con ácido gástrico, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, sustitutos de sangre y soluciones de perfusión (Tabla 2). Además, estos medicamentos fueron los más prescritos en la población de estudio.

Tabla 1. Características de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) e interacciones medicamentosas (IM) según severidad en pacientes post accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, Perú

Predictores farmacoterapéuticos	Total	Accidente cerebrovascular	
	n (%)	Isquémico n (%)	Hemorrágico n (%)
Fármacos prescritos	5 177 (100,0)	3 507 (67,7)	1 670 (32,3)
Fármacos según ATC	988 (100,0)	609 (61,6)	379 (38,4)
Fármacos implicados en RAM	5 104 (100,0)	3 457 (67,7)	1 647 (32,3)
Fármacos implicados en IM	940 (100,0)	594 (63,2)	346 (36,8)
Polifarmacia ausente	10 (10,3)	8 (8,2)	2 (2,1)
Polifarmacia presente	87 (89,7)	54 (55,7)	33 (34,0)
Reacciones adversas medicamentosas (RAM) potenciales			
N°RAMs potenciales	11 790 (100,0)	7 247 (62,7)	4 543 (37,3)
Media de RAMs por paciente, ± DE	121,6±46,8	116,9±45,9	129,8±45,9
RAMs potenciales según severidad			
Grave	6 598 (100,0)	4 219 (63,9)	2 379 (36,1)
Moderada	4 432 (100,0)	2 602 (58,7)	1 830 (41,3)
Leve	760 (100,0)	426 (56,1)	334 (43,9)
Promedio de RAM por paciente			
Promedio grave, ± DE	68,0±27,9	68,1±29,3	67,9±25,8
Promedio moderada, ± DE	45,9±18,6	41,9±15,8	52,3±15,8
Promedio leve, ± DE	7,8±3,8	6,9±3,4	9,5±4,0
Interacciones medicamentosas (IM) potenciales			
N°IMs potenciales, n°(%)	1 034 (100,0)	653 (63,2)	381 (36,9)
Media de IM paciente	10,7±9,9	10,5±9,1	10,9±11,2
IM potenciales según severidad			
Grave, n°(%)	172 (100,0)	98 (56,9)	74 (43,0)
Moderada, n°(%)	689 (100,0)	443 (64,3)	246 (35,7)
Leve, n°(%)	168 (100,0)	107 (63,7)	61 (36,3)
Promedio IM por paciente			
Promedio grave, ± DE	1,8±1,9	1,6±1,6	2,1±2,5
Promedio moderada, ± DE	7,1±7,1	7,2±6,7	7,0±7,9
Promedio leve, ± DE	1,7±1,9	1,7±1,8	1,7±2,1

DE: desviación estándar; ATC: clasificación anatómica terapéutica y química.

Tabla 2. Medicamentos implicados en interacciones medicamentosas (IM) y reacciones adversas medicamentosas (RAM) potenciales según clasificación ATC en pacientes post accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, Perú

Clasificación ATC de medicamentos	Código ATC	Enfermedad cerebrovascular	Total			
			Isquémico	Hemorrágico	Total	
B05 Sustitutos de sangre y soluciones de perfusión	B05XA Soluciones de electrolitos	B05XA01	Cloruro de potasio	351	153	504
	B05BC Soluciones que producen diuresis osmótica	B05BC01	Manitol	61	122	183
S01 Oftalmológicos - Diuréticos Inhibidores de la anhidrasa carbónica	S01EC Inhibidores de la anhidrasa carbónica	S01EC01	Acetazolamida	2	3	5
C03 Diuréticos	C03CA Sulfonamidas	C03CA01	Furosemida	19	3	22
	C03AA Tiazidas	C03AA03	Hidroclorotiazida	30	4	34
C01 Terapia cardiaca	C01AA Glucósidos digitálicos	C01AA07	Lanatóside	3	2	5
		C01AA05	Digoxina	38	0	38
	C01CA Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos	C01CA03	Norepinefrina	2	12	14
		C01DA Nitratos orgánicos	C01DA02	Nitroglicerina	0	9
		C01DA08	Dinitrato de isosorbide	0	2	2
C02 Antihipertensivo	C02AB Metildopa	C02AB01	Metildopa	4	0	4
C07 Agentes beta bloqueadores	C07AB Agentes betabloqueantes, selectivos	C07AB03	Atenolol	14	0	14
		C07AB07	Bisoprolol	16	0	16
	C07AG Agentes bloqueadores beta y alfa	C07AG02	Carvedilol	0	3	3
C08 Bloques de canal de calcio	C08CA Derivados de la dihidropiridina	C08CA05	Nimodipino	24	27	51
		C08CA06	Nifedipino	0	21	21
	C08DB Derivados de la benzotiazepina	C08CA01	Amlodipino	0	14	14
		C08DB01	Diltiazem	45	74	119
C09 Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina	C09AA Inhibidores de la ECA	C09AA01	Captopril	61	34	95
		C09AA02	Enalapril	208	130	338
	C09CA Antagonistas de angiotensina II	C09CA03	Valsartan	4	9	13
		C09CA01	Losartan	37	17	54
C10 Agentes modificadores de lípidos	C10AA Inhibidores de la HMG CoA reductasa	C10AA05	Atorvastatina	388	58	446
B01 Agentes antitrombóticos	B01AC Inhibidores de la agregación de plaquetas	B01AC04	Clopidogrel	13	1	14
		B01AC06	Ácido acetil salicílico	335	14	349
	B01AB Grupo de heparina	B01AB05	Enoxaparina	74	9	83
		B01AB01	Heparina NF	43	2	45
	B01AA Antagonistas de la vitamina K	B01AA03	Warfarina	75	7	82
B02 Antihemorrágico	B02BA Vitamina K	B02AA02	Ácido tranexámico	0	1	1
		B02BA01	Fitomenadiona	15	1	16
A02 Medicamentos para trastornos relacionados con ácido	A02BA Antagonistas de receptores H2	A02BA02	Ranitidina	400	161	561
		A02BC01	Omeprazol	121	74	195
		A02BC05	Esomeprazol	0	2	2
A03 Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino	A03FA Propulsivos	A03FA01	Metoclopramida	29	13	42
	A03BA Alcaloides de belladona, aminas terciarias	A03BA01	Atropina	0	1	1
	A03BB Alcaloides de belladona, semisintéticos, compuestos de amonio cuaternario	A03BB01	Hioscina	0	1	1
A06 Medicamentos para el estreñimiento	A06AD laxantes actúan osmóticamente	A06AD11	Lactulosa	43	34	77
A10 Medicamentos utilizados para diabetes	A10BA Biguanidas	A10BA02	Metformina	16	8	24
	A10BB Sulfonilureas	A10BB01	Glibenclamida	1	0	1
	A10AB Insulinas y análogos para inyección de acción rápida	A10AB01	Insulina	9	3	12
R03 Drogas para enfermedades obstructivas de vías aéreas	R03AC Agonistas selectivos de los receptores beta-2	R03AC02	Salbutamol	47	10	57
		R03AC04	Fenoterol	1	9	10
	R03BB Anticolinérgicos	R03BB01	Bromuro de ipratropio	25	2	27
	R03BA Glucocorticoides	R03BA01	Beclometasona	26	0	26
R05 Preparaciones para tos y el resfriado	R05CB Mucolíticos	R05CB01	Acetilcisteína	75	6	81
R06 Antihistaminas para uso sistémico	R06AA Aminoalquil éteres	R06AA02	Dimenhidrinato	20	6	26
H02 Corticosteroides para uso sistémico	H02AB Glucocorticoides	H02AB09	Hidrocortizona	28	0	28
		H02AB02	Dexametazona	32	25	57
		H02AB07	Prednisona	0	1	1

Clasificación ATC de medicamentos	Código ATC		Enfermedad cerebrovascular			
			Isquémico	Hemorrágico	Total	
J01 Antibacterianos para uso sistémico	J01MA Fluoroquinolonas	J01MA02	Ciprofloxacino	66	10	76
		J01MA12	Levofloxacino	16	0	16
		J01MA06	Norfloxacino	0	3	3
	J01DB Cefalosporinas de primera generación	J01DB04	Cefazolina	0	6	6
		J01DB01	Cefalexina	12	19	31
	J01DD Cefalosporinas de tercera generación	J01DD02	Ceftazidima	61	17	78
		J01DD04	Ceftriaxona	160	105	265
	J01DH Carbapenems	J01DH02	Meropenem	42	4	46
		J01DH51	Imipenem/cilastatina	0	20	20
	J01CF Penicilinas resistentes a la beta-lactamasa	J01CF04	Oxacilina	5	0	5
		J01CF01	Dicloxacilina	3	0	3
	J01GB Otros aminoglucósidos	J01GB06	Amikacina	13	14	27
	J01FF Lincosamidas	J01FF01	Clindamicina	50	86	136
	J01AA Tetraciclinas	J01AA02	Doxiciclina	3	0	3
	J01XA Antibacterianos glucopeptídicos	J01XA01	Vancomicina	47	14	61
J01XD Derivados de imidazol	J01XD01	Metronidazol	1	0	1	
J02 Antimicóticos de uso sistémico	J02AC Derivados de triazol	J02AC01	Fluconazol	11	3	14
N02 Analgésicos	N02BB Pirazolonas	N02BB02	Metamizol	23	27	50
	N02BE Anilidas	N02BE01	Paracetamol	22	34	56
	N02AX Otros opioides	N02AX02	Tramadol	15	42	57
	N02AB Derivados de fenilpiperidina	N02AB03	Fentanilo	0	25	25
	N02AA Alcaloides naturales del opio	N02AA79	Codeína	0	21	21
N03 Antiepilépticos	N03AE Derivados de benzodiazepina	N03AE01	Clonazepam	0	3	3
	N03AB Derivados de hidantoína	N03AB02	Fenitoína	47	43	90
N05 Psicolépticos	N05BA Derivados de benzodiazepina	N05BA09	Clobazam	7	4	11
		N05BA01	Diazepam	3	1	4
		N05BA12	Alprazolam	9	0	9
	N05AH Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepines	N05AH04	Quetiapina	5	6	11
	N05AD Derivados de butirofenona	N05AD01	Haloperidol	5	8	13
N05CD Derivados de benzodiazepina	N05CD08	Midazolam	3	12	15	
N06 Psicoanalépticos	N06BX Otros psicoestimulantes y nootrópicos	N06BX06	Citicolina	130	3	133
M01 Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01AE Derivados del ácido propiónico	M01AE03	Ketoprofeno	3	27	30
		M01AE02	Naproxeno	0	4	4
	M01AB Derivados de ácidos acético y sustancias relacionadas	M01AB15	Ketorolaco	6	3	9
	M01AH Coxibs	M01AH01	Celecoxib	1	7	8
M03 relajantes musculares	M03BC éteres, químicamente cercanos a los antihistamínicos	M03BC01	Orfenadrina	3	11	14
Total	3507	1670	5177			

Los predictores farmacoterapéuticos significativos como la prescripción en polifarmacia y el uso de antibióticos influyeron en el 77% de las potenciales RAM graves ($F_{\text{cal},6/90}=48,81$; $R^2=0,77$) y el 78% de RAM moderadas ($F_{\text{cal},6/90}=54,55$; $R^2=0,78$). Mientras que el uso de los antibióticos y analgésicos opioides se relacionó en un 63% con las potenciales IM graves ($F_{\text{cal},6/90}=25,79$; $R^2=0,63$) y en un 65% con las RAM moderadas ($F_{\text{cal},7/89}=23,17$; $R^2=0,65$) (Tabla 3).

Dentro del grupo de predictores clínicos más relevantes, el 57% de las potenciales RAM graves se

asociaron con la presencia de signos y síntomas de alarma como trastorno de la conciencia y del sensorio, factor de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial y la comorbilidad como infarto agudo al miocardio (IAM) ($F_{\text{cal},9/87}=12,57$; $R^2=0,57$). Por otro lado, el 39% de las potenciales IM graves se relacionó con la presencia de IAM y el síndrome de disfunción multiorgánica ($F_{\text{cal},3/93}=17,35$; $R^2=0,39$); además, el tiempo de hospitalización prolongado influyó en las RAM e IM (Tabla 4).

Tabla 3. Predictores farmacoterapéuticos de severidad de potenciales reacciones adversas medicamentosas (RAM) e interacciones medicamentosas (IAM), Perú

Severidad	Coeficientes			t	Sig.	IC 95 %		gl F	R ²
	B	Desv. error	Beta			Límite inferior	Límite superior		
Severidad de reacciones adversas medicamentosas									
Variable dependiente: RAM Grave									
(Constante)	2,70	5,48		0,49	0,623	-8,19	13,59	6/90 48,81	0,77
Polifarmacia	21,79	2,64	0,50	8,24	0,000	16,54	27,04		
Antibióticos	0,93	0,18	0,33	5,29	0,000	0,58	1,28		
Medicamentos para diabetes	3,01	1,16	0,14	2,59	0,011	0,70	5,32		
Agentes antitrombóticos	0,85	0,22	0,25	3,78	0,000	0,40	1,29		
Psicoanaléptico	-1,31	0,52	-0,15	-2,52	0,014	-2,34	-0,28		
Diuréticos	1,26	0,56	0,13	2,27	0,026	0,16	2,37		
Variable dependiente: RAM moderada									
(Constante)	11,52	3,58		3,21	0,002	4,40	18,64	6/90 54,55	0,78
Polifarmacia	10,19	1,69	0,36	6,02	0,000	6,82	13,55		
Antihipertensivos	0,81	0,12	0,39	6,71	0,000	0,57	1,05		
Analgésicos opioides	1,30	0,29	0,22	4,41	0,000	0,72	1,89		
Antibióticos	0,69	0,12	0,37	5,78	0,000	0,46	0,94		
Relajantes musculares	5,39	1,14	0,24	4,74	0,000	3,13	7,65		
Medicamentos antiácido	-0,42	0,18	-0,15	-2,32	0,023	-0,78	-0,06		
Variable dependiente: RAM leve									
(Constante)	0,47	1,01		0,47	0,640	-1,53	2,47	4/92 29,91	0,57
Polifarmacia	2,33	0,47	0,39	4,92	0,000	1,39	3,27		
Diuréticos	0,48	0,10	0,36	4,67	0,000	0,28	0,69		
Antibióticos	0,07	0,03	0,18	2,32	0,022	0,01	0,13		
Analgésicos opioides	0,20	0,09	0,17	2,24	0,028	0,02	0,38		
Severidad de interacciones medicamentosas									
Variable dependiente: IM grave									
(Constante)	0,14	0,19		0,73	0,466	-0,24	0,53	6/90 25,79	0,63
Analgésicos opioides	0,29	0,04	0,47	7,22	0,000	0,21	0,38		
Cloruro potasio	0,15	0,02	0,44	6,17	0,000	0,09	0,19		
Antibióticos	0,07	0,01	0,36	5,04	0,000	0,04	0,09		
Corticosteroides	-0,17	0,06	-0,25	-3,35	0,001	-0,29	-0,08		
Relajantes musculares	0,46	0,15	0,19	2,98	0,004	0,15	0,76		
Medicamentos para diabetes	0,26	0,10	0,16	2,48	0,015	0,05	0,46		
Variable dependiente: IM moderada									
(Constante)	-3,86	1,7		-2,23	0,028	-7,29	-0,43	7/89 23,17	0,65
Polifarmacia	2,09	0,84	0,19	2,49	0,015	0,42	3,77		
Medicamentos para diabetes	1,95	0,37	0,35	5,32	0,000	1,22	2,67		
Antibióticos	0,15	0,06	0,21	2,69	0,009	0,04	0,26		
Antihipertensivos	0,15	0,06	0,19	2,69	0,008	0,04	0,26		
Agentes antitrombóticos	0,28	0,07	0,32	4,30	0,000	0,15	0,41		
Analgésicos opioides	0,33	0,17	0,15	2,11	0,037	0,02	0,64		
Diuréticos	0,39	0,19	0,16	2,06	0,042	0,01	0,78		
Variable dependiente: IM leve									
(Constante)	-1,41	0,58		-2,43	0,017	-2,569	-0,26	2/94 27,91	0,37
Polifarmacia	1,28	0,25	0,44	5,19	0,000	0,791	1,77		
Terapia cardiaca	0,27	0,07	0,35	4,12	0,000	0,140	0,40		

Modelo de regresión lineal múltiple (MRLM).

Tabla 4. Predictores clínicos de severidad de potenciales reacciones adversas medicamentosas (RAM) e interacciones medicamentosas (IAM), Perú

Severidad de RAM e IM según predictores clínicos	Coeficientes			t	Sig.	IC 95 %		gl F	R ²
	B	Desv. error	Beta			Límite inferior	Límite superior		
Severidad de reacciones adversas medicamentosas									
Variable dependiente: RAM grave									
(Constante)	42,42	7,33		5,79	0,000	27,85	57,00	9/87 12,57	0,57
Nº de comorbilidades	12,10	2,74	0,39	4,42	0,000	6,66	17,55		
Tiempo de hospitalización	1,35	0,27	0,39	4,99	0,000	0,81	1,89		
Hipertensión arterial	18,19	4,82	0,30	3,77	0,000	8,61	27,78		
HIC	-26,45	10,96	-0,19	-2,41	0,018	-48,24	-4,66		
FARVA	-21,31	7,46	-0,21	-2,86	0,005	-36,12	-6,49		
Trastorno de conciencia	11,73	4,22	0,21	2,78	0,007	3,34	20,12		
IAM	35,17	12,86	0,22	2,74	0,008	9,62	60,73		
Tipos de accidente cerebrovascular	-9,84	4,51	-0,17	-2,18	0,032	-18,81	-0,87		
Trastorno del sensorio	12,04	5,59	0,16	2,15	0,034	0,93	23,15		

Severidad de RAM e IM según predictores clínicos	Coeficientes			t	Sig.	IC 95 %		gl F	R ²
	B	Desv. error	Beta			Límite inferior	Límite superior		
Variable dependiente: RAM moderada									
(Constante)	18,12	5,03		3,61	0,001	8,14	28,11		
NIH	11,51	4,18	0,25	2,75	0,007	3,20	19,82		
Alcalosis metabólica	25,53	7,49	0,28	3,41	0,001	10,63	40,43		
Tipo de ictus	9,77	3,18	0,25	3,07	0,003	3,46	16,08		
HIC	-21,12	7,45	-0,23	-2,84	0,006	-35,93	-6,32	7/89	0,46
Hipertensión arterial	7,66	3,45	0,19	2,22	0,029	0,81	14,52	10,93	
Tiempo de hospitalización	0,57	0,21	0,24	2,72	0,008	0,15	0,98		
Edema en miembros superiores e inferiores	18,27	8,79	0,17	2,08	0,041	0,79	35,74		
Variable dependiente: RAM leve									
(Constante)	4,45	1,11		4,01	0,000	2,25	6,67		
NIH	2,25	0,83	0,24	2,72	0,008	0,60	3,89		
Tipos de accidente cerebrovascular	2,37	0,70	0,29	3,37	0,001	0,98	3,77	5/91	0,34
Alcalosis metabólica	4,35	1,66	0,23	2,62	0,010	1,06	7,64	9,39	
IRC	5,34	2,32	0,19	2,31	0,023	0,74	9,94		
Afasia	-1,56	0,69	-0,20	-2,29	0,025	-2,96	-0,21		
Severidad de interacciones medicamentosas									
Variable dependiente: IM grave									
(Constante)	0,87	0,27		3,24	0,002	0,33	1,39		
IAM	5,28	0,95	0,47	5,59	0,000	3,40	7,16	3/93	0,39
Tiempo de hospitalización	0,07	0,02	0,27	3,19	0,002	0,03	0,11	17,35	
Síndrome de disfunción multiorgánico	3,48	1,15	0,25	3,03	0,003	1,19	5,76		
Variable dependiente: IM Moderada									
(Constante)	0,77	1,55		0,49	0,619	-2,31	3,85		
Tiempo de hospitalización	0,35	0,08	0,39	4,20	0,000	0,18	0,51		
IAM	10,51	3,61	0,26	2,91	0,005	3,33	17,69	4/92	0,33
Nº de factores de riesgo	1,36	0,59	0,21	2,32	0,023	0,19	2,52	11,29	
Alcalosis metabólica	6,74	3,27	0,19	2,06	0,042	0,25	13,23		
Variable dependiente: IM Leve									
(Constante)	0,25	0,29		0,86	0,394	-0,33	0,83		
Tiempo de hospitalización	0,09	0,02	0,36	3,99	0,000	0,04	0,13		
Accidente ictus previo	1,61	0,52	0,27	3,11	0,002	0,58	2,64	4/92	0,35
Alcalosis metabólica	2,45	0,84	0,26	2,94	0,004	0,79	4,11	12,73	
Trastorno de conciencia	0,79	0,33	0,20	2,37	0,020	0,13	1,45		

Modelo de regresión lineal múltiple (MRLM); Hipertensión endocraneana (HIC), fibrilación auricular con respuesta ventricular adecuada (FARVA), infarto agudo al miocardio (IAM), insuficiencia renal crónica (IRC), neumonía intrahospitalaria (NIH).

DISCUSIÓN

No existen estudios sobre los niveles de severidad de potenciales reacciones adversas medicamentosas (RAM) e interacciones medicamentosas (IM) en pacientes hospitalizados post accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, además, ninguno asociado a predictores clínicos y farmacoterapéuticos.

Se evidenció una elevada cantidad de medicamentos prescritos en los pacientes hospitalizados post enfermedad cerebrovascular, hallazgo que puede explicarse por el tiempo prolongado de estancia hospitalaria y la considerable cantidad de signos y síntomas de alarma al momento de la hospitalización que requirieron de un tratamiento precoz y especializado. Así como a un número elevado de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades adicionales al diagnóstico principal que posiblemente agravaron el estado de salud de dichos pacientes (16), especialmente debido a la compleja fisiopatología de la enfermedad, sobre todo del accidente cerebrovascular hemorrágico (12,13), cuya manifestación clínica es más grave y de

peor pronóstico. Además, requiere periodos largos de tratamiento que condicionaron cambios necesarios y constantes en la farmacoterapia (12,13,17).

Del grupo de las potenciales RAM identificadas sobresalió el tipo grave y de las IM potenciales destacó la severidad moderada, semejante a lo reportado por Hernández et al. (18). Por su parte, en un estudio retrospectivo, Caribé et al. (19) informaron una media de interacciones potenciales inferior a la de este estudio y de mayor gravedad. Del mismo modo, reportaron que las principales asociaciones de medicamentos implicados en las IM potenciales fueron los antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y anticoagulantes (19).

Los medicamentos implicados en RAM e IM de mayor frecuencia en la presente investigación y en otras publicadas fueron los antibióticos para uso sistémico (9,10,20), medicamentos para trastornos relacionados con ácido y agentes para el estómago e intestino (19), antitrombóticos (18,19), agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina y bloqueantes de canales de calcio. Además, estudios señalan que los pacientes que utilizaron

cinco o más medicamentos tenían un riesgo significativamente mayor de presentar RAM en comparación con los pacientes que consumieron menos de tres medicamentos (21). La prescripción en polifarmacia también influye en la manifestación de las RAM e IM (9,22).

La severidad de las RAM e IM se asocia además de la farmacoterapia con las variables clínicas. Es así como otros investigadores también lo relacionaron con múltiples diagnósticos (9), como la existencia de diversos factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables, y comorbilidades (21,10) como insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares(6) que incrementan las secuelas de las enfermedades crónicas no transmisibles. También se lo relacionó con el género femenino, la presencia de algún riesgo vital, la hospitalización prolongada (18,19) y la edad mayor de 60 años (9,23).

Las RAM e IM representan un problema de salud pública que pasa desapercibido por la población y es ignorado por profesionales de la salud. Por lo tanto, la RAM y la IM son subnotificadas (6,9,23) o erróneamente imputadas a los cuadros clínicos de enfermedades crónicas. Además, no existen estándares para cualificar los niveles de severidad, lo cual dificulta su valoración en la práctica clínica (1,4).

Es importante comunicar algunas limitaciones provenientes de la naturaleza retrospectiva y transversal del estudio. Dado que se evaluaron las potenciales RAM e IM, no se confirmó que efectivamente se hayan manifestado en el paciente, razón por la cual no se utilizó ningún algoritmo de causalidad. Además, no se hallaron investigaciones previas de RAM e IM en pacientes post accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico. Otros estudios presentaron diferencias metodológicas y características sociodemográficas variables. Tal fue así, que algunos son prospectivos y de cohortes pequeñas, con diferentes diagnósticos, servicios de hospitalización y estancia hospitalaria. Por ende, las prescripciones médicas se hicieron con grupos farmacológicos variados y medicamentos en combinación de dos o más principios activos, razón por la cual, los resultados de la investigación deben extrapolarse con prudencia a otras enfermedades.

Sin embargo, la fortaleza del presente estudio radica en que se utilizaron historias clínicas completas para la recolección de datos, las cuales se analizaron exhaustivamente sin el riesgo de perder pacientes que se corre en investigaciones prospectivas. Además, es el primer estudio que aborda el análisis de posibles RAM e IM en pacientes post accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, que reporta el perfil clínico y farmacoterapéutico de modo detallado (como la cantidad de medicamentos utilizados en el tratamiento del diagnóstico principal), así como sus comorbilidades adicionales. Esta información enriquece la investigación y sienta las bases para futuras investigaciones

prospectivas. Otra fortaleza fue la utilización de Drugs.com, una base de datos de acceso libre que proporciona información más detallada y especializada de las reacciones adversas e interacciones medicamentosas según órganos y sistemas, que no abordan otras bases de datos.

Se concluye que las potenciales RAM e IM son alarmantemente numerosas y la magnitud de la severidad de estos eventos estuvieron asociados en mayor frecuencia a los factores de riesgo cardiovascular (HTA, IAM, NIH), comorbilidades como alcalosis metabólica y signos y síntomas de alarma como el síndrome de disfunción multiorgánica y el trastorno de conciencia. Del mismo modo, se identificaron los principales predictores farmacoterapéuticos más asociados a la gravedad de RAM e IM como la polifarmacia, el uso de antidiabéticos, diuréticos y analgésicos opioides. Por esta razón, es importante implementar un programa de farmacovigilancia activa en todo el establecimiento de salud que incluya modelos de predicción para la detección de potenciales RAM e IM, dado que la mayoría son prevenibles y medibles en magnitud o duración (1,4). Además, se debe hacer énfasis en las enfermedades crónicas transmisibles y no transmisibles de pacientes adultos mayores, ancianos, aquellos con comorbilidades múltiples y manifestaciones clínicas graves (enfermedades renales y hepáticas preexistentes) (farmacoterapia compleja, como estrecho margen terapéutico, administración especial y polifarmacia) (8,9) ♣

Conflictos de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Formulario Modelo de la OMS 2004. Consejo general a los prescriptores: Efectos adversos e interacciones [Internet]. Suiza; 2004 [citado 25 de Dic de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3EmxcsM>.
2. Magro L, Arzenton E, Leone R, Stano MG, Vezzaro M, Rudolph A, et al. Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2020; 11:622862. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.622862>.
3. Petrovic M, Tangiisuran B, Rajkumar C, Van der Cammen T, Onder G. Predicting the Risk of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients: External Validation of the GerontoNet ADR Risk Score Using the CRIME Cohort. *Drugs Aging*. 2017; 34(2):135-142. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0428-4>.
4. Angamo MT, Curtain CM, Chalmers L, Yilma D, Bereznicki L. Predictors of Adverse Drug Reaction-Related Hospitalisation in Southwest Ethiopia: A prospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186631>.
5. Girona L. Introducción a las interacciones medicamentosas [Internet]. España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2013 [citado 20 de Dic de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3HdhAcM>.
6. Létinié L, Ferreira A, Marceron A, Babin M, Micallef J, Miremont-Salame G, et al. Spontaneous Reports of Serious Adverse Drug Reactions Resulting From Drug-Drug Interactions: An Analysis From the French Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol*. 2020; 11:624562. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.624562>.

7. Montané E, Santemas J. Adverse Drug Reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154(5):178-184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>.
8. Gobezie MY, Bitew HB, Tuha A, Hailu HG. Assessment of Potential Drug-Drug Interactions and Their Predictors in Chronic Outpatient Department of Dessie Referral Hospital, Dessie, Northeast Ethiopia. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021; 13:29-35. <https://doi.org/10.2147/dhps.s279371>.
9. Nusair MB, Al-Azzam SI, Arabyat RM, Amawi HA, Alzoubi KH, Rabah AA. The Prevalence and Severity of Potential Drug-Drug Interactions Among Adult Polypharmacy Patients at Outpatient Clinics in Jordan. *Saudi Pharm J*. 2020; 28(2):155-160. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.009>.
10. Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, et al. Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(15):251-258. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2018.0251>.
11. Koch L, Kränke B, Aberer W. Potential Drug-Drug Interactions and Adverse Drug Reactions in Dermatological Inpatients. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016; 14(11):1122-1129. <https://doi.org/10.1111/ddg.12915>.
12. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Accidente cerebrovascular: Esperanza en la investigación [Internet]. Estados Unidos: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS); 2017 [citado 12 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3EsnQvu>.
13. Díez-Tejedor E, Del Bruto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *REV NEUROL*. 2001; 33(5):455-464. <https://doi.org/10.33588/m.3305.2001246>.
14. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology (WHOCC). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. [Internet]. Noruega: Norwegian Institute of Public Health; 2018 [citado 20 de Dic 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3FJfFwx>.
15. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos [Internet]. Esocia: Asociación Médica Mundial; 2000 [citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3Jbmn0a>.
16. Centro Nacional de Información - Cuba. Accidente cerebrovascular. Diagnóstico, terapia y factores de riesgo. [Internet]. Cuba: Biblioteca Médica Nacional; 2017 [citado 21 de diciembre de 2021]. Disponible en: <t.ly/0yOE>.
17. Adoukonou T, Agbétou M, Bangbotché R, Kossi O, Fotso Mefo P, Magne J, et al. Long-Term Mortality of Stroke Survivors in Parakou: 5-Year Follow-Up. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29(6): 104785. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104785>.
18. Hernández M, Tribiño G, Bustamante C. Caracterización de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel de Bogotá. *Revista Biomédica*. 2018; 38(3):407-416. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3884>.
19. Caribé RA, Chaves GR. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. *Farmacia Hospitalaria*. 2013; 37(5):383-387. <http://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.5.534>.
20. Ismail M, Noor S, Harram U, Haq I, Haider I, Khadim F, et al. Potential Drug-Drug Interactions in Outpatient Department of a Tertiary Care Hospital in Pakistan: A Cross-Sectional Study. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1):762. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3579-7>.
21. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2017; 57(6):729-738. <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>.
22. Bhagavathula AS, Vidyasagar K, Chhabra M, Rashid M, Sharma R, Bandari DK, et al. Prevalence of Polypharmacy, Hyperpolypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12:685518. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.685518>.
23. Bhatt AN, Paul SS, Krishnamoorthy S, Baby BT, Mathew A, Nair BR. Potentially Inappropriate Medications Prescribed for Older Persons: A Study From Two Teaching Hospitals in Southern India. *J Family Community Med*. 2019; 26(3):187-192. https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM_81_19.