



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Reporte Servicio Social

“Identificación de interacciones farmacológicas potenciales en pacientes del servicio de terapia intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría.”

Alumna: Velazquez Gonzalez Lorena del Carmen

Matrícula: 2123055963

Asesores:

Dra. Angélica Gutiérrez Nava

Lic. Farmacia. Miguel Hernández Solís

Lugar de realización:

Instituto Nacional de Pediatría

Farmacia Hospitalaria

Período: Septiembre-2016 a Marzo-2017

Contenido

- Abreviaturas 1
- 1. Introducción 2
- 2. Marco teórico 3
- 3. Justificación 18
- 4. Objetivos 19
 - 4.1 General 19
 - 4.2 Específicos..... 19
- 5. Metodología 20
 - 5.1 Diseño..... 20
 - 5.2 Obtención de datos 20
 - 5.3. Limitaciones del estudio..... 21
- 6. Análisis de Resultados..... 21
- 7. Discusión de los resultados 32
- 8. Conclusiones..... 38
- 9. Recomendaciones 39
- 10. Referencias..... 40
- 11. Anexos 46

Abreviaturas

IF: Interacción Farmacológica.

IFF: Interacción Fármaco – Fármaco.

UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

C máx.: Concentración Máxima.

SNC: Sistema Nervioso Central.

GI: Gastrointestinal.

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

1. Introducción

Una interacción farmacológica (IF) se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ve alterado por la presencia o la acción de otro.¹³ Se pueden categorizar dos tipos principales de interacciones: farmacocinética si surge por una alteración en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de uno o ambos medicamentos, o farmacodinámica si existe un sinergismo; cuando el efecto aumenta o un antagonismo en sus acciones; cuando el efecto disminuye.⁵

La importancia clínica de una interacción fármaco-fármaco (IFF) es un factor importante que puede resultar en la disminución de la eficacia o bien, la posible toxicidad de los fármacos, además de contribuir a consecuencias, tales como los efectos adversos de los medicamentos.⁵

Esto depende de varios factores que afectan la incidencia de interacciones potenciales fármaco-fármaco como: la edad, condición médica aguda, el género, las prescripciones de diferentes médicos, fármacos con estrecho margen terapéutico y el número de éstos.⁸

La frecuencia potencial de las interacciones farmacológicas aumenta con la polifarmacia, su detección puede constituir una buena práctica médica siempre y cuando se conozca qué medicamentos pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinamia al ser utilizados al mismo tiempo.⁶ Algunos estudios demuestran que la incidencia de IFF se acerca al 40% en pacientes que toman 5 medicamentos y 80% en pacientes que toman 7 o más medicamentos.⁷

Los pacientes hospitalizados son más propensos a ser afectados por IFF a causa de graves y múltiples enfermedades, condiciones comórbidas, los regímenes terapéuticos crónicos y la modificación frecuente en la terapia.⁸ Como han informado varios estudios recientes, las tasas de interacciones potenciales fármaco-fármaco varía entre el 19,3% y el 78%.⁵

Los pacientes pediátricos hospitalizados se enfrentan a un mayor riesgo de problemas inducidos por los fármacos debido a las diferentes edades de los pacientes, los pesos corporales, la reserva fisiológica limitada, errores de dosificación de medicamentos. Por tales circunstancias, las

interacciones potenciales son más propensas a causar los efectos adversos en pacientes hospitalizados en pediatría.⁵

Por ello es importante una terapéutica farmacológica efectiva, segura y racional en neonatos, lactantes y niños ya que requiere además del exhaustivo conocimiento de las diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción, las cuales son variables durante el crecimiento.⁶

Aunque son escasos los estudios cuantitativos que demuestran la magnitud de las interacciones farmacológicas en las Unidades de Cuidados Intensivos, estos reportes han coincidido en que los factores de riesgo de que se presenten IFF son el número de fármacos, los días de hospitalización y las características del medicamento administrado.⁶

Los avances recientes en la farmacoterapia han contribuido considerablemente a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Como resultado de dicho avance, el número de medicamentos disponibles y sus usos están aumentando. Aunque los medicamentos se utilizan para conseguir efectos terapéuticos beneficiosos, pueden también dar lugar a consecuencias indeseables.⁷

Por lo tanto, la detección de IFF se considera una necesidad en pacientes pediátricos, para determinar la prevalencia, el nivel de gravedad de estas interacciones y los factores asociados, en pacientes pediátricos hospitalizados en la UTIP del Instituto Nacional de Pediatría.

2. Marco teórico

Interacciones farmacológicas

La interacción medicamentosa es la respuesta clínica o farmacológica que aparece tras la administración de una combinación de fármacos, distinta a la esperada, cuantitativamente, a partir de los efectos conocidos de cada uno de los fármacos administrados por separado.¹⁰

Al producto de las asociaciones o relaciones que se establecen entre las diferentes sustancias activas y sus excipientes, al ubicarse en algún compartimento biológico del paciente, se le denomina interacción farmacológica. Por lo tanto, la interacción farmacológica es un evento que aparece cuando la acción de un medicamento administrado con fines de diagnóstico, prevención, curación, rehabilitación o tratamiento, es modificada por otro fármaco.^{11, 12}

Administrar al paciente la mejor terapia posible, es una de las obligaciones de los profesionales sanitarios y de los sistemas nacionales de la salud. Pero para conseguir la máxima efectividad terapéutica es necesario en muchas ocasiones administrar varios medicamentos, aumentando el riesgo de aparición de efectos adversos, a veces a causa de la propia asociación como consecuencia de alguna interacción farmacológica.¹³

Sin embargo el tratamiento óptimo de las enfermedades, en la mayoría de ocasiones, no se logra con el uso de un solo medicamento, las guías internacionales de práctica clínica recomiendan implementar estrategias terapéuticas, así como favorecer un sinergismo dinámico o cinético en virtud de aumentar la eficiencia y eficacia terapéutica.¹⁴

Con frecuencia se asocian fármacos para potenciar sus efectos terapéuticos y obtener un beneficio p. ej., diurético más β -bloqueador en la hipertensión arterial, corticoide más agonista β_2 inhalados en el asma. En estos casos, la incidencia de interacción se acerca al 100% de los casos.¹⁵

Otras interacciones, la mayoría, las que preocupan, son las que pueden poner en peligro la vida del paciente, por fracaso terapéutico o por toxicidad. La frecuencia con que aparecen y la intensidad del efecto van a determinar la importancia clínica de la interacción.¹³

Por ejemplo la acción antihipertensiva de los diuréticos se reduce cuando se administra concomitantemente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), estos últimos provocan el efecto al reducir la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, en consecuencia disminuyen la excreción de residuos y sodio. Lo anterior se percibe como un incremento en el volumen de sangre y por lo tanto en la presión arterial.¹⁶

Lógicamente, la posibilidad de que aparezca una IFF es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos administrados de forma simultánea. Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4% en los pacientes que reciben de uno a cinco medicamentos, al 28% en los que reciben de 11 a 15, y al 54% en los que tienen prescritos de 16 a 20. Este crecimiento, casi exponencial, responde, entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas.¹⁵

Tipos de interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas usualmente se clasifican en base a tres amplias clases de mecanismos: farmacodinámico, farmacocinético e incompatibilidades farmacéuticas.¹⁷

Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas (llamadas ADME) son aquellas en las que los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco resultan modificados por la administración concomitante de otro u otros fármacos.¹⁸

Este tipo de interacciones pueden ser medidas usualmente por cambios en los parámetros farmacocinéticos como concentraciones séricas, tiempo de vida media, cantidad de fármaco libre, y cantidad o velocidad de fármacos excretado.¹⁹

Una vez que el medicamento llega al compartimento central, al torrente circulatorio, se distribuye por todo el organismo hasta llegar a los receptores para realizar su efecto terapéutico y potencialmente los efectos adversos.¹³

Por lo tanto, un adecuado conocimiento de las características farmacocinéticas de los medicamentos es una herramienta útil para intentar conseguir una interacción cuyos efectos pueden ser beneficiosos o para intentar evitar el desarrollo de una interacción adversa.¹⁸

Absorción

Las interacciones farmacológicas que involucran alteraciones en la absorción, usualmente no resultan en efectos adversos o tóxicos clínicamente detectables, pero si en pequeños cambios en los parámetros farmacocinéticos. La posibilidad de que se presente un efecto clínicamente significativo aumenta con medicamentos que tienen tiempos de vida cortos o requieren alcanzar determinados niveles plasmáticos rápidamente para lograr eficacia terapéutica.^{19, 20}

Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso, cambiará la Concentración Máxima (Cmax) lo cual solo es importante si se busca un efecto rápido

del fármaco p. ej., analgésicos, hipnóticos o para fármacos con vida media muy corta. En el segundo caso, se modifica la concentración en el estado estacionario.¹⁵

Los medicamentos para absorberse deben superar la complejidad que supone la barrera gastrointestinal. Primero, los principios activos deben disolverse para poder ser absorbidos. Se debe evitar que en la luz gastrointestinal existan compuestos que impidan la disolución y posterior absorción. Las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción, suelen modificar la biodisponibilidad del fármaco, por la cantidad total de medicamento absorbido, o por la variación de la velocidad con que lo hace. Estos cambios pueden deberse a cambios en el pH gastrointestinal, formación de quelatos o compuestos no absorbibles.¹³

a) Quelación. Sustancias como el carbón activado, resinas de intercambio iónico, calcio y otros cationes bivalentes, dificultan la absorción de otros fármacos, mediante la formación de complejos no absorbibles en la luz intestinal.¹⁴

b) Modificaciones en el pH gastrointestinal. Una sustancia ácida es más soluble en medio básico, por lo que se disolverá más rápidamente, pero incluso también estará más ionizada, por lo que su absorción se verá afectada conforme transcurra por las diferentes regiones del tracto gastrointestinal donde el pH varía.¹⁴

c) Alteración en la motilidad intestinal. La alteración de la motilidad gastrointestinal (GI) puede modificar la absorción de los fármacos administrados por vía oral, al alterar el tránsito gastrointestinal y el tiempo en que pueda ser absorbido. Puede verse afectada por la situación clínica del paciente, por desórdenes intestinales mecánicos o por estreñimiento crónico.¹³

d) Alteración de la flora bacteriana. El abuso de antibióticos de amplio espectro puede llegar a alterar la flora intestinal e incrementar la biodisponibilidad de aquellos fármacos que en parte son biotransformados por bacterias saprofitas o que son activados por sus productos.¹⁴

e) Cambios en el metabolismo intestinal. La glucoproteína P presente en la membrana apical de las células intestinales posee la capacidad de expulsar algunas de las moléculas ya absorbidas del fármaco, que pasan de nuevo a la luz intestinal, actuando como barrera frente a la absorción de los fármacos sustrato. La especificidad por los sustratos de la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y la glucoproteína P sugieren que funcionan en un sistema de sinergismo responsable

del fenómeno de biotransformación de fase 1. El tiempo de permanencia en el intestino también puede ser un factor relevante que determina el grado de absorción de un fármaco. ¹⁴

Absorción de fármacos en pediatría

La absorción de fármacos en lactantes y niños sigue los mismos principios generales que en adultos. Los factores exclusivos que influyen en la absorción de fármacos incluyen el riego sanguíneo al sitio de administración, determinado por el estado fisiológico del lactante y niño; y para los fármacos de administración oral, la función gastrointestinal, que cambia con rapidez durante los primeros días que siguen al nacimiento. La edad después del parto también influye en la regulación de la absorción de fármacos. ²¹

Distribución

Una vez que los fármacos son absorbidos y alcanzan la circulación sanguínea, una proporción de ellos se une a las proteínas plasmáticas (ej. albúmina, globulinas, lipoproteínas). La proporción de fármaco que no se une a estas proteínas o se encuentra en su forma libre es el que puede alcanzar el sitio de acción. Solamente el fármaco libre es activo, puesto que es el único capaz de atravesar barreras y difundir tejidos. ^{13, 14}

De todas las proteínas, la albumina es la principal proteína transportadora de fármacos en el organismo. Constituye más de la mitad de proteínas en sangre. La albumina tiene dos sitios de unión para los fármacos, uno para los de carácter ácido y otro para los de carácter básico. La unión depende de la afinidad de los fármacos y es una cifra estable para cada uno de ellos. ¹³

Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

El desplazamiento de un fármaco de las proteínas plasmáticas ocurre cuando se administra otro con mayor afinidad a las mismas, esta interacción farmacológica relativamente común, incrementa la cantidad de medicamento objeto que se encuentra libre o activo, incrementando por tanto, su efecto farmacológico. ^{19, 20} o puede causar toxicidad por el aumento de exposición a fármaco con menor afinidad, al aumentar la proporción de fármaco libre, como se mencionó previamente el farmacológicamente activo. ¹³

Sin embargo, este incremento es transitorio, ya que al aumentar la fracción libre, el fármaco es biotransformado y eliminado con mayor rapidez, con lo que se produce un nuevo equilibrio. Para que una interacción por desplazamiento sea clínicamente relevante ha de alterarse también la eliminación, se consideran relevantes aquellas interacciones que impliquen fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas supere el 90% y que tengan un volumen de distribución pequeño.¹⁴

Distribución de fármacos en pediatría

Conforme cambia la composición corporal también se modifican los volúmenes de distribución de fármacos. El recién nacido tiene un mayor porcentaje de su peso corporal en forma de agua (70 a 75%) que el adulto (50 a 60%). También se pueden observar diferencias entre el recién nacido de término (70% del peso corporal es agua) y el recién nacido prematuro pequeño (85% del peso corporal corresponde a agua). De manera similar, el agua extracelular corresponde a 40% del peso corporal del recién nacido, en comparación con 20% en el adulto; puesto que muchos fármacos se distribuyen en el espacio extracelular, las dimensiones de ese compartimiento (volumen) pueden ser importantes para determinar la concentración del fármaco en los sitios receptores. Esto es especialmente importante para los fármacos hidrosolubles (como los aminoglucósidos) y de menor importancia para los liposolubles.²¹

Metabolismo

El hígado es el lugar principal del metabolismo, si bien la mayoría de los tejidos son capaces de metabolizar fármacos específicos, otros lugares de metabolismo son riñones, pulmones y tubo digestivo.¹⁶ La biotransformación o metabolismo, es la conversión enzimática de una sustancia química en otra diferente en el organismo, en cada paso metabólico se va transformando en una especie más polar (soluble en agua), así como menos activa biológicamente para después ser excretada por la orina, la bilis o cualquier otra vía, ello a excepción de los profármacos, cuyos metabolitos poseen la actividad farmacológica y por tanto requieren ser biotransformados para actuar.¹⁹

El metabolismo farmacológico depende de dos tipos de reacciones bioquímicas, de fase I y de fase II, que a menudo, aunque no siempre, sucede de manera secuencial. Las reacciones de fase I son catabólicas (ej. Oxidación, reducción o hidrólisis), convierten el fármaco original en un metabolito más hidrofílico que puede ser farmacológicamente activo o inactivo. Mientras que las

reacciones de fase II, son anabólicas e implican reacciones de conjugación del fármaco original o de un producto de fase I, con moléculas endógenas como ácido glucorónico o glutatión, que también favorecen la hidrofilia del fármaco, facilitando su excreción.²²

Actualmente se considera que la modificación en la biotransformación de los fármacos es uno de los principales factores que determina la aparición de interacciones medicamentosas teniendo repercusiones clínicas importantes.¹⁴

Los dos tipos más frecuentes de interacción metabólica son consecuencia de inducción o inhibición enzimática. La interacción por inducción se produce cuando uno de los fármacos incrementa la actividad de una enzima que es la responsable de transformar a otro y por lo general se debe a un aumento de la síntesis de la enzima. Como resultado de esta acción aumenta la velocidad del metabolismo y la eliminación del fármaco cuya transformación ha sido inducida, lo que da como consecuencia la reducción de sus concentraciones plasmáticas y el tiempo de permanencia en el organismo.²³

Los inhibidores de las enzimas CYP450 favorecen el aumento de las concentraciones y las reacciones adversas o manifestaciones tóxicas de los fármacos que son biotransformados por la enzima involucrada, en tanto que los inductores CYP450 reducen las concentraciones del otro medicamento, con lo que se compromete su eficacia por no alcanzar las concentraciones necesarias para su efecto terapéutico.²⁴

El sistema de enzimas más estudiado es el del citocromo P450 (CYP450), esta superfamilia de enzimas que se encuentran localizadas principalmente en el hepatocito, han sido identificadas en diversos órganos y, de manera importante, en los enterocitos.¹⁴

Las isoenzimas que con mayor frecuencia se han visto implicadas en interacciones adversas son CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A. Otras enzimas, cuya inhibición es fuente de interacción, son la xantino oxidasa, alcohol deshidrogenasa o la monoaminoxidasa.¹⁵

La variabilidad en el metabolismo de fármacos y, por tanto la probabilidad de que se presenten interacciones farmacológicas por alteraciones en el metabolismo, depende de la cantidad y actividad de las enzimas metabolizadoras. Esta variabilidad depende de factores como inducción

e inhibición enzimática, edad, estados patológicos y alteraciones genéticas en los sistemas de biotransformación.¹⁹

Metabolismo de fármacos en Pediatría

El metabolismo de la mayor parte de los fármacos ocurre en el hígado. Las actividades del metabolismo de fármacos de las oxidasas de función mixta dependientes de citocromo P450 y las enzimas de conjugación son sustancialmente menores (50 a 70% de las cifras del adulto) en la vida neonatal temprana que en etapas posteriores. El punto durante el desarrollo en el que la actividad enzimática es máxima depende del sistema enzimático específico en cuestión. La formación de glucurónidos alcanza cifras de adulto (dosis por kilogramo de peso corporal) entre el tercero y cuarto años de vida. Por la menor capacidad del recién nacido de metabolismo de fármacos, muchos tienen velocidades lentas de depuración y semividas de eliminación prolongadas. Si la dosis y los esquemas de dosificación del fármaco no se modifican apropiadamente, esa inmadurez predispone al recién nacido a efectos adversos de los fármacos que se metabolizan en el hígado.²¹

Eliminación

La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o metabolitos se expulsan del organismo, los órganos encargados son los riñones, hígado, sistema biliar e intestinos.¹³

Las interacciones de eliminación se presentan principalmente a nivel renal, donde se presenta mayor perfusión sanguínea y es una vía eficiente de excreción de sustancias presentes en la circulación. A través de un proceso de filtración glomerular se eliminan los fármacos y sus metabolitos que no se encuentran conjugados (unidos) a proteínas.¹⁴

Las interacciones que modifican la excreción biliar ocurren de manera fundamental por la inhibición o inducción de diferentes transportadores de membrana del hepatocito.¹⁴

Los fármacos que disminuyen la perfusión sanguínea renal retrasan la eliminación de otros fármacos al comprometer o alterar la liberación de prostaglandinas, el mecanismo a través del cual los antiinflamatorios no esteroideos causan toxicidad renal. También hay fármacos capaces

de bloquear la eliminación de otros, como es el caso de los diuréticos que inhiben la reabsorción de sodio y así, favorecen la retención de litio y el riesgo de aparición de toxicidad.¹⁴

Eliminación de fármacos en Pediatría

La tasa de filtración glomerular es mucho menor en recién nacidos que en los lactantes de mayor edad, niños o adultos, y esa limitación persiste durante los primeros días de vida. Calculada con base en la superficie corporal, la filtración glomerular en el recién nacido es de sólo 30 a 40% del valor del adulto. La función renal mejora sustancialmente durante la primera semana de vida. Al término de esta, la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal han aumentado 50% desde el primer día. Para el término de la tercera semana, la filtración glomerular es de 50 a 60% del valor del adulto; para los seis a 12 meses de edad alcanza cifras del adulto (por unidad de superficie corporal). Más tarde, durante la etapa preescolar, excede las cifras en los adultos y a menudo se requieren dosis más elevadas por kilogramo de peso en comparación con los adultos. Por tanto, los fármacos que dependen de la función renal para la eliminación, lo llevan a cabo con gran lentitud en la primera semana de vida.²¹

Puesto que la función renal en un niño enfermo puede no mejorar a la tasa esperada durante las primeras semanas a meses de vida, pueden ser complicados los ajustes apropiados de dosis. En esas circunstancias los ajustes se hacen mejor con base en las concentraciones del fármaco en plasma cuantificadas a intervalos durante el tratamiento.

Aunque naturalmente se concentra gran atención en el recién nacido, es importante recordar que los niños de uno a tres años tienen semividas de eliminación *más breves* de los fármacos que los niños de mayor edad y los adultos, tal vez por la eliminación renal y metabolismo *mayores*. Por ejemplo, la dosis de digoxina por kilogramo es mucho mayor en lactantes que en adultos. Los mecanismos de estos cambios en el desarrollo todavía no se conocen por completo.²¹

Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto del otro en los receptores u órganos en los que actúa.¹³

Implican un conflicto directo entre los efectos de varios fármacos, dando lugar a que el efecto de uno de ellos se potencie o reduzca.¹⁶

Este tipo de interacciones alteran la respuesta del paciente hacia los medicamentos co-prescritos, ocurren entre medicamentos con efecto farmacológico similar (efecto aditivo sinérgico) u opuesto (efecto antagónico).^{17, 25}

Son relativamente previsible ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. Suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar.¹³

Este tipo de interacción puede realizarse en los receptores farmacológicos (fenómenos de **sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización** de receptores), en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores y en sistemas distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.¹³

Las interacciones farmacodinámicas pueden ser clasificadas conforme el sitio donde ocurren: a nivel de un solo receptor, en receptores diferentes, en sitios inespecíficos.¹⁴

A) nivel de un solo receptor

En la mayoría de los fármacos se ha determinado el sitio o diana específica de acción: receptores ubicados en la membrana celular, citoplasma o en la membrana nuclear. Cierta clase de fármacos tienen la misma afinidad por los mismos receptores específicos, ambos son agonistas o antagonistas en un determinado momento de la estrategia terapéutica y es inevitable esta interacción cuando son administrados.¹⁴

B) En receptores diferentes

El sinergismo ocurre cuando la acción combinada de dos medicamentos es mayor que la esperada por el simple efecto aditivo. El efecto puede ocurrir por unión de los medicamentos en el mismo o diferentes tipos de receptores. Por ejemplo el uso concomitante de Diazepam (agonista de los receptores de benzodiazepinas) y fenobarbital (agonista de los receptores barbitúricos) ejemplifica el efecto aditivo en la depresión del Sistema Nervioso Central por estimulación de diferentes tipos de receptores.²⁶

C) En sitios de acción inespecíficos

El sinergismo ocurre cuando la combinación en la acción de dos fármacos es mayor que la esperada por los efectos pobremente adicionados, como con la coinducción usada con Tiopental y Midazolam.¹⁵

Incompatibilidades farmacéuticas

Tienen lugar en ambientes experimentales, por reacciones físico-químicas por lo general fuera del organismo. Se trata de incompatibilidades físico-químicas y son las únicas en las que el paciente no tiene una participación directa en su producción, ya que dependen de los componentes de la medicación que se le administra. Las interacciones más comunes son las que se producen cuando se administran fármacos disueltos en soluciones de gran volumen por vía intravenosa. Las interacciones pueden producirse entre un fármaco y la solución o entre dos o más fármacos que se incluyan en la misma solución.¹⁴

Las interacciones de este tipo pueden ser físicas cuando se produce una incompatibilidad de solubilidad o de tipo químico cuando uno de los fármacos modifica el pH de tal forma que pueda afectar al otro.¹⁴

Factores que intervienen en el desarrollo de las interacciones

Para que ocurran las interacciones medicamentosas se consideran factores de riesgo relacionados al paciente, al medicamento y a la prescripción médica. En lo que se refiere a los factores relacionados al paciente, algunas poblaciones son más vulnerables a las interacciones medicamentosas, pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en unidades de terapia intensiva e inmuno deprimidos. Como principales factores de riesgo relacionados al medicamento se destacan la potencia como inductor e inhibidor enzimático y el margen terapéutico del fármaco, es decir, la relación entre la dosis máxima tolerada, y la dosis terapéutica, equivalente al índice terapéutico. Los factores de riesgo asociados a la prescripción médica se refieren al número elevado de medicamentos prescritos asociado a la complejidad del cuadro clínico en los pacientes hospitalizados.²⁷

Otras variables que pueden influir en la aparición y consecuencias de la interacción son características como: la edad, sexo y aspectos fisiopatológicos de los pacientes sin olvidar los polimorfismos genéticos, que gracias a los avances de la investigación en esta área van adquiriendo una importancia cada vez mayor.¹³

Prevención de interacciones farmacológicas

Es necesario considerar las siguientes recomendaciones para prevenir las interacciones farmacológicas con efectos negativos o perjudiciales para el paciente, en especial ante fármacos con índice terapéutico estrecho.¹⁴

1. Realizar un listado de la politerapia (o polifarmacia) del paciente.
2. Considerar el grupo etario, atendiendo que en los grupos ubicados en los extremos de la vida los individuos presentan alteraciones en la actividad enzimática correspondiente al metabolismo de fármacos, ya sea por efecto del envejecimiento, o bien, a causa de la inmadurez.
3. Restringir la administración de varios medicamentos a lo estrictamente necesario y durante el tiempo mínimo que garantice la eficacia de la terapia. En el caso de los antibióticos logrando el mantenimiento de las concentraciones mínimas inhibitorias o en el resto de fármacos las concentraciones mínimas eficaces.
4. Establecer indicadores objetivos para determinar la eficacia del tratamiento.
5. Iniciar las estrategias de tratamiento con la posología mínima y supervisar la respuesta, siendo más estrecha en los pacientes que ingieren polifarmacia.
6. Basar las decisiones de polifarmacia en evidencia bibliográfica científica, considerando las interacciones reportadas.
7. Ante el uso de nuevas terapias farmacológicas, ya sea por reciente incorporación al mercado farmacéutico o por ser la primera vez que será ingerido por el paciente, realizar

evaluaciones clínicas en periodos más cortos, considerando signos y síntomas que permita estimar o determinar cambios cinéticos o dinámicos en el fármaco objeto.

Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas adversas

La frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia, define junto con otras características, la importancia clínica de esa interacción. Otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, en particular las que tienen riesgo potencial para la vida del paciente.¹⁵

Las interacciones farmacológicas que pueden ser consideradas clínicamente relevantes son aquellas que requieren un ajuste de dosis de los fármacos implicados o la monitorización clínica, analítica o de niveles de fármacos para detectar con antelación un evento adversos, ya sea la aparición de reacciones adversas graves (convulsiones, hemorragias, arritmias cardíacas y otros considerados graves de acuerdo a la condición del paciente) o el fracaso terapéutico; así como aquellas que son contraindicadas con consecuencias serias para la salud, las cuales deberían de ser tratadas mediante la retirada de uno de los fármacos implicados. Estas interacciones tienen mayor probabilidad de influir en la prescripción médica.²⁸

La importancia de una interacción depende tanto de los fármacos empleados como de la enfermedad en tratamiento. En cuanto a los fármacos, la importancia depende de la magnitud del cambio producido en la acción del fármaco y de su índice terapéutico.

Si el índice es pequeño, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas; si el índice es grande, son tolerables modificaciones mayores. En cuanto a la enfermedad, si esta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.¹⁵

Fármacos implicados fuertemente en las interacciones farmacológicas

Fármacos potencialmente desencadenantes de interacción ¹⁵

- a)** Los que muestran una alta afinidad a proteínas y, por lo tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos).
- b)** Los que alteran el metabolismo de otros fármacos, porque lo inducen o inhiben.
- c)** Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos (p. ej., diuréticos, aminoglucósidos).

Fármacos que potencialmente son objeto de interacción ¹⁵

Los fármacos que con más frecuencia provocan un efecto no deseado porque sufren la acción del desencadenante suelen ser:

- a)** Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la concentración producen grandes cambios en el efecto, lo que es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco.
- b)** Los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables.
- c)** Aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción. Tal es el caso de los fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos, cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos e inmunodepresores, así como diversos fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC).

Importancia del uso de software para la detección de interacciones medicamentosas.

Una de las responsabilidades del farmacéutico es prevenir a los pacientes de prescripciones inseguras y/o no efectivas. En particular, se debe evitar la prescripción de medicamentos que interactúan y puedan causar efectos adversos riesgosos, lo cual puede determinarse durante la validación de la prescripción médica por medio de sistemas informáticos de búsqueda, como son el software para la detección de interacciones medicamentosas. Existe evidencia suficiente de que el apoyo en la toma de decisiones mediante software para la vigilancia de interacciones medicamentosas puede reducir el número de interacciones potenciales peligrosas.²⁶

Los factores propuestos para evaluar el desempeño de programas de búsqueda de interacciones farmacológicas son:²⁶

Sensibilidad: habilidad de software para identificar correctamente aquellas interacciones farmacológicas que fueron definidas como clínicamente relevantes.

Especificidad: habilidad del software para ignorar aquellas interacciones farmacológicas que no fueron definidas como clínicamente relevantes.

Valor predictivo positivo: probabilidad de que cuando un alerta sea emitida por la computadora, resulte de una interacción farmacológica clínicamente significativa.

Valor predictivo negativo: probabilidad de que la ausencia de una alerta emitida por la computadora, refleje la ausencia de interacciones clínicamente significativas.

3. Justificación

Los pacientes que ingresan al servicio de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría con frecuencia reciben múltiples medicamentos para conseguir la máxima efectividad terapéutica y la estancia hospitalaria puede ser prolongada debido al estado agudo crítico en el que se encuentran. Esto incrementa el riesgo de que se presenten interacciones farmacológicas.^{13, 2}

La administración simultánea de medicamentos tiene el potencial de generar interacciones diversas en cuanto al tipo (farmacocinética, farmacodinámica) e intensidad (leve, moderada, severa y contraindicada), que pueden provocar un efecto nocivo o disminuir el efecto terapéutico.

Las interacciones medicamentosas pueden alterar la biodisponibilidad o el efecto farmacológico de otros medicamentos que se administran al mismo tiempo. Por esta razón es muy importante conocer las interacciones que se pueden presentar en pacientes del servicio de terapia intensiva para identificar y prevenir los riesgos de una inadecuada asociación de fármacos¹³ de lo contrario estas interacciones podrían complicar el estado de salud del paciente o disminuir el efecto terapéutico deseado.

4. Objetivos

4.1 General

- Identificar las interacciones farmacológicas potenciales en pacientes del servicio de terapia intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría.

4.2 Específicos

- Determinar la frecuencia de las posibles interacciones farmacológicas en pacientes del servicio de terapia intensiva por cada día de estancia hospitalaria.
- Determinar la frecuencia del grado de severidad de las interacciones potenciales que puedan presentarse en pacientes hospitalizados en el servicio de terapia intensiva.
- Identificar los medicamentos que presentan interacciones medicamentosas.
- Observar si existe relación entre los días de hospitalización con el número y severidad de las interacciones medicamentosas.
- Determinar la cantidad de medicamentos administrados a cada paciente por día y durante toda su estancia hospitalaria.
- Determinar el inicio de las principales interacciones farmacológicas de acuerdo al software Micromedex.®

5. Metodología

5.1 Diseño

Los expedientes revisados comprenden el periodo de junio del 2016 a marzo del 2017.

Se realizó en el servicio de terapia intensiva pediátrica (UTIP) del Instituto Nacional de Pediatría. La población incluyó 88 pacientes, una muestra representativa del ingreso anual a este servicio. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados desde 0 – hasta 18 años de edad.

En cuanto a los medicamentos se consideraron todos los prescritos durante la estancia en el servicio, independientemente de su forma farmacéutica, así como también las soluciones debido a la definición de medicamento: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.⁴⁴

5.2 Obtención de datos

Se recopiló información de las notas médicas de cada paciente como: edad sexo, fecha de ingreso, alta y número de medicamentos administrados durante toda su estancia hospitalaria, estos datos fueron registrados en una planilla Microsoft Excel® 2008.

Las posibles interacciones farmacológicas se identificaron utilizando el programa Micromedex®. Todas las IFF potenciales identificadas se registraron y clasificaron de acuerdo con su nivel de gravedad.

Micromedex® consiste en una base que clasifica las interacciones medicamentosas en 5 niveles de gravedad: contraindicado, mayor, moderado, menor y desconocido.^{3, 43}

Contraindicada: No deben utilizarse simultáneamente.

Mayor: La interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves.

Moderada: La interacción puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración en la terapia.

Menor: La interacción generalmente no requiere una modificación importante en la terapia.

Desconocida. Se desconoce evidencia.

5.3. Limitaciones del estudio

El estudio se delimitó solo a la posible aparición de una IFF, no en la aparición de consecuencias clínicas.

No todas las mediciones de los parámetros pudieron realizarse para los 88 pacientes. Como en los siguientes casos:

- Para los medicamentos con interacción no se incluye a todos los pacientes puesto que a algunos no se les administro algún medicamento involucrado con algún tipo de interacción.
- Para los pares de medicamentos con interacción no se incluye todos los pacientes puesto que algunos no presentaron pares de medicamentos que causara algún tipo de interacción.
- Para la determinación del número de medicamentos, los casos que faltan son aquellos pacientes a los que no se les administro determinado medicamento.

6. Análisis de Resultados

En este estudio se revisó la medicación de 88 pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales el 53.41% eran mujeres (47). Con una mediana de edad de 2.38 años.

Entre los 88 pacientes se contabilizaron 1204 prescripciones médicas, donde se administraron 161 medicamentos distintos; la tabla 1 enumera las exposiciones más comunes.

Medicamento	n	%
Cloruro de sodio	85	96.59
Cloruro de potasio	83	94.32
Glucosa	81	92.05
Omeprazol	80	90.91
Buprenorfina	74	84.09
Midazolam	72	81.82
Paracetamol	72	81.82
Gluconato de calcio	71	80.68
Sulfato de magnesio	70	79.55
Furosemida	69	78.41
Fosfato de potasio	51	57.95
Fluticasona	38	43.18
Meropenem	38	43.18
Vancomicina	36	40.91
Vecuronio	35	39.77
Dexametasona	30	34.09
Ceftriaxona	28	31.82
Metilprednisolona	27	30.68
Vitamina k	27	30.68
Fentanil	26	29.55
Bicarbonato de sodio	21	23.86
Ranitidina	21	23.86
Hidrocortisona	19	21.59
Norepinefrina	19	21.59
Dobutamina	18	20.45
Epinefrina (adrenalina)	18	20.45

Tabla 1. Porcentajes de administración de medicamentos más frecuentes.

Fueron identificadas 783 IFF potenciales diferentes acumuladas por estancia hospitalaria, que comprenden 223 combinaciones diferentes de medicamentos. Se utilizó el programa Micromedex® para clasificar el tipo de interacciones entre los medicamentos y de acuerdo con el mismo programa se identificó que 4.09% fueron interacciones contraindicadas, 44.06% fueron interacciones mayores, 47.13% fueron interacciones moderadas y 4.72% fueron interacciones leves, tal como se muestra en la Figura 1.

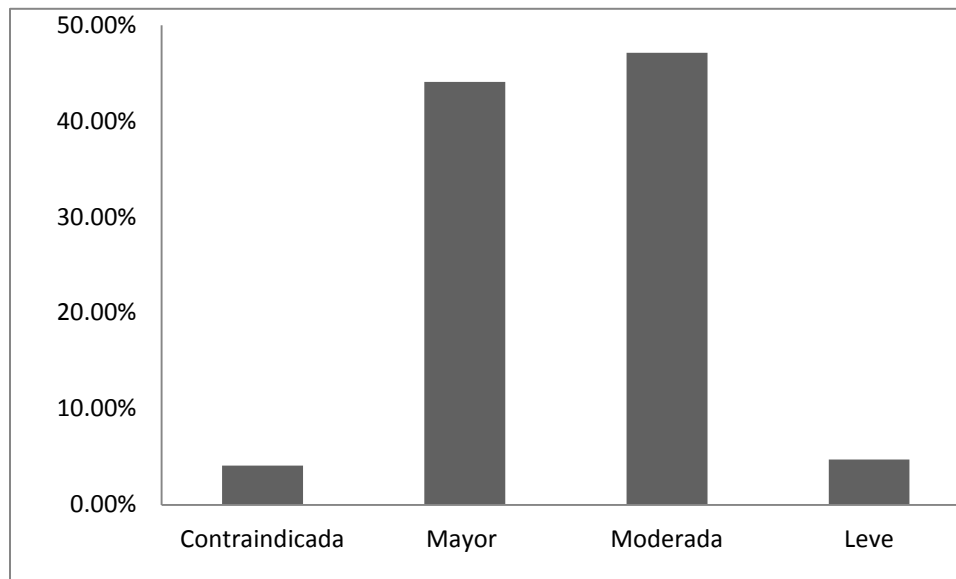


Figura 1. Frecuencia interacciones farmacológicas por gravedad. (n= 783)

Posibles interacciones farmacológicas por severidad

El 94.32% de los pacientes estuvo expuesto a más de una posible interacción independientemente de la gravedad; el resto de los pacientes no presentó ningún tipo de interacción.

El porcentaje de pacientes con al menos una IFF potencial con severidad contraindicada, mayor, moderado y leve se describe en la tabla 2.

Riesgo	n	%
Contraindicado	28	31.82
Mayor	81	92.05
Moderado	80	90.91
Leve	27	30.68

Tabla 2. Frecuencias de riesgos por pares de medicamentos administrados.

Pares de medicamento más frecuentes con posibilidad IFF

A continuación se muestran las principales combinaciones de medicamentos causantes de interacciones potenciales, con el nivel de severidad de dicha asociación.

Severidad	Pares de medicamentos	n	%
Contraindicada	Gluconato de calcio - Ceftriaxona	22	25.00
	Cisaprida – Fluconazol	2	2.27
	Cisaprida - Domperidona	1	1.14
	Desmopresina - Dexametasona	1	1.14
	Desmopresina - Furosemida	1	1.14
	Domperidona - Fluconazol	1	1.14
	Epinefrina – Linezolid	1	1.14
	Fluconazol - Voriconazol	1	1.14
	Linezolid- Norepinefrina	1	1.14

Tabla 3. Frecuencias de interacciones farmacológicas potenciales de severidad contraindicada.

Severidad	Pares de medicamentos	n	%
Mayor	Buprenorfina - Midazolam	64	72.73
	Fentanil – Midazolam	20	22.73
	Cloruro de potasio – Espironolactona	14	15.91
	Buprenorfina – Fentanil	12	13.64
	Claritromicina - Midazolam	11	12.50
	Omeprazol - Voriconazol	11	12.50
	Buprenorfina - Dexmedetomidina	10	11.36
	Captopril - Cloruro de potasio	9	10.23
	Furosemida - Tobramicina	8	9.09
	Metamizol - Furosemida	8	9.09
	Tobramicina – Vecuronio	6	6.82
	Piperacilina/Tazobactam - Vancomicina	6	6.8
	Piperacilina/Tazobactam - Vecuronio	6	6.82
	Captopril- Espironolactona	6	6.82
	Tobramicina - Vancomicina	5	5.68

Tabla 4. Frecuencias de interacciones farmacológicas potenciales con severidad mayor.

Severidad	Pares de medicamentos	n	%
Moderada	Midazolam - omeprazol	67	76.14
	Magnesio - Vecuronio	35	39.77
	Furosemida - Vecuronio	25	28.41
	Metilprednisolona - Vecuronio	17	19.32
	Salbutamol - Furosemida	14	15.91
	Furosemida - Hidrocortisona	14	15.91
	Fluconazol - Omeprazol	14	15.91
	Furosemida - Sucralfato	12	13.64
	Bromuro de ipratropio/Salbutamol - Furosemida	11	12.50
	Captopril – Furosemida	9	10.23
	Hidrocortisona - Vecuronio	9	10.23
	Fenitoina - Vecuronio	8	9.09
	Magnesio - Tobramicina	8	9.09
	Fluconazol - Midazolam	7	7.95
	Ciclosporina - Omeprazol	5	5.68
	Ciclosporina - Midazolam	5	5.68
Fluconazol - Fluticasona	5	5.68	

Tabla 5. Frecuencias de interacciones farmacológicas potenciales con severidad moderada.

Severidad	Pres de medicamentos	n	%
Leve	Gluconato de calcio - Sucralfato	9	10.23
	Cisaprida - Bromuro de ipratropio/Salbutamol	5	5.68
	Cianocobalamina - Vitamina c	3	3.41
	Furosemida - Fenitoina	3	3.41
	Penicilina G - Trobramicina	3	3.41
	Cianocobalamina - Omeprazol	2	2.27
	Fluconazol - Mestrenol	2	2.27

Tabla 6. Frecuencias de interacciones farmacológicas potenciales con severidad leve.

Estadística Inferencial

Con el número de medicamentos administrados, los días de estancias y las tendencias de otros parámetros se realizaron las comparaciones de estadística inferencial expuestos en la tabla 7.

Parámetro	n	Mediana [Rango]
Días de estancia	88	10.50 [7.00-15.25]
Medicamentos administrados	88	16.00 [12.00-21.00]
Medicamentos con posible interacción	83	9.50 [5.75-12.25]
Pares de medicamentos con interacciones	83	8.00 [4.00-12.25]
Pares de medicamentos con posibles interacciones diferentes/Días	83	0.63 [0.40-1.05]

Tabla 7. Mediana de los parámetros analizados en este estudio.

En tabla 8 se muestra el número de pacientes expuestos a los medicamentos más frecuentes. Se muestra también la mediana del número de días que se administraron dichos medicamentos y su respectivo recorrido intercuartílico.

Parámetro	n	Mediana Días [Rango]
Cloruro de sodio	85	7.00 [5.00-10.00]
Cloruro de potasio	83	7.00 [5.00-10.00]
Glucosa	81	8.00 [5.00-11.00]
Omeprazol	80	9.00 [5.00-13.00]
Buprenorfina	74	7.00 [5.00-11.00]
Midazolam	72	6.00 [4.00-10.00]
Paracetamol	72	8.00 [5.00-11.25]
Gluconato de Calcio	71	8.00 [5.00-11.00]
Sulfato de Magnesio	70	7.00 [5.00-10.00]
Furosemida	69	7.00 [5.00-10.00]

Tabla 8. . Prevalencia y mediana de medicamentos administrados.

A continuación en la tabla 9 se indica el número de pacientes que estuvieron expuestos a algún tipo de severidad.

Parámetro	n	Mediana [Rango]
No. Pares de severidad Contraindicados	28	1.00 [1.00-1.00]
No. Pares de severidad Mayor	81	3.00 [2.00-5.00]
No. Pares de severidad Moderada	80	3.50 [2.00-6.00]
No. Pares de severidad Leve	27	1 [1.00-2.00]

Tabla 9. Mediana de pares de medicamentos administrados con IFF por severidad.

Diferencia en los parámetros entre hombres mujeres.

Las diferencias entre hombres y mujeres fueron determinadas con la prueba de U de Mann-Whitney. De las tablas 10 a la 12 son señaladas las mediciones de varios parámetros por sexo, número de casos analizados y el valor p para cada prueba.

La diferencia entre hombres y mujeres de los pares de medicamentos con interacciones diferentes por día son expuestos en las figuras 2. Mediante diagramas de caja y bigotes; los sujetos que se salen del 95% de distribución son representados por asteriscos.

Parámetro	Sexo (n)	Mediana	Q1	Q3	Z	Valor p
Días de estancia	Masculino (41)	11	8	16	1.229	0.221
	Femenino (47)	10	7	13		
Medicamentos administrados	Masculino (41)	16	13	20	0.276	0.785
	Femenino (47)	16	12	23		
Medicamentos con interacción	Masculino (39)	10	6	11	1.263	0.209
	Femenino (44)	10	7	14		
Pares de medicamentos con interacciones diferentes	Masculino (39)	8	4	11	1.321	0.188
	Femenino (44)	9	5	17		
Pares de medicamentos con interacciones diferentes/Días de estancia	Masculino (39)	0.52	0.38	0.80	2.309	0.021
	Femenino (44)	0.82	0.44	1.15		

Tabla 10. Diferencia de diferentes variables entre hombres y mujeres.

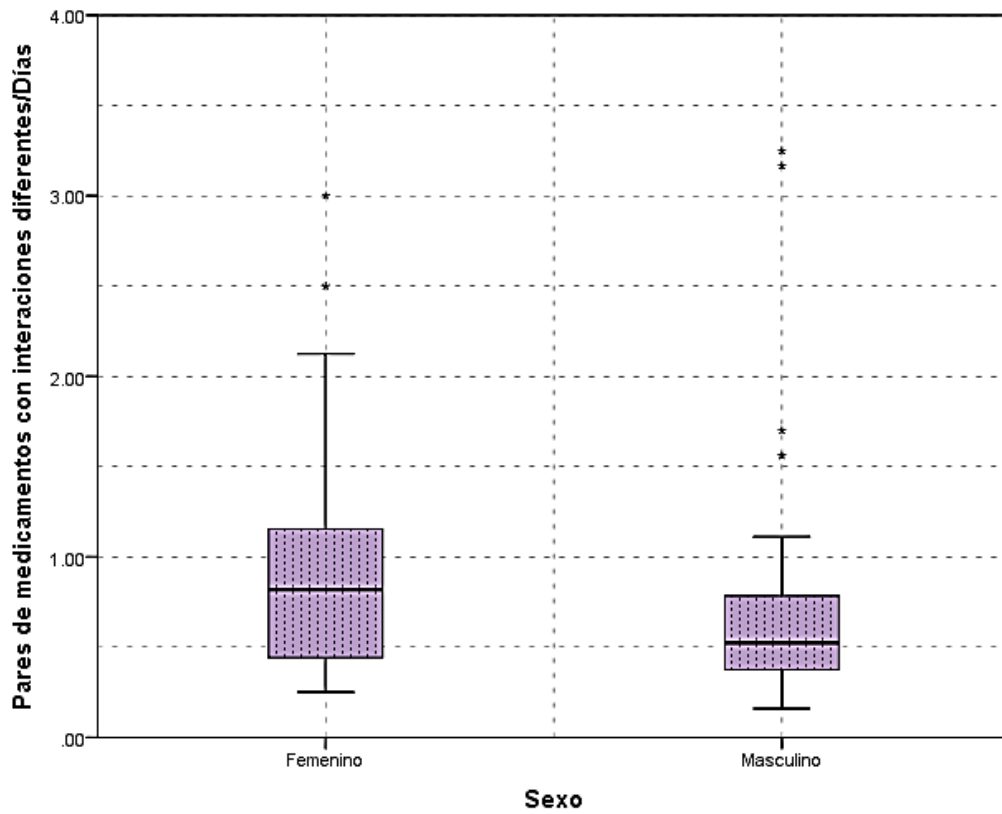


Figura 2. Diferencia de medicamentos con Interacción/Días entre hombres y mujeres

Parámetro	Sexo (n)	Mediana	Q1	Q3	Z	Valor p
Buprenorfina	Masculino (36)	9	5	14	1.107	0.271
	Femenino (38)	7	5	10		
Paracetamol	Masculino (35)	8	5	14	0.712	0.481
	Femenino (37)	8	5	11		
Gluconato de calcio	Masculino (31)	9	6	11	0.861	0.393
	Femenino (40)	6.5	5	11		
Glucosa	Masculino (40)	7.5	5	13	0.275	0.786
	Femenino (41)	8	5	10		
Sulfato de magnesio	Masculino (30)	8	4	10	0.131	0.899
	Femenino (40)	6.5	5	10.5		
Midazolam	Masculino (34)	6	4	10	0.34	0.738
	Femenino (38)	5.5	4	9		
Omeprazol	Masculino (39)	10	6	14	0.975	0.333
	Femenino (41)	9	5	11		
Furosemida	Masculino (32)	7.5	5.5	13.5	1.274	0.205
	Femenino (37)	7	4	10		
Cloruro de potasio	Masculino (40)	7	5	12	0.256	0.800
	Femenino (43)	7	5	9		
Furosemida	Masculino (40)	7	4.5	12	0.11	0.914
	Femenino (45)	7	5	10		

Tabla 11. Diferencia de administración de medicamentos más frecuentes entre hombres y mujeres.

La diferencia entre hombres y mujeres del número de pares de medicamentos con riesgo moderado se señala en la tabla 12 y es representado en la figura 3. Mediante diagramas de caja y bigotes; los sujetos que se salen del 95% de distribución son representados por asterisco.

Parámetro	Sexo (n)	Mediana	Q1	Q3	Z	Valor p
No. Pares de severidad Contraindicada	Masculino (15)	1	1	1	1.931	0.316
	Femenino (13)	1	1	1		
No. Pares de severidad Mayor	Masculino (39)	3	2	4	1.700	0.090
	Femenino (42)	4	2	7		
No. Pares de severidad Moderada	Masculino (39)	3	1	5	1.990	0.046
	Femenino (41)	5	2	7		
No. Pares de severidad Leve	Masculino (10)	1	1	2	0.701	0.570
	Femenino (17)	1	1	2		

Tabla 12. Diferencia entre hombres y mujeres del número de pares de medicamentos por severidad.

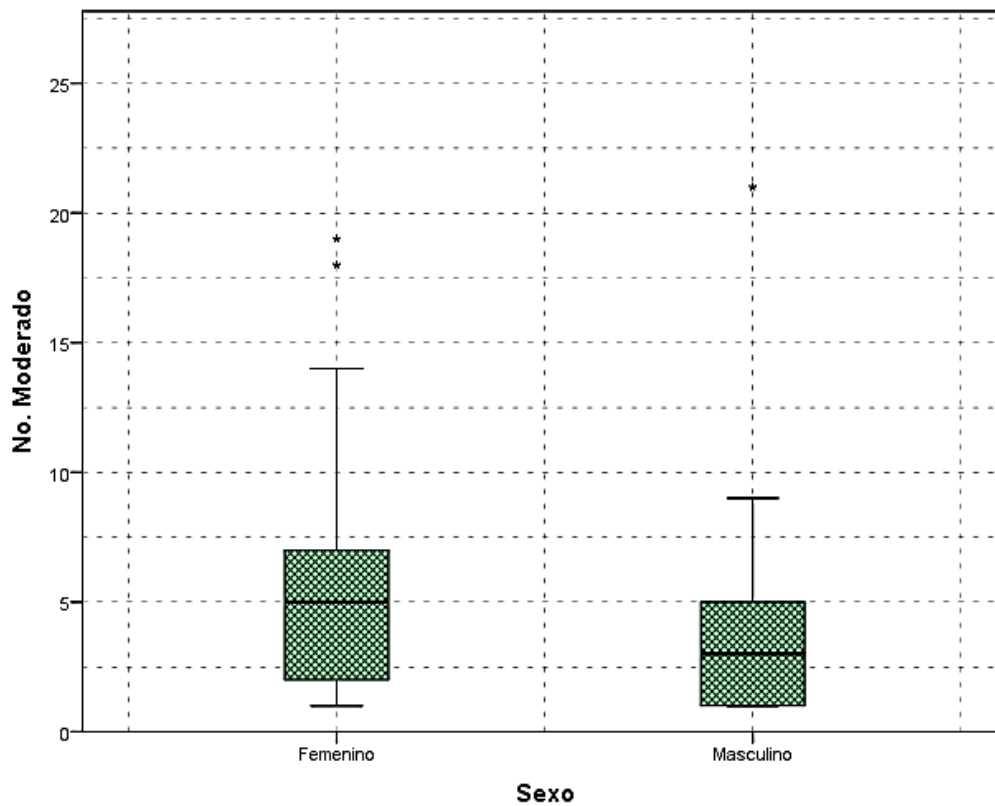


Figura 3. Diferencia de los pares de medicamento con severidad moderada entre hombres y mujeres

Relación entre los días de estancia y otras variables.

En la tabla 14 se señalan las correlaciones de varios parámetros y los días de estancia, así como el valor Rho, número de casos analizados y el valor p de todas las variables.

La mayoría de las variables si muestra una relación respecto al número de días a pesar de ello ninguna presenta una correlación fuerte.

	Rho	p	N
Medicamentos administrados	0.662	<0.001	88
Medicamentos con interacción	0.624	<0.001	88
Pares de medicamentos con interacciones diferentes	0.557	<0.001	88
Buprenorfina	0.628	<0.001	74
Paracetamol	0.363	0.002	72
Gluconato de calcio	0.468	<0.001	71
Glucosa	0.567	<0.001	81
Sulfato de magnesio	0.431	<0.001	70
Midazolam	0.444	<0.001	72
Omeprazol	0.616	<0.001	80
Furosemida	0.567	<0.001	69
Cloruro de potasio	0.482	<0.001	83
Cloruro de sodio	0.429	<0.001	85
No. Contraindicados	0.015	0.941	28
No. Mayor	0.367	0.001	81
No. Moderado	0.465	<0.001	80
No. Leve	0.009	0.965	27

Tabla 14.Correlaciones entre los días de estancia y otras variables.

7. Discusión de los resultados

En la práctica médica, es bastante común usar combinaciones de medicamentos con la capacidad de interactuar, y aunque no todas las interacciones de fármacos detectados en un paciente pueden ocurrir, su identificación es relevante ya que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas a medicamentos, toxicidad o pérdida de la eficacia del tratamiento, que además de las consecuencias adversas para los pacientes, puede aumentar los días de estancia hospitalaria y los costos.¹

El concepto de interacciones farmacológicas engloba cualquier interrelación de los fármacos con otros presentes en un paciente, que modifica la presencia o efecto de dicho fármaco en el organismo.^{28, 26}

En las interacciones farmacológicas siempre se hace referencia a “potencial”, debido en parte a que la expresión clínica de la interacción puede ser muy diferente entre un paciente y otro a causa de diferentes entornos ambientales, factores genéticos, de su enfermedad, entre otros.^{28, 26}

Teóricamente, las posibilidades de interacción entre los fármacos son muy elevadas, sin embargo, la frecuencia de aparición de las interacciones entre fármacos, ya sean beneficiosas o perjudiciales (adversas), de importancia clínica es difícil de cuantificar.^{29, 30}

En nuestro estudio basado en la hospitalización de 88 pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva. Sumaron un total de 1204 días de hospitalización. La posibilidad de presentar alguna interacción farmacológica se dio en el 94.32% (83 casos estudiados). Estos resultados son muy parecidos a un estudio nacional realizado en un hospital infantil en la Unidad de Cuidados Intensivos, en donde a pesar que el número de la muestra es diferente detectan interacciones potenciales en el 94% de la muestra seleccionada (47 pacientes), mientras que en el 6% de la muestra (3 pacientes) no presentaron interacciones.³¹

La prevalencia del 94.32% de interacciones potenciales encontradas en nuestro estudio supera el rango de los valores reportados en estudios internacionales informados en niños (3.8 a 75%).^{32,}

Existen una gran variabilidad en los valores de prevalencia de IFF potenciales informados en la literatura, que pueden explicarse por; la población incluida, el diseño del estudio, el software utilizado para su identificación o algoritmos utilizados para identificar IFF. ^{1,32}

Cabe mencionar que el software DRUG-REAX (Thomson Micromedex®) que se utilizó en el presente estudio ha demostrado ser altamente preciso^{6,10}, existen desacuerdos entre los compendios de interacción farmacológica, incluido este software para identificar y clasificar la gravedad de las posibles IFF en la población adulta ^{32, 35, 36} sin embargo no hay tales informes en el entorno pediátrico.

La cantidad de IFF detectadas en este estudio corresponden a 783 interacciones en total, resultando 223 combinaciones diferentes, en comparación de lo obtenido en otros estudios que reportan 393 IFF totales y 283 combinaciones diferentes,⁵ otro estudio reporta hasta 1 332 168 IFF totales que comprenden 3603 combinaciones distintas.³²

En cuanto a las IFF detectadas por Micromedex, en términos de severidad, nuestros resultados coinciden con lo reportado por varios estudios^{30, 5, 34} en población pediátrica ingresada a UTIP donde la mayoría de las interacciones detectadas fueron moderadas. (Figura 1)

Sin embargo la mayoría de los pacientes tuvieron más pares de medicamentos con severidad mayor con una mediana de 3 combinaciones de medicamentos, seguido de la severidad moderada con un aproximado de 4 combinaciones de medicamentos. Tabla 2 y 9

Esta secuencia es comparable con una investigación donde la mayoría de los participantes tuvo principalmente IFF con severidad mayor.³²

El número acumulado de IFF detectadas durante toda la estancia hospitalaria en nuestro estudio tuvo una mediana de 8, con una mediana de un par de medicamentos con IFF por cada día de hospitalización Tabla 7. Comparado con un estudio en niños ingresados a UTI reportan hasta 12 IFF distintas por toda la estadía y de 4 a 7 IFF diarias.³²

En nuestra investigación la media del número de medicamentos administrados por estancia hospitalaria fue de 16 medicamentos diferentes en un rango de 12 hasta 21 Tabla 7. Estudios en población pediátrica en Unidades de Cuidados Intensivos ^{31,32} reportan que la administración de medicamentos va desde 9 hasta 20 medicamentos diferentes.

La mediana de la cantidad de medicamentos administrados involucrado en algún tipo de IFF estuvo cercana a los 10 medicamentos. Tabla 7 Los pacientes en la unidad de cuidados

intensivos pediátricos reciben numerosos medicamentos debido a las condiciones clínicas asociadas. Sin embargo, hay datos limitados sobre estas interacciones farmacológicas en pacientes en UTIP.³⁴

Estudios realizados en adultos^{37,38} reportan que un mayor número de medicamentos diarios totales se asoció con un mayor potencial de IFF.

La mediana de los días de estancia fue próxima a los 11 días, Tabla 7. En los mismos estudios mencionados anteriormente^{31,32} reportan la mediana del número de días de estancia va desde 3 hasta 8 días, en nuestra investigación se supera estos valores reportados.

La mediana de la edad en nuestra muestra fue de 2.38 años un valor menor de otros estudios en población pediátrica en donde se detecta posibles IFF que reportan una mediana de edad entre 3 a 7.5 años.^{31, 32, 5, 34}

El general la administración del medicamento más frecuente fue cloruro de sodio (96.59%), con una mediana de 7 días, Tabla 1 y 8. En un estudio realizado en pacientes pediátricos ingresados a UTIP⁶ también se observó una mayor administración de este medicamento pero difiere en un 71.43%.

En este trabajo se detectó una relación moderada entre días con diferentes variables como: medicamentos administrados, medicamentos con interacción, pares de medicamentos con interacciones diferentes, diferentes medicamentos y pares de medicamentos con severidad mayor y moderada. Tabla 14 Sin embargo en la misma tabla se observa que el número de días no se relaciona con la aparición de posibles interacciones con riesgo contraindicado y leve.

Aunque son escaso los estudios cuantitativos que demuestran la magnitud de las interacciones farmacológicas en la unidad de Cuidados Intensivos, estos reportes han coincidido en que factores de riesgo involucrados, para que se presenten interacciones farmacológicas son: el número de fármacos, los días de hospitalización y las características del medicamento administrado.⁶

En nuestra investigación no se analizaron patologías, presencia de condiciones crónicas complejas y la raza, sin embargo es preciso mencionar que en la UTIP se encuentran los pacientes que requieren cuidado constante y atención especializada las 24 horas del día debido a su estado crítico.⁴⁰

De manera general se observa que la benzodiazepina (Midazolam) estuvo más involucrada en los pares de medicamentos con severidad mayor y moderada. Tablas 4 y 5

Este hallazgo se observó también en un estudio realizado en pacientes adultos que ingresaron a UTIP del INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias) en donde la benzodiazepina más frecuente involucrada en interacciones medicamentosas potenciales, fue Midazolam (218 de 266 casos).²⁶

En los pares contraindicados la exposición a Gluconato de Calcio y Ceftriaxona ocurrió en el 25% de los ingresos con una probabilidad de inicio no especificado. Tabla 3 El uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado en recién nacidos menores a 28 días de edad, debido al riesgo de formar precipitados cuando se mezclan en solución o en el torrente sanguíneo, precipita incluso si se administra a través de líneas separadas o secuencialmente. Se han producido reacciones fatales y mortales cuando los cristales se acumulan en los pulmones y los riñones de los neonatos.^{41, 42, 43}

En los pares con severidad mayor la exposición a Buprenorfina y Midazolam ocurrió en el 72.73% de los ingresos, seguidas por Fentanil y Midazolam en un 22.73% ambas con una probabilidad de inicio no especificado. Tabla 4. La administración conjunta de Buprenorfina y un depresor del Sistema Nervioso Central (SNC) puede provocar depresión aditiva del SNC y un mayor riesgo de depresión respiratoria. Si se requiere el uso concomitante, considerar reducir la dosis de uno o ambos agentes y monitorear signos respiratorios, sedación e hipotensión.⁴³

En cuanto a la depresión respiratoria como consecuencia potencial solo sería aplicable a pacientes con ventilación espontánea o aquellos con puntas nasales, puesto que en el caso de los pacientes con ventilación mecánica, al tener soporte para la misma, no implica el riesgo de presentar depresión respiratoria, además, de que dicha consecuencia también es una característica propia de los medicamentos involucrados.²⁶

El uso concomitante de Fentanil, que es un depresor del SNC, con otro depresor del SNC puede provocar depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda, que puede conducir al coma o la muerte. Si se requiere la administración conjunta, vigilar cuidadosamente a los pacientes que reciben Fentanil con otros depresores del SNC y ajustar la dosis de uno o ambos agentes.²⁸

El analgésico opioide (Fentanil) y la benzodiazepina (Midazolam) además de ser usados para sedación, la combinación brinda alivio de la ansiedad a los pacientes críticos con ventilación

mecánica y ayuda a la sincronización de los pacientes con el ventilador optimizando la oxigenación, por tanto, esta interacción es empleada en cuidados intensivos como ventaja terapéutica.²⁶

En los pares con severidad moderada la exposición de Midazolam y omeprazol ocurrió en el 76.14 % de los ingresos con una probabilidad de inicio retardado. Tabla 5 El uso concurrente de estos medicamentos puede provocar toxicidad por benzodiazepinas, depresión del SNC, ataxia, letargo.⁴³

En los pares con severidad leve la exposición a Gluconato de calcio y Sucralfato ocurrió en el 10.23% de los ingresos, con una probabilidad de inicio rápido. Tabla 6 El uso simultáneo del Sucralfato y calcio puede ocasionar una disminución de la eficacia del Sucralfato.⁴³

La consecuencia clínica más frecuente fue la depresión respiratoria, sin embargo en el servicio de terapia intensiva es muy común que el paciente se encuentre con ventilación mecánica por lo que es poco probable que esta interacción se presente.

El requerimiento de benzodiazepinas, otros hipnóticos y sedantes es demandante en una UTIP donde un alto porcentaje de pacientes se encuentran sedados en algún momento de la estancia en el servicio.²⁶

Sin embargo, las IFF más comunes no siempre representan el mayor riesgo; en cambio, IFF que surgen de medicamentos que se usan con menos frecuencia pueden ser de mayor riesgo, ya que los médicos no estarían al pendiente de ellos.

Se encontró que entre hombres y mujeres no hay diferencias excepto para el número de pares de medicamentos con interacciones diferentes por cada día de estancia hospitalaria con un valor z de 2.309 y un valor de significancia de 0.021. (Figura 2) Al igual que en el número de pares de medicamentos con riesgo moderado con un valor z de 1.990 y un valor de significancia de 0.046. (Figura 3)

En comparación con un estudio realizado en pacientes pediátricos sin IFF potenciales y aquellos con al menos una, fueron estadísticamente diferentes en términos de sexo, número de medicamentos recetados, días de estancia, presencia de reacciones adversas y diagnósticos clínicos.¹

Otro estudio llevado a cabo en la India durante 3 meses en 97 pacientes que ingresaron a UTI los hombres tenían más IFF potenciales (n = 105, 60.0%) en comparación con las mujeres (n = 70, 40.0%).³⁴

Son escasos los estudios realizados a nivel nacional sobre interacciones potenciales en pacientes pediátricos, los pocos que existen difieren en el software utilizado.

Nos limitamos a comparar con pocos artículos, ya que son escasos los estudios que se han hecho en pacientes pediátricos con ingreso a Unidades de Terapia Intensiva.

La clasificación potencial de IFF (Contraindicada, mayor, moderada y menor) puede ayudar a los médicos a identificar manifestaciones clínicas potenciales que requieren atención y vigilancia adicionales, ya que la eficacia del tratamiento puede verse comprometida si se evita el uso de ciertos medicamentos debido a IFF potenciales sin fundamento. La decisión sobre las medidas que deben tomar los médicos para minimizar el impacto potencial de IFF en sus pacientes debe determinarse de forma individual, y esto requiere una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio entre la interrupción del tratamiento vs. continuación del mismo pero con un monitoreo cercano.¹

8. Conclusiones

1. En este estudio se identificaron las interacciones potenciales de 88 pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva pediátrica por día y estancia hospitalaria. La prevalencia a una posible interacción farmacológica encontrada en este trabajo fue alta (94.32%).
2. Se determinaron las frecuencias de las posibles IFF diferentes detectadas durante todos los días de hospitalización por grado de severidad.
3. Se identificaron los medicamentos que más se administraron así como los que estuvieron involucrados en las principales IFF.
4. Únicamente se analizó la posible relación entre la variable de los días de estancia hospitalaria con las siguientes variables: el número de medicamentos, el número de medicamentos con interacción, días de estancia hospitalaria, pares de medicamentos diferentes por cada día y por el número total de días de estancia hospitalaria.
5. El número de medicamentos administrados por cada día de hospitalización se determinó a razón del número total de medicamentos diferentes administrados durante toda la estancia y los días de hospitalización.
6. El inicio, hablando en términos de posible aparición de las consecuencias clínicas de las IFF solo se determinaron para los pares más frecuentes por grado de severidad de acuerdo al programa Micromedex. ®
7. En este trabajo se presentan las posibles IFF, es necesario dar un seguimiento para poder corroborar que es lo que realmente sucede con cada uno de estos casos. Aunque la probabilidad de una consecuencia clínicamente significativa es baja no debe menospreciarse y menos cuando se trata de pacientes pediátricos en estado crítico.

9. Recomendaciones

1. Es importante la revisión de las interacciones farmacológicas en las prescripciones médicas, de esta manera se pueden prevenir consecuencias indeseables. Debe ser un paso primordial que siempre debe realizarse en la práctica clínica con el apoyo del seguimiento farmacoterapéutico.
2. Se debe considerar en un estudio posterior los padecimientos de ingreso al servicio de terapia intensiva, para saber si existe relación con la aparición de IFF.

10. Referencias

1. Morales-Ríos, O., Jasso-Gutiérrez, L., Reyes-López, A., Garduño-Espinosa, J., & Muñoz-Hernández, O. (2018). Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS ONE*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190882>
2. Norton A. HealthDay News. Las interacciones con medicamentos son comunes en niños hospitalizados señala un estudio. 15 de diciembre de 2014. Consulta 28 octubre 2016. <https://consumer.healthday.com/general-health-information-16/drug-interaction-news-215/las-interacciones-de-medicamentos-son-comunes-entre-los-ni-ntilde-os-hospitalizados-se-ntilde-ala-un-estudio-694690.html>
3. Feinstein, J., Dai, D., Zhong, W., Freedman, J., & Feudtner, C. (2015). Potential Drug-Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals. *Pediatrics*, 135(1), e99-e108.
4. Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía · Junta de Andalucía 2010. Consulta 16 dic 2016. www.bvsspa.com/profesionales/bbdd-y-otros-recursos/recursos/micromedex
5. Tegegn, H., Assen, M., Dula, F., & Bhagavathula, A. (2016). PIH12 - Potential Drug-Drug Interactions in Pediatric Wards of Gondar University Hospital, Ethiopia: A Cross Sectional Study. *Value in Health*, 19(3), A174. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.1455>
6. Santibáñez S, Claudia, Roque E, Jorge, Morales V, Gonzalo, & Corrales W, Raúl. (2014). Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Revista chilena de pediatría*, 85(5), 546-553. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000500004>

7. Ismail, M., Iqbal, Z., Khan, M. I., Javaid, A., Arsalan, H., Farhadullah, ... Khan, J. A. (2013). Frequency, Levels and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in a Pediatrics Ward of a Teaching Hospital in Pakistan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(3), 401–406. <https://bidi.uam.mx:6990/10.4314/tjpr.v12i3.19>
8. Bhagavathula, A. S., Berhanie, A., Tigistu, H., Abraham, Y., Getachew, Y., Khan, T. M., & Unakal, C. (2014). Prevalence of potential drug-drug interactions among internal medicine ward in University of Gondar Teaching Hospital, Ethiopia. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(Suppl 1), S204-S208. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C1172>
9. Vidal M, Baldrich A., Arcos P., (2002). Errores en la administración de medicamentos por vía oral en dos centros sociosanitarios. *Farmacia Hospitalaria*, 26(5), 287-293.
10. Hansten P, Horn J. (2006) *Drug interactions analysis and management* St. Louis, Missouri: Ed. Wolters Kluwer Health.
11. Molina J., Cruz M. (2010). Aspectos básicos de las interacciones medicamentosas: una revisión para el clínico. *Revista Psiquis México* 9(4):96-102.
12. Oscanoa, T. (2013). Interacción medicamentosa en Geriatria. *Anales De La Facultad De Medicina*, 65(2), 119-126. <https://doi.org/10.15381/anales.v65i2.1403>
13. Girona Brumós L. (2012) *Introducción a las interacciones farmacológicas 1º Edición*. Cap.1 Interacciones farmacológicas: descripción, mecanismos y actitud clínica ante las interacciones farmacológicas. Recuperado el 05 de febrero de 2018, de <https://booksmedicos.org/?s=interacciones+farmacologicas>
14. Hernández Chávez A. (2014) Cap.15 *Farmacología general una guía de estudio*. Interacciones farmacológicas. (pp. 137 – 148). México. Mc Graw Hill Interamericana Editores. S.A. de C.V.
15. Florez J.(2014) Cap. 10 *Farmacología Humana, Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas*. 6ta. Edición. (pp. 178-191). España. Elsevier Masson.
16. Battista E. (2013) Cap. 1 *Lo esencial en farmacología. Introducción a la farmacología*. 4ta. Edición. (pp 1-19). España. Elsevier.

17. Corrie, K., y Hardman, J. G. (2014). Mechanisms of drug interactions: Pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 15(7), 305-308. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2014.04.005>
18. Preskorn, S., Shah, R., Neff, M., Golbeck, A., & Choi, J. (2007). The Potential for Clinically Significant Drug-Drug Interactions Involving the CYP 2D6 System: Effects with Fluoxetine and Paroxetine versus Sertraline. *Journal of Psychiatric Practice*, 13(1), 5-12.
19. Romac, D.R.; Albertson, T.E.(1999) Drug interactions in the intensive care unit. *Clin Chest Med.*, 20,385-399.
20. Stockey, I. H. (2004). *Interacciones farmacológicas*, 1ª Edición. España. Pharma Editores: Barcelona.
21. Bertram G. (2016) Cap. 59 *Farmacología Básica y Clínica. Aspectos especiales de la farmacología perinatal y pediátrica*. 13ª Edición (pp. 1013-1022.) México: McGraw-Hill.
22. Rang D. (2016). Sección 9. *Metabolismo y eliminación de los fármacos. Farmacología*. 8ª Edición. (pp. 116- 124) España. Elsevier.
23. Lubomirov R., Guerra P.(2006). *Interacciones Medicamentosas en Farmacología. Manual Normon*. 8a. ed. Madrid: 31:415-482.
24. Yang, J., Jamei, M., Yeo, K. R., y Rostami-Hodjegan, G. T. T. and A. (2007, septiembre 30). Prediction of Intestinal First-Pass Drug Metabolism. *Current Drug Metabolism*. <http://www.eurekaselect.com/59914/article>
25. Brewer, L., & Williams, D. (2012). Drug interactions that matter. *Medicine*, 40(7), 371-375. <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2012.04.008>
26. Jacobo Vargas, T.B.(2013). *Identificación de interacciones medicamentosas potenciales en órdenes medicas de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tesis de Licenciatura, UNAM.*

27. Lima, R. E. F., y Cassiani, S. H. D. B. (2009). Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 17(2), 222-227. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692009000200013>
28. Galindo Ocaña, F.J. (2010) Estudio de interacciones en pacientes pluripatológicos en atención primaria, prevalencia, mapa de interacciones, factores que la modifican y efectos de un estudio de intervención. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla. Recuperado de http://fondosdigitales.us.es/media/thesis/1182/S_D_PROV40.pdf
29. Kremers.(2002) In vitro test for predicting drug-drug- interactions: the need for validated procedures. *Pharmacol Toxicol*; 91 (5): 209-17
30. López Pérez L. (2012) Detección de reacciones adversas secundarias a interacciones medicamentosas en pacientes del servicio de pediatría del Hospital Central Norte de PEMEX. Tesis de Posgrado. UNAM.
31. Suarez Hortiales S. (2008) Interacciones medicamentosas en la unidad de terapia intensiva quirúrgica. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis de Posgrado. UNAM.
32. Dai, D., Feinstein, J. A., Morrison, W., Zuppa, A. F., & Feudtner, C. (2016). Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Pediatric Patients in Intensive Care Units of U.S. Children's Hospitals. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 17(5), e218-e228. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000684>
33. Langerová, P., Prokes, M., Konvalinka, M., Fürstová, J., & Urbánek, K. (2013). Incidence of potential drug interactions in medication prescriptions for children and adolescents in the University Hospital Olomouc, Czech Republic. *European Journal of Pediatrics*, 172(5), 631–638. <https://bidi.uam.mx:6990/10.1007/s00431-013-1933-7>

34. Rao, C., Shenoy, V., & Udaykumar, P. (2019). Potential drug–drug interactions in the pediatric intensive care unit of a tertiary care hospital. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 10(2), 63–68. https://bidi.uam.mx:6990/10.4103/jpp.JPP_27_19
35. Barrons, R. (2004). Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 61(4), 380–385. <https://bidi.uam.mx:6990/10.1093/ajhp/61.4.380>
36. Vonbach, P., Dubied, A., Krähenbühl, S., & Beer, J. H. (2008). Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharmacy World & Science*, 30(4), 367-374. <https://doi.org/10.1007/s11096-008-9191-x>
37. Hanlon, J. T., Pieper, C. F., Hajjar, E. R., Sloane, R. J., Lindblad, C. I., Ruby, C. M., & Schmader, K. E. (2006). Incidence and Predictors of All and Preventable Adverse Drug Reactions in Frail Elderly Persons After Hospital Stay. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*, 61(5), 511–515. <https://bidi.uam.mx:6990/10.1093/gerona/61.5.511>
38. Johnell, K., y Klarin, I. (2007). The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety*, 30(10), 911–918. <https://bidi.uam.mx:6990/10.2165/00002018-200730100-00009>
39. Reis, A. M. M., y De Bortoli Cassiani, S. H. (2011). Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*, 66(1), 9-15. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000100003>
40. Aguilar García, C. R, y Martínez Torres C. (2017). La realidad de la Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*, 31(3), 171-173. Recuperado en 10 de enero de 2020, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092017000300171&lng=es&tlng=es.

41. Epocrates Free Online. Disponible en : <https://online.epocrates.com/> acceso 27 Nov 2019

42. Drugs.com. Disponible en <https://www.drugs.com/> acceso 27 Nov 2019.

43. Micromedex. Disponible en Bidi UNAM. Acceso 27 Nov 2019

44. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (Revisado 03Nov19)

11. Anexos

Tabla 1. Porcentajes de administración de medicamentos.

Medicamento	Se administró (%)
Cloruro de sodio	96.59
Cloruro de potasio	94.32
Glucosa	92.05
Omeprazol	90.91
Buprenorfina	84.09
Midazolam	81.82
Paracetamol	81.82
Gluconato de calcio	80.68
Sulfato de magnesio	79.55
Furosemida	78.41
Fosfato de potasio	57.95
Fluticasona	43.18
Meropenem	43.18
Vancomicina	40.91
Vecuronio	39.77
Dexametasona	34.09
Ceftriaxona	31.82
Metilprednisolona	30.68
Vitamina k	30.68
Fentanil	29.55
Bicarbonato de sodio	23.86
Ranitidina	23.86
Hidrocortisona	21.59
Norepinefrina	21.59
Dobutamina	20.45
Epinefrina (adrenalina)	20.45
Espironolactona	18.18
Albuterol(salbutamol)	15.91
Cefepime	15.91
Albumina	15.91
Prazosin	15.91
Sulfametoxazol-trimetorpim	15.91
Claritromicina	14.77

Fluconazol	14.77
Oseltamivir	14.77
Sucralfato	14.77
Dexmedetomidina (Precedex)	13.64
Voriconazol	13.64
Dicloxacilina	12.5
Milrrinona	12.5
Ketorolaco	11.36
Captopril	10.23
Cisaprida	10.23
Filgastrim	10.23
Penicilina G	10.23
Tobramicina	10.23
Clindamicina	9.09
Levetiracetam	9.09
Teicoplanina	9.09
Cefalotina	7.95
Cefotaxime	7.95
Metronidazol	7.95
Piperacilina/ Tazobactam	7.95
Amlodipino	6.82
Anfotericina B complejo lipídico	6.82
Caspofungina	6.82
Fenitoina	6.82
Insulina Humana R	6.82
Lactulosa	6.82
Lidocaina	6.82
Aciclovir	5.68
Almidón	5.68
Ciclosporina	5.68
Ipratropium(atrovent)	5.68
Ondasetron	5.68
Benzoato de sodio	4.55
Clonazepam	4.55
Colistina	4.55
Domperidona	4.55
Inderal	4.55
Valganciclovir	4.55
Vitamina D	4.55
Ácido fólico	3.41
Bumetanida	3.41
Gammar I.V	3.41
Hidroclorotiazida	3.41

Hipromelosa	3.41
Levosimendan	3.41
Lopuridol	3.41
Octeotride	3.41
Prednisona	3.41
Rifaximina	3.41
Ursodiol	3.41
Vitamina	3.41
Vitamina C	3.41
Acetazolamida	2.27
Ácido nicotínico	2.27
Ácido valproico	2.27
Bicarbonato de potasio	2.27
Budesonida	2.27
Cianocobalamina	2.27
Desmopresina	2.27
Dexpantenol	2.27
Enalapril	2.27
Ertapenem	2.27
Fenobarbital	2.27
Gluconato de zinc	2.27
Haloperidol	2.27
Hidroxiclороquina (plaquenil)	2.27
Hidroxido de aluminio	2.27
Linezolid	2.27
Metilcelulosa	2.27
Metroclopramida	2.27
Morfina	2.27
Piridoxina	2.27
Potasio	2.27
Riboflavina	2.27
Sildenafil	2.27
Tiamina	2.27
Tiopental	2.27
Vigabatrina	2.27
Vitamina E	2.27
Ácido mefenámico	1.14
Amoxicilina	1.14
Anfotericina B	1.14
Anfotericina B liposomal	1.14
Bicarbonato de sodio	1.14
Bosentan	1.14
Carbonato de calcio	1.14

Carboximetilcelulosa	1.14
Centrum Jr+hierro	1.14
Ciprofloxacino	1.14
Dexmetilfenidato	1.14
Difenhidramina	1.14
Enoxaparina de sodio	1.14
Heparina	1.14
Hidroxido de magnesio	1.14
Hidroxiurea	1.14
Ibuprofeno	1.14
Inmunoglobulina	1.14
Isoniazida	1.14
Lacosamida	1.14
Leucovorin	1.14
Levocarnitina	1.14
Liotironina	1.14
Mestranol (Lutoral)	1.14
Manitol	1.14
Mesalamina	1.14
Miconazol	1.14
Mupirocina	1.14
Neomicina	1.14
Neosporin	1.14
Omega 3	1.14
Óxido de zinc	1.14
Pulmozime	1.14
Ropivacaina	1.14
Polietilen y propilenglicol (Sistane)	1.14
Tacrolimus	1.14
Trimetropim	1.14
Vasopresina	1.14
Zatioprina	1.14

Tabla 2. Porcentajes de los pares administrados.

Riesgo	Pares de medicamentos	Se administró (%)
Contraindicado	Gluconato de calcio y ceftriaxona	25
	Cisaprida y fluconazol	2.27
	Linezolid y norepinefrina	1.14
	Fluconazol y voriconazol	1.14
	Epinefrina y linezolid	1.14
	Domperidona y fluconazol	1.14
	Desmopresina y furosemida	1.14
	Desmopresina y dexametasona	1.14
	Claritromicina y fluconazol	1.14
	Cisaprida y domperidona	1.14
Mayor	Buprenorfina y midazolam	72.73
	Fentanil y midazolam	22.73
	Cloruro de potasio y espironolactona	15.91
	Buprenorfina y fentanil	13.64
	Omeprazol y voriconazol	12.50
	Claritromicina y midazolam	12.50
	Buprenorfina y dexmedetomidina	11.36
	Captopril y cloruro de potasio	10.23
	Metamizol (Dipirona) y furosemida	9.09
	Furosemida y tobramicina	9.09
	Tobramicina y vecuronio	6.82
	Piperacilina/tazobactam y vecuronio	6.82
	Piperacilina/tazobactam y vancomicina	6.82
	Claritromicina y fluticasona	6.82
	Captopril y espironolactona	6.82
	Tobramicina y vancomicina	5.68
	Fluticasona y voriconazol	5.68
	Claritromicina y voriconazol	5.68
	Claritromicina y Trimetropim/ Sulfametoxazol	5.68
	Claritromicina y dexametasona	5.68
	Furosemida y ketorolaco	4.55
	Fentanil y fluconazol	4.55
	Fentanil y fenitoina	4.55
	Claritromicina y fentanil	4.55
	Corportasin y espironolactona	3.41
	Ciclosporina y voriconazol	3.41

	Captopil y corpotasin	3.41
	Buprenorfina y clonazepam	3.41
	Amlodipino y claritromicina	3.41
	Amlodipino y ciclosporina	3.41
	Ondasetron y voriconazol	2.27
	Metamizol (Dipirona) e hidrocortisona	2.27
	Lidocaina y fenitoina	2.27
	Furosemida y ácido mefenamico	2.27
	Espironolactona y trimetropim	2.27
	Dexametasona y ketorolaco	2.27
	Caspofungina y ciclosporina	2.27
	Buprenorfina y tiopental	2.27
	Buprenorfina y onda entrón	2.27
	Buprenorfina y fenobarbital	2.27
	Tracidex y vecuronio	1.14
	Tracidex y vancomicina	1.14
	Trimetropim/Sulfametoxazol y vasopresina	1.14
	Prednisona y tacrolimus	1.14
	Paracetamol y isoniazida	1.14
	Omeprazol y tacrolimus	1.14
	Neosporin y vecuronio	1.14
	Morfina y sertralina	1.14
	Morfina y ondasetron	1.14
	Midazolam y tiopental	1.14
	Midazolam y fenobarbital	1.14
	Midazolam y buprenorfina	1.14
	Metamizol y sertralina	1.14
	Metamizol y metilprednisolona	1.14
	Metamizol y espironolactona	1.14
	Metamizol y ácido mefenamico	1.14
	Lidocaína y fenitoina	1.14
	Leucovorina y Sulfametoxazol/Trimetropim	1.14
	Ketorolaco y metilprednisolona	1.14
	Insulina y octeotride	1.14
	Ibuprofeno y metilprednisolona	1.14
	Ibuprofeno y espironolactona	1.14
	Hidróxido aluminio y fenitoina	1.14
	Hidroxiclороquina y voriconazol	1.14
	Haloperidol y voriconazol	1.14
	Haloperidol y Sulfametoxazol/Trimetropim	1.14
	Haloperidol y morfina	1.14
	Gluconato de calcio y eltrombopag	1.14
	Furosemida y neosporin	1.14
	Furosemida y neosporin	1.14
	Furosemida y neomicina	1.14

	Furosemida e ibuprofeno	1.14
	Furosemida y dexmedetomidina	1.14
	Fluconazol y octeotride	1.14
	Fluconazol y metronidazol	1.14
	Fluconazol y fenobarbital	1.14
	Fentanil y voriconazol	1.14
	Fentanil y tipental	1.14
	Fentanil y precedex	1.14
	Fentanil y linezolid	1.14
	Espironolactona y Sulfametoxazol/Trimetropim	1.14
	Enalapril y Sulfametoxazol/Trimetropim	1.14
	Enalapril corpotasin	1.14
	Enalapril cloruro de potasio	1.14
	Eltrombopag y Sulfametoxazol/Trimetropim	1.14
	Eltrombopag y magnesio	1.14
	Domperidona y ranitidina	1.14
	Dexmedetomidina y morfina	1.14
	Dexametasona y metamizol (Dipirona)	1.14
	Dexametasona y fentanil	1.14
	Colistimetato y neomicina	1.14
	Clonazepam y morfina	1.14
	Claritromicina y ondasetron	1.14
	Claritromicina y domperidona	1.14
	Claritromicina y clonazepam	1.14
	Ciprofloxacino y voriconazol	1.14
	Ciprofloxacino e insulina	1.14
	Ciclosporina y fentanil	1.14
	Captopril y trimetropim	1.14
	Buprenorfina y precedex	1.14
	Buprenorfina y linezolid	1.14
	Buprenorfina y difenhidramina	1.14
	Buprenorfina y dexametasona	1.14
	Buprenorfina y desmopresina	1.14
	Amlodipino y tacrolimus	1.14
	Adrenalina y propanolol	1.14
	Ácido mefenamico y metilprednisolona	1.14
	Ácido mefenamico y espironolactona	1.14
	Ácido mefenamico y bicarbonato de sodio	1.14
Moderado	Midazolam y omeprazol	76.14
	Magnesio y vecuronio	39.77
	Furosemida y vecuronio	28.41
	Metilprednisolona y vecuronio	19.32
	Furosemida e hidrocortisona	15.91
	Fluconazol y omeprazol	15.91
	Albuterol y furosemida	15.91

Furosemida y sucralfato	13.64
Bromuro de Ipratropio/Salbutamol y furosemida	12.5
Hidrocortisona y vecuronio	10.23
Captopril y furosemida	10.23
Magnesio y tobramicina	9.09
Fenitoina y vecurnio	9.09
Fluconazol y midazolam	7.95
Claritromicina y metilprednisolona	6.82
Fluconazol y fluticasona	5.68
Dexametasona y vecuronio	5.68
Ciclosporina y omeprazol	5.68
Ciclosporina y midazolam	5.68
Furosemida y propanolol	4.55
Ciclosporina y Trimetropim/ Sulfametoxazol	4.55
Ciclosporina y furosemida	4.55
Caspofungina y dexametasona	4.55
Gluconato de calcio y hidroclorotiazida	3.41
Dexametasona y fluconazol	3.41
Dexametasona y fenitoina	3.41
Clindamicina y vecuronio	3.41
Ciclosporina y metilprednisolona	3.41
Claritromicina y ciclosporina	3.41
Metilprednisolona y fenobarbital	2.27
Hidrocortisona y fenitoina	2.27
Furosemida y sildenafil	2.27
Furosemida y morfina	2.27
Fluconazol y fenitoina	2.27
Clonazepam y fluconazol	2.27
Claritromicina y linezolid	2.27
Ciclosporina y espirolactona	2.27
Captopril y hidroclorotiazida	2.27
Anfotericina b complejo lipídico y ciclosporina	2.27
Tracidex y vecuronio	1.14
Metilprednisolona y fenitoina	1.14
Lutoral y voriconazol	1.14
Levotiroxina y sucralfato	1.14
Levotiroxina y omeprazol	1.14
Insulina y mesalamina	1.14
Insulina y Trimetropim/ Sulfametoxazol	1.14
Ibuprofeno y propanolol	1.14
Hidroclorotiazida y metilprednisolona	1.14
Gluconato de calcio y sucralfato	1.14
Gluconato de calcio y ciprofloxacino	1.14
Gabapentina y morfina	1.14
Fluconazol y tracidex	1.14

	Fluconazol y propanolol	1.14
	Fenitoina y prednisona	1.14
	Enalapril furosemida	1.14
	Dexametasona y ketorolaco	1.14
	Dexametasona y fenobarbital	1.14
	Bromuro de Ipratropio/Salbutamol y hidroclorotiazida	1.14
	Colistimetato y vecuronio	1.14
	Ciprofloxacino y sucralfato	1.14
	Ciprofloxacino y metilprednisolona	1.14
	Ciprofloxacino y levotiroxina	1.14
	Ciprofloxacino e hidrocortisona	1.14
	Ciclosporina y prednisona	1.14
	Ciclosporina y miconazol	1.14
	Ciclosporina y fenobarbital	1.14
	Ciclosporina y fenitoina	1.14
	Ciclosporina y enalapril	1.14
	Centrum y fenobarbital	1.14
	Captopril metamizol	1.14
	Budesonida y claritromicina	1.14
	Budenosina y ciprofloxacino	1.14
	Bosentam y sildenafil	1.14
	Azatioprima y ciclosporina	1.14
	Anfotericina b liposomal y ciclosporina	1.14
	Anfotericina b liposomal y dexametasona	1.14
	Anfotericina b y ciclosporina	1.14
	Alopurinol e hidróxido de aluminio	1.14
Leve	Gluconato de calcio y sucralfato	10.23
	Cisaprida y combivent	5.68
	Cianocobalamina y vitamina c	3.41
	Furosemida y fenitoina	3.41
	Penicilina G y tobramicina	3.41
	Cianocobalamina y omeprazol	2.27
	Fluconazol y mestrenol (lutoral)	2.27
	Cefotaxime y tobramicina	1.14
	Centrum y bicarbonato	1.14
	Centrum y omeprazol	1.14
	Centrum y sucralfato	1.14
	Dicloxacilina y tobramicina	1.14
	Fenitoina y ranitidina	1.14
	Hidrocortisona y mestrenol (lutoral)	1.14
	Hidróxido de aluminio y sucralfato	1.14
	Metronidazol y fenobarbital	1.14
	Piperacilina/tazobactam y tobramicina	1.14