



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LA
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA QUIRÚRGICA
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ**

TESIS

QUE PARA OBTENER TÍTULO DE

PEDIATRIA

PRESENTA

SABINO SUÁREZ HORTIALES

DIRECTOR DE TESIS
DR. CARLOS DE LA TORRE GONZALEZ
JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D.F.

JULIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LA UNIDAD DE
TERAPIA INTENSIVA QUIRÚRGICA DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

POR

SABINO SUÁREZ HORTIALES

TESIS PROPUESTA PARA OBTENER TITULO DE PEDIATRIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

JULIO 2008

DR. CARLOS DE LA TORRE GONZALEZ
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de otorrinolaringología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

M. en C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA
Asesor Metodológico
Adscrita del departamento de Psiquiatría
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a Dios por la oportunidad que me dio de estar en esta vida y por haberme dado a las personas que conozco ya que han sido mi apoyo y mi guía.

A mi Madre que siempre ha sido fuente de inspiración y el ejemplo más grande a seguir, por todo el amor y apoyo que me ha brindado durante toda mi vida.

A la memoria de mi padre, tu luz y tu protección han sido siempre mi guía

A mi esposa la cual siempre ha mostrado su apoyo, amor incondicional y su comprensión. Siendo mi confidente y mi mejor amiga

A mi hijo que con una sonrisa me hace la vida mas brillante y que me inspira para seguirme superando.

A mis hermanos que son un ejemplo a seguir y por ser mis amigos incondicionales

INDICE

Marco Teórico	1
Factores de aumentan la probabilidad de interacciones	1
Mecanismos de producción de las interacciones	2
Interacciones de carácter farmacocinética	3
Interacciones de carácter farmacodinámico	7
Interacciones farmacológicas con alimentos	8
Objetivos	12
Justificación	13
Metodología	14
Diseño	14
Población del estudio	14
Muestreo	14
Tamaño de la muestra	14
Criterios de selección	14
Variables	14
Descripción del estudio	15
Consideraciones éticas	15
Análisis estadístico	15
Resultados	16
Discusión	17
Conclusiones	19
Anexos	20
Bibliografía	24

INDICE

Marco Teórico	1
Factores de aumentan la probabilidad de interacciones	1
Mecanismos de producción de las interacciones	2
Interacciones de carácter farmacocinética	3
Interacciones de carácter farmacodinámico	7
Interacciones farmacológicas con alimentos	8
Objetivos	12
Justificación	13
Metodología	14
Diseño	14
Población del estudio	14
Muestreo	14
Tamaño de la muestra	14
Criterios de selección	14
Variables	14
Descripción del estudio	15
Consideraciones éticas	15
Análisis estadístico	15
Resultados	16
Discusión	17
Conclusiones	19
Anexos	20
Bibliografía	24

MARCO TEORICO

Se denominan interacciones medicamentosas aquellas respuestas farmacológicas que no pueden ser explicadas por la acción de un solo fármaco sino que son debidas a los efectos de dos o más sustancias actuando de manera simultánea sobre el organismo¹⁻⁴.

Las consecuencias de las interacciones farmacológicas son variables, unas veces pueden resultar beneficiosas y de hecho se aprovechan en la clínica para obtener un beneficio terapéutico. Sin embargo, las interacciones que más preocupan porque complican la evolución clínica del paciente son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, ya sea porque aumentan los efectos adversos o porque disminuyen el efecto terapéutico buscado.⁴ La frecuencia con que una interacción tiene consecuencia desfavorable para el paciente por toxicidad o por ineficacia, junto con otras características determina la relevancia clínica de la interacción. Otro aspecto muy importante para establecer la relevancia clínica es la gravedad del efecto de la interacción y en particular aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente.¹

Se puede decir que es un tema cada vez mas preocupante pues cada día es mas frecuente la poli terapia ya sea porque el paciente padezca más de un padecimiento, o por la existencia de una sola enfermedad pero con diversos síntomas que requieran varios tratamientos. Por lo tanto la probabilidad de que un paciente sufra interacciones o reacciones adversas aumentan exponencialmente con el número de fármacos que recibe, de maneara que los pacientes que toman entre 2 y 5 fármacos tienen un 20 % de posibilidades de presentar interacciones y aquellos que reciben mas de 6, un 80%. El consumo de medicamentos en pacientes hospitalizados se sitúa en promedio entre 9-14 fármacos.¹⁻⁵

FACTORES QUE AUMENTAN LA PROBALIDAD DE INTERACCIONES

1. Factores Relacionados con el Fármaco.

En general es más probable que aparezcan interacciones clínicamente significativas si se administran dosis superiores a las habituales de los fármacos que potencialmente interactúan entre sí, si son ingeridos simultáneamente o con poca diferencia de tiempo entre uno y otro, y cuando el tratamiento continúa durante varios días o semanas. También influye la vía de administración y la forma farmacéutica del medicamento administrado. El hecho de que se administre en forma de solución o en cubierta entérica o de liberación retardada, puede afectar la posibilidad de interacción, quizá debido a las diferencias de la velocidad de absorción de los preparados.⁵⁻⁷

Así mismo es necesario tener especial cuidado con los fármacos que muestran un metabolismo dosis dependiente, como la fenitoína o con margen terapéutico muy estrecho en los que un pequeño incremento en la concentración plasmática puede producir toxicidad, como son los amino glucósidos, litio, teofilina, digoxina y anticoagulantes orales, mientras que un pequeño descenso puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico como por ejemplo, con corticoesteroides, quinidina y rifampicina.¹

2. Factores Relacionados con los Pacientes.

Existen poblaciones específicas de pacientes que presentan un riesgo mayor de padecer interacciones entre fármacos y de sufrir repercusiones clínicas importantes como resultado de la interacción. La mayoría de los pacientes con enfermedades graves que precisan muchos fármacos y aquellos con alteraciones de la función renal y hepática, tiene mayor probabilidad de interacción.⁵

Ciertas enfermedades como el hipotiroidismo, la fibrosis quística, o los síndromes de mala absorción pueden a la vez predisponer o proteger al paciente del riesgo de toxicidad. Además hay que tener en cuenta las modificaciones del metabolismo de los fármacos condicionados genéticamente, el tabaquismo, los hábitos dietéticos y la exposición a productos químicos y otros agentes ambientales que pueden modificar el metabolismo de fármacos.¹⁰

Respecto a la edad, el grupo de pacientes con riesgo mas elevado son los ancianos, quienes a menudo, reciben un gran número de medicamentos, presentando disminución de los sistemas de eliminación y presentan múltiples patologías concomitantes.³

MECANISMOS DE PRODUCCION DE LAS INTERACCIONES

Se pueden producir interacciones cuando se añade un fármaco a un programa terapéutico o cuando se retira uno que ya se estaba administrando. Las diferentes formas de producción de interacciones pueden clasificarse en 3 grupos.¹⁻⁵

1. De carácter Farmacéutico
2. De carácter Farmacocinético
3. De carácter Farmacodinámico.

1. Interacciones de Carácter Farmacéutico.

Son aquellas que tienen que ver con incompatibilidad físico-química. En general se producen fuera del organismo y son las que impiden mezclar 2 o mas fármacos en una misma solución, o diluir un fármaco en una determinada solución. Por ejemplo la ampicilina y la amikacina, la gentamicina y la eritromicina, la heparina y la penicilina G, se inactivan mutuamente si son mezcladas en la misma solución de perfusión. Algunas normas generales pueden ser útiles en la práctica clínica habitual como: evitar las asociaciones múltiples, mezclar completamente, vigilar la posible aparición de interacción (precipitación, neblina o cambio de color) y minimizar el tiempo entre la asociación y la administración, ya que existen muchas sustancias que son compatibles durante un número de horas determinado. Si existen dudas sobre la compatibilidad de los medicamentos es mejor evitar la asociación.¹⁻⁵

2. Interacciones de Carácter Farmacocinético.

Son las que se producen cuando el fármaco desencadenante de la interacción altera la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco afectado, de modo que las consecuencias de dicha interacción serán un aumento o una disminución del número de moléculas disponibles para

actuar a nivel órgano efector. Las interacciones a este nivel pueden ser esperadas pero sus repercusiones clínicas son difíciles de predecir. Solo algunos pacientes tendrán consecuencias clínicamente importantes.¹⁻⁵

3. Interacciones de Carácter Farmacodinámico.

Se producen a nivel del mecanismo de acción del fármaco bien por una modificación en la respuesta del órgano efector, a nivel del receptor farmacológico de los procesos moleculares subsiguientes o de sistemas fisiológicos subsiguientes. Como consecuencia aparecen fenómenos de sinergia, antagonismo, o potenciación del fármaco afectado por la interacción.¹⁻⁵

INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACOCINETICO.

1. Interacciones Relacionadas con la Absorción.

Un medicamento puede modificar tanto la cantidad como la velocidad de absorción de otro que se administre simultáneamente. Para medicamentos con una vida media de eliminación prolongada y en tratamientos de larga duración (como ocurre con los anticoagulantes y los antihipertensivos) el acortamiento o alargamiento de la velocidad de absorción no plantea problemas, por lo que la velocidad de absorción no suele ser tan importante; pero en cambio las modificaciones en la cantidad total del fármaco absorbido sí ocasionarán alteraciones de trascendencia clínica.^{6,9}

Por el contrario para fármacos de vida media corta como la procainamida y para los que se pretende conseguir una concentración plasmática elevada durante un corto periodo de tiempo (como ocurre con los hipnóticos, analgésicos y antibióticos) en estos casos es la velocidad de absorción el factor de mayor importancia, porque lo principal con estos fármacos es conseguir altas concentraciones plasmáticas en el menor tiempo posible.⁷

Las interacciones a nivel de la absorción gastrointestinal pueden producirse por diversos mecanismos: formación de productos insolubles, o quelación, modificaciones de la velocidad de tránsito gastrointestinal, modificación del pH gastrointestinal, destrucción de la flora bacteriana, y cambio del metabolismo intestinal del fármaco (por ejemplo por inducción o inhibición de la actividad del citocromo P450 y/o glicoproteína P de la pared intestinal).⁸⁻⁹

a) Cambios del pH de los Líquidos Gastrointestinales

Pueden alterar la capacidad de difusión de los fármacos a través del epitelio gastrointestinal. El pH de una solución controla dos de los principales parámetros que determinan la absorción de una sustancia: la solubilidad y el grado de ionización. Pero desafortunadamente, su actuación sobre estos parámetros es inversa (una sustancia básica es más soluble en medio ácido, por lo que se absorbe más rápidamente, pero también es más ionizada por lo que se absorbería peor) por lo que no se pueden realizar generalizaciones. Pero sí debe tenerse en cuenta que como las alteraciones de la solubilidad dependen de la presencia simultánea de ambos medicamentos en el estómago, estas alteraciones se pueden evitar en la mayoría de los casos, simplemente administrando los fármacos con un intervalo de 2-3 horas. Un

ejemplo de este proceso es la inhibición de la absorción de las tetraciclinas por la administración de bicarbonato sódico.⁹

b) Variaciones en la Motilidad Gastrointestinal.

Los medicamentos suelen absorberse mejor en el intestino delgado que en el estómago, de tal forma que la mayoría de los fármacos administrados por vía oral se realiza en la parte proximal del intestino delgado. Por lo tanto, en general, los fármacos que aceleren el vaciamiento gástrico aumentarían la velocidad de absorción de otras sustancias y al revés, los medicamentos que disminuyan el vaciamiento gástrico como los anticolinérgicos, antidepresivos y opiáceos, disminuirían la absorción de otros fármacos que se administren simultáneamente.⁹⁻¹⁰

El aumento de la velocidad de tránsito intestinal, puede disminuir la biodisponibilidad de los fármacos que se absorben lentamente o que se presentan en formas farmacéuticas de liberación sostenida, pues al pasar el fármaco más rápido por el intestino puede limitar el tiempo para absorberse.⁹

Por el contrario, la disminución de la motilidad intestinal puede incrementar la absorción (cantidad) de los fármacos que se absorben lentamente, pero puede disminuirla en aquellos que sufren metabolismo intestinal, como por ejemplo la clorpromazina. Además la deficiencia de la motilidad puede disminuir la velocidad de absorción de fármacos poco solubles como el paracetamol.⁹

c) Quelación.

Es otro factor que puede condicionar los mecanismos de absorción de fármacos, mediante la formación de complejos no absorbibles en la luz gastrointestinal. Ejemplo de fármacos que pueden reaccionar unos con otros formando compuestos que no se absorben son: digoxina, tetraciclinas o prednisona si se administran junto con antiácidos. La colestiramina, una resina de intercambio aniónico, actúa fijándose al fármaco (como la digoxina o warfarina) impidiendo su absorción. El carbón activado reduce la absorción de muchos fármacos como el ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol, fenobarbital y carbamacepina.¹⁰

d) Otros Mecanismos

Algunos fármacos actúan con otros mecanismos, por ejemplo mediante un efecto tóxico directo sobre el tubo digestivo. La colchicina o la neomicina, pueden producir un síndrome de malabsorción que, entre otras consecuencias, da lugar a interacciones en la absorción de otros medicamentos administrados.¹¹

Existen otros posibles mecanismos por los que los fármacos pueden interferirse en su proceso de absorción, pero generalmente no son muy importantes, tan solo merece la pena destacar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro como la eritromicina o las tetraciclinas. Este uso puede llegar a *destruir la flora intestinal* e incrementar la biodisponibilidad de aquellos fármacos como la L-Dopa que precisan ser metabolizados por las bacterias intestinales.¹¹

2. Interacciones Relacionadas con la Distribución

La distribución de un fármaco en el organismo va a depender de su liposolubilidad, del flujo sanguíneo regional y del grado de fijación a las proteínas. Este tipo de interacciones farmacocinéticas se producen fundamentalmente sobre la unión a las proteínas, plasmáticas o tisulares.⁹

El *desplazamiento de la unión a proteínas* plasmáticas de un fármaco por parte de otro, aumenta la concentración libre del primero de modo que cabe esperar un aumento de su efecto, sin embargo, dado que al aumentar la fracción libre se produce también un aumento de la eliminación (ya sea hepática o renal) suele producirse un nuevo equilibrio por lo que este incremento en sus efectos no suele observarse. Este hecho puede dar lugar a confusiones en la interpretación de las concentraciones de algunos fármacos si determinamos niveles plasmáticos. Por ejemplo cuando el ácido valpróico se administra a un paciente en tratamiento con fenitoína, el fármaco va a desplazar a esta última de su unión a las proteínas plasmáticas, con lo que aumenta su fracción libre o activa y además, como la fracción libre es la que se elimina, la concentración total de fenitoína será más baja.⁹

En general, solo tendrán relevancia clínica aquellas interacciones que impliquen a fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas supere el 90% y que, además, tengan un volumen de distribución pequeño, por ejemplo: warfarina, fenitoína.^{9, 11}

Otro tipo de interacción relacionado con la distribución se produce a nivel de los tejidos o células y está relacionado con la *dificultad en la penetración o salida del fármaco de su sitio específico de acción*, por ejemplo el verapamilo inhibe la glicoproteína P impidiendo la salida de la célula de algunos citostáticos y aumentando por lo tanto el efecto de estos a ese nivel. Otro ejemplo sería la interacción que se produce entre la digoxina y la quinidina; la quinidina da lugar a un aumento de las concentraciones séricas de digoxina por desplazamiento de esta de sus puntos de fijación en los tejidos extracardíacos.¹²

3. Interacciones Relacionadas con el Metabolismo

Se producen por la capacidad que tienen algunos fármacos para inducir o inhibir las enzimas responsables del metabolismo de otros. La *inducción* de una enzima aumenta la degradación del fármaco implicado de modo que disminuye su concentración pudiendo perderse eficacia terapéutica. Por el contrario, la *inhibición* enzimática da lugar a una disminución del aclaramiento y por lo tanto a un aumento de la concentración plasmática con el correspondiente riesgo de aparición de fenómenos de toxicidad. En ambos casos la interacción depende de distintos factores como pueden ser la vida media de eliminación de los fármacos implicados y las concentraciones de los fármacos responsables de la inducción o inhibición.^{9, 13}

La **inducción enzimática** es un proceso dependiente de la dosis y después de la supresión del agente inductor el efecto puede persistir varias semanas. Los inductores más potentes de interés clínico son: fenobarbital, rifampicina, difenilhidantoina, carbamazepina, griseofulvina y glutetimida. No hay que olvidar que si los metabolitos del fármaco que se induce son más activos terapéuticamente que su precursor, los efectos farmacológicos pueden incrementarse. En algunas ocasiones la inducción enzimática se utiliza terapéuticamente; es el caso de la administración de fenobarbital en ciertos casos de hiperbilirrubinemia neonatal y de la ictericia familiar no conjugada —en estos casos se administra el fenobarbital como inductor enzimático para que la bilirrubina se metabolice más deprisa. Algunos ejemplos de interacciones por inducción enzimática clínicamente significativa, son la reducción del efecto anticoagulante, el fracaso de una contracepción hormonal, la reducción de la

eficacia de los corticosteroides utilizados en el tratamiento del asma y la disminución también de la eficacia de un tratamiento inmunosupresor que puede llevar al rechazo de injertos.¹³

Además es importante señalar por su frecuencia las complejas interacciones recíprocas que pueden darse entre los antiepilépticos.

Las interacciones por **inhibición enzimática** con aparición de fenómenos de toxicidad son las que con mayor frecuencia presentan relevancia clínica. La mayor parte de este tipo de interacciones afecta el sistema de oxidasas del citocromo P450 (isoenzimas CYP). Existen otras enzimas cuya inhibición provocan con frecuencia interacciones con la xantino-oxidasa, la alcohol-deshidrogenasa y la monoamino-oxidasa.¹³⁻¹⁴

Los agentes inhibidores más importantes son: eritromicina, cimetidina, omeprazol, valproato sódico, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, propranolol, cloranfenicol, metronidazol, fenilbutazona y disulfiram. La inhibición del metabolismo va a ser particularmente más relevante en aquellos fármacos que poseen cinética de eliminación de orden cero (dependiente de la dosis) como la fenitoína.¹³

Los fármacos pueden también inhibir enzimas específicas no microsomales, lo que se aprovecha con fines terapéuticos: inhibidores de la acetil colinesterasa en el tratamiento de la miastenia gravis, de la dopa-decarboxilasa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de la xantino-oxidasa en el tratamiento de la gota. Esta vía metabólica es responsable de la oxidación de la 6-mercaptopurina y la azatriopina. El alopurinol incrementa por lo tanto sus concentraciones y su toxicidad.¹³

Todas estas interacciones serán más importantes si la eliminación se realiza por un único proceso único, y tendrán menos importancia si existen dos o más vías de eliminación, a menos que la vía alternativa sea saturable o dé lugar a metabolitos tóxicos. Esta es una razón importante por la cual las interacciones debidas a inducción o inhibición tienen menor importancia clínica de lo que cabría esperar.¹³⁻¹⁴

4. Interacciones Relacionadas con la Excreción

La excreción de fármacos tiene lugar fundamentalmente a dos niveles, biliar y renal.

En cuanto a la **eliminación biliar**, los medicamentos pueden interferir en la excreción biliar misma o alterar la circulación entero hepática que sufren numerosos fármacos. Así el probenecid reduce la excreción biliar de la rifampicina.¹⁴

En relación a la **eliminación renal**, existen tres posibles fuentes productoras de interacciones farmacocinéticas:

a) Competencia por la secreción tubular activa

El sistema tubular puede secretar activamente y reabsorber pasivamente un número de sustancias. En el túbulo renal hay dos sistemas de transporte activo, uno de fármacos ácidos y otro de fármacos básicos; el uso conjunto de medicamentos del mismo grupo da lugar a enlentecimiento de su eliminación. Por ejemplo los fármacos ácidos como el aciclovir, fenilbutazona, fenobarbital, furosemida, indometacina, metotrexato, penicilinas, probenecid, salicilatos o tiazidas, compiten por el sistema de secreción activo; esta es la base de la utilización del probenecid para prolongar la acción terapéutica de las penicilinas. Pero también pueden originarse efectos adversos como es el caso

del incremento de la toxicidad del metotrexato tras la administración de salicilatos. La quinidina, el verapamilo y la amiodarona inhiben la secreción tubular de digoxina, con el riesgo de toxicidad que ello comporta. A nivel del sistema de transporte activo para bases, ocurre algo similar y, por ejemplo la cimetidina inhibe el aclaramiento renal de la procainamida.^{13-15,17}

b) Otras interacciones pueden deberse a cambios en el pH urinario

Al igual que ocurría en el tubo digestivo los cambios del pH urinario alteran el grado de ionización de fármacos ácidos o bases débiles y por tanto la posibilidad de reabsorción tubular. De esta forma los fármacos que alcalinizan la orina como el bicarbonato sódico, producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos ya que están más ionizados y se reabsorben con mayor dificultad. Igualmente los fármacos que acidifican la orina, como el cloruro amónico, incrementan la eliminación de las sustancias básicas. De hecho este principio se ha utilizado en el tratamiento de algunas intoxicaciones agudas, como puede ser la intoxicación por fenobarbital, que se trata muchas veces alcalinizando la orina.^{9, 14}

c) También los cambios de volumen de la diuresis podrían producir interacciones

Por ejemplo, el incremento de la diuresis produce un aumento de la eliminación de fármacos que se reabsorben pasivamente en tramos distales de la nefrona.¹⁴

INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACODINÁMICO

1. Interacciones a nivel del receptor

Son las que se producen entre fármacos que actúan sobre el mismo receptor farmacológico (como pueden ser los bloqueadores beta y los beta estimuladores). El desplazamiento de la unión de un fármaco a su receptor por parte de otro fármaco origina una disminución o pérdida del efecto de primero.^{9, 15}

Se pueden interferir las acciones de sustancias endógenas como es el caso de los anticolinérgicos, antihistamínicos, curarizantes, bloqueantes adrenérgicos y antiestrógenos; o también se pueden antagonizar las acciones excesivas de otros fármacos. En la clínica estas interacciones pueden tener utilidad; así actúa la neostigmina que revierte la parálisis muscular inducida por los relajantes no despolarizantes del tipo de la tubocurarina; la naloxona que antagoniza la depresión respiratoria inducida por una sobredosis de opiáceos o el flumazenilo que puede revertir los efectos depresores centrales de las benzodiazepinas.^{13, 15}

2. Fármacos que actúan sobre el mismo sistema fisiológico

Estas interacciones son las que se producen entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema, órgano, célula o enzima, pero por diferentes mecanismos, y pueden originar indistintamente un incremento o una reducción de la respuesta final por ejemplo, los diuréticos pueden potenciar el efecto de los antihipertensivos.

En el sistema nervioso central se conoce muy bien la potenciación de los efectos depresores de los hipnóticos mediante la administración simultánea de alcohol, opiáceos, antihistamínicos, antidepresivos y ansiolíticos. En el área cardiovascular, fármacos como los diuréticos o los beta bloqueadores potencian los efectos hipotensores de otros antihipertensivos por contrarrestar

mecanismos compensadores, lo que constituye la base de su utilización en clínica.¹⁵

3. Alteraciones del balance hidroelectrolítico

Los cambios hidroelectrolíticos que se producen en un organismo como consecuencia de la acción de un fármaco pueden dar lugar a alteraciones en los efectos de otros fármacos, principalmente de aquellos que actúan a nivel del miocardio, la transmisión neuromuscular y el riñón, por ejemplo, la digoxina presenta un elevado potencial arritmogénico en presencia de una hipopotasemia inducida por el empleo de diuréticos.^{14, 16}

4. Interacción a nivel del mecanismo de transporte celular

Un claro ejemplo de este tipo de interacción lo representan los antidepresivos tricíclicos que al bloquear la recaptura de noradrenalina a nivel de la terminación nerviosa simpática, potencian los efectos de la adrenalina sobre la tensión arterial.¹⁸

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON ALIMENTOS

Los alimentos y nutrientes que ingerimos son el sustrato original de los distintos sistemas enzimáticos del organismo por lo que presentan capacidad de inhibir e inducir dichas enzimas de modo que la administración concomitante con algunos fármacos puede dar lugar a interacciones. De hecho, los niveles plasmáticos que alcanza un fármaco están sometidos a la acción de múltiples factores relacionados con los alimentos o la dieta, tanto a nivel de la absorción, como de la distribución, metabolismo y eliminación. Como es obvio subyacen un gran abanico de interacciones cuando el medicamento se administra junto con alimentos; sin embargo no todas ellas son conceptualmente indeseables y deben evitarse cuando se prevea su aparición. Así en ocasiones, hay que indicar que el objetivo que se persigue es precisamente potenciar el efecto del fármaco o bien disminuir los efectos adversos.

En este sentido han recibido especial atención en los últimos tiempos la toma de suplementos dietéticos, vitamínicos, sales minerales o bebidas a base de zumos o infusiones. Algunas de estas interacciones son bien conocidas dada la gravedad de sus efectos, por ejemplo, alimentos ricos en tiramina e IMAO, otras, porque disminuyen claramente los efectos del fármaco, por ejemplo, alimentos ricos en calcio y quinolonas. Existen otros alimentos que presentan con frecuencia interacciones y que son menos conocidos, pero a los que se está dedicando especial atención en los últimos años, por sus potenciales repercusiones clínicas. Es el caso del jugo de uva y de pomelo los cuales aumentan los niveles séricos de multitud de fármacos debido a ser potentes inhibidores de varias enzimas del grupo del citocromo P450.¹⁹

Las interacciones de fármacos con alimentos y nutrientes no solo afectan a los fármacos sino que también se han documentado carencias de vitaminas y minerales inducidas por el tratamiento con determinados fármacos por ejemplo, el tratamiento con corticosteroides provoca un déficit de vitamina C y los antiepilépticos disminuyen los niveles de vitamina E. Hay múltiples ejemplos de interacción en los que el alimento es el causante de la interacción y es capaz

de modular el efecto de un determinado fármaco. En general la relevancia clínica de estas interacciones depende del grado en que el alimento es capaz de alterar de manera significativa alguno de los procesos farmacocinéticos de cada uno de los fármaco prescritos.^{1,7}

FÁRMACO	INTERACCION CON	RESULTADO
ANALGÉSICOS		
AAS y Salicilatos	Antiácidos	A dosis antiinflamatorias aumenta la excreción de salicilatos, por lo que disminuye su eficacia.
	Corticosteroides	Aumentan la eliminación de salicilatos. El problema suele surgir al disminuir los esteroides, aumenta la concentración de salicilatos con riesgo de toxicidad.
	Etanol	Aumenta el riesgo de lesiones de la mucosa gástrica y se prolonga el tiempo de hemorragia.
Paracetamol	Etanol	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.
Peptidina	Fenitoína	Disminuye el efecto analgésico y aumenta la toxicidad de norpetidina.
ANTIMICROBIANOS		
Ampicilina y Amoxicilina	Alopurinol	Aumenta la incidencia de erupción cutánea.
Cefalporinas	Etanol	Reacción tipo disulfiram
ANTIHIPERTENSIVOS		
Todos los antihipertensivos	AINEs	Disminuyen el efecto hipotensor
IECAs	Diuréticos ahorradores de K y Suplementos de K	Aumento del riesgo de Hiperpotasemia sobre todo en pacientes con Insuficiencia Renal
Beta-bloqueadores	Diltiazem, verapamilo	Disminución de la contractilidad cardiaca y de la velocidad de conducción del nodo AV
	Glucósidos Cardiotónicos (digoxina)	Aumentan el riesgo de bradicardia y bloqueo AV
	Cimetidina, Fluoxetina	Aumentan la concentración sérica y los efectos de alpranolol, metoprolol, propranolol y oxprenolol.
Antagonistas del calcio	Cimetidina	Aumento de las concentraciones sérica y efectos de verapamilo, diltiacem y nifedipino
	Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital	Disminución del efecto de verapamilo y nifedipino por inducción enzimática
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Beta-bloqueadores	Bradicardia. Paro cardiaco. Fibrilación ventricular
	Diltiazem, Verapamilo	Bradicardia. Disminución de gasto cardiaco
Digoxina	Diuréticos perdedores de K	La hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de toxicidad digitálica
	Amiodarona. Verapamilo, diltiazem, macrólidos	Aumentan la digoxemia por disminución del aclaramiento y en algunos casos por aumento de la biodisponibilidad.
HIPOLIPEMIANTE		
Estatinas	Colestipol, colestiramina	Disminución de su efecto por disminución de su absorción
Atorvastatina, lovastatina, simvastatina	Gemfibrosilo, fenitoína, fenobarbital	Riesgo de rabdomiolisis
	Diltiazem, jugo de polemo	Riesgo de rabdomiolisis
ANTICONCEPTIVOS		

Anticonceptivos orales	Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital	Ineficacia anticonceptiva por inducción enzimática
	Cotrimazol	Ineficacia anticonceptiva por mecanismos desconocidos
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orales (ACO)	Salicilatos y otros AINEs	Se suman los efectos antiagregantes. Se aumenta el riesgo de hemorragia digestiva
	Paracetamol	Se aumenta el INR con riesgo de sangrado
	Amoxicilina mas Acido Clavulánico	Aumenta el INR con riesgo de sangrado por destrucción de la flora intestinal productora de vitamina K
	Cefalosporinas	Provocan hipoprotrombinemia por inhibición de la síntesis de factores de coagulación vitamina K dependientes.
	Ciprofloxacino	Aumentan el efecto anticoagulante por inhibición del metabolismo (en algunos pacientes es muy marcado)
	Cimetidina	Aumento del efecto anticoagulante
	Omeprazol	Aumento del efecto anticoagulante
	Clofibrato, gemfibrozilo, fluvastatina, lovastatina	Potenciación de efectos
	Amiodarona	Riesgo de hipoprotrombinemia y sangrado pos inhibición del metabolismo. El hipertiroidismo inducido por amiodarona aumenta la susceptibilidad a la coagulación.
	Paroxetina	Aumenta el riesgo de sangrado por mecanismo desconocido
	Fluvoxamina, sertralina	Aumento de la concentración de anticoagulante y prolongación del tiempo de protrombina por inhibición metabólica y desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas
	Hormonas tiroideas	Aumento del efecto anticoagulante
	Fenitoína	Aumento del efecto anticoagulante las dos primeras semanas con disminución posterior.
	Carbamacepina	Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática
	Colestiramina	Disminuye la absorción del anticoagulante
Antitiroideos	Disminuyen el catabolismo de los factores de coagulación.	
ANTIDEPRESIVOS		
ATC	Cimetidina	En ocasiones aumenta la concentración sérica de antidepresivos y por tanto sus efectos
	ISRS	Riesgo de toxicidad por aumento de los niveles séricos de ATC
	IMAO no selectivos	Agitación, temblor, fiebre, coma
	Etanol	Depresión de SNC, Riesgo de íleo paralítico
	Carbamacepina, fenitoína	Disminución de los niveles séricos por inducción enzimática
IMAO selectivos no	Levodopa, alimentos con tiramina, drogas estimulantes	Crisis hipertensiva
	ATC	Agitación, temblor, fiebre, coma
	ISRS	Síndrome serotoninérgico
	Petidina	Excitación, rigidez, hipo o hipertensión, sudoración, coma
ISRS	Triptantes antimigrañosos	Síndrome serotoninérgico
	IMAO, ATC, litio, hierba de San Juan	Síndrome serotoninérgico
	Carbamacepina	Síndrome serotoninérgico

Litio	AINEs, Diuréticos	Aumento de litemia con riesgo de toxicidad
ANTIÉPILEPTICOS		
Fenitoína	Cimetidina, fluoxetina, dicumarol, amiodarona, etanol	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo de toxicidad
	Fenobarbital	Efecto variable
	Salicilatos	Desplazan la unión a proteínas plasmáticas
	Vigabatrina	Disminuyen los niveles de fenitoína
	Antiácidos	Disminuyen los niveles de fenitoína
Fenobarbital	Fenitoína y ácido valpróico	Aumentan los niveles de fenobarbital
	Etanol	de forma aguda aumentan los niveles por inhibición del metabolismo, el consumo crónico los disminuye por inducción del mismo. Depresión de SNC por suma de efectos
Carbamacepina	Fenitoína y fenobarbital	Reducen la concentración de carbamacepina libre y por tanto su efecto, pero aumentan la de los metabolitos responsables de toxicidad
	Ácido valpróico, lamotrigina	Aumentan la concentración de los metabolitos responsables de toxicidad
	Cimetidina, diltiazem, verapamilo, fluoxetina	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo de toxicidad, la interacción con fluoxetina puede provocar parkinsonismo y síndrome serotoninérgico
Ácido valpróico	Fenitoína, fenobarbital, carbamacepina	Disminución de los niveles por inducción enzimática
Lamotrigina	Fenitoína, fenobarbital, carbamacepina	Disminución de los niveles séricos
	Ácido valpróico	Aumento de los niveles con riesgo de toxicidad
ANSIOLITICOS E HIPNÓTICOS		
Benzodiacepinas en general	Carbamacepina	Disminución de la concentración de BDZ por inducción del metabolismo con riesgo de ineficacia
	Antihistamínicos Antidepresivos Antipsicóticos Etanol	Depresión de SNC, por suma de efectos a nivel central o inhibición del metabolismo
	Alprazolam, Midazolam, Triazolam	Cimetidina, verapamilo

OBJETIVOS

1. El objetivo principal es conocer la frecuencia de las interacciones medicamentosas en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

SECUNDARIOS:

1. Identificar las interacciones entre los medicamentos utilizados en la Unidad de Terapia Quirúrgica.
2. Describir los eventos adversos potenciales derivados de las interacciones medicamentosas mas frecuentemente encontradas.

JUSTIFICACION

Las interacciones que más preocupan porque complican la evolución clínica del paciente son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque aumentan los efectos adversos o bien porque disminuyen el efecto terapéutico buscado.

La probabilidad de que un paciente sufra interacciones o reacciones adversas aumentan exponencialmente con el número de fármacos que recibe, de manera que los pacientes que toman entre 2 y 5 fármacos tienen un 20 % de posibilidades de presentar interacciones y aquellos que reciben más de 6, un 80%. El consumo de medicamentos en pacientes hospitalizados se sitúa entre los 9-14 fármacos. Es por esta razón que se decide realizar este estudio, considerando además que no se cuenta con la suficiente información en pacientes pediátricos, tanto de esta institución como de otras. Con el estudio no se pretendió prevenir las interacciones de medicamentos al momento de la aplicación, ya que se trata de un estudio retrospectivo y transversal, y no se dispuso de monitoreo ni mediciones de las concentraciones plasmáticas de los fármacos.

METODOLOGIA

DISEÑO.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

POBLACION DE ESTUDIO.

Todos los pacientes Hospitalizados por 5 días o más en la terapia quirúrgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez del mes de Enero a Diciembre de 2007.

MUESTREO.

No probabilístico, de casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

- INCLUSION

Pacientes de ambos sexos,

Pacientes hasta 17 años de edad

Ingresados en la terapia quirúrgica de Enero a Diciembre de 2007.

Aplicaciones de 5 o más medicamentos.

Estancia en la Terapia de 5 o más días.

- EXCLUSION

Expedientes que no cuenten con toda la información pertinente para el estudio.

VARIABLES

Independientes

Sexo: Clasificación en hombre o mujer basado en numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas. Es una variable cualitativa nominal, con dos modalidades masculino y femenino.

Peso: fuerza ejercida sobre un cuerpo por la gravedad de la tierra. En ocasiones el peso se mide en unidades de fuerza como Newtons o Pounds, aunque habitualmente se expresa en kilogramo o libras, puesto que se trata de una masa. Es una variable cuantitativa continua.

Talla: Medida de un cuerpo o de una figura considerada verticalmente desde su base hasta su punto más elevado. Es una variable cuantitativa continua.

Edad: Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a los que es normal, para un hombre y una mujer, con el mismo tiempo de vida cronológica. Edad Cronológica: Edad de un individuo expresada como el periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento, que se expresa en horas, días, meses (edad de un lactante), y en años (edad de un niño y adulto). Es una variable cuantitativa discontinua.

Estado nutricional: Suma de procesos implicados en la toma de nutrientes y su asimilación y su uso para el adecuado funcionamiento del organismo y mantenimiento de la salud. Es una variable de tipo cualitativa nominal con dos modalidades, nutrido y desnutrido.

Tipo de Fármaco: Para el estudio se tomaron en cuenta los fármacos más utilizados en la terapia quirúrgica, y de los mismos los que

probablemente producen interacción en los pacientes hospitalizados. Es una variable de tipo cualitativa de tipo nominal.

Diagnostico de Base: Se tomó en cuenta para el estudio el diagnóstico principal por el cual ingresaron a la terapia quirúrgica, y como secundario los posquirúrgicos. Es una variable cualitativa de tipo nominal.

Tiempo de estancia en la Terapia: para el estudio se tomó en cuenta solo si el paciente se mantuvo internado durante 5 días o más. Es una variable cuantitativa de tipo discontinua.

Número de Medicamentos: se consideraron los pacientes a los cuales se administró 5 medicamentos o mas, ya que entre mas medicamentos se administren es mayor la probabilidad de se presenten interacciones medicamentosas. Es una variable cuantitativa de tipo discontinua.

Dependientes

Interacciones medicamentosas: Modificación del efecto de un fármaco cuando se administra con otro. El efecto puede aumentar o disminuir la acción de cualquiera de las sustancias o puede tener un afecto adverso que normalmente no se asocia a ninguno de ellos. Es una variable cualitativa de tipo nominal.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Quirúrgica, de Enero a Diciembre de 2007, obteniendo información que fue capturada en la hoja de recolección de datos (Anexo 1), que incluye edad, sexo, talla, diagnostico de base, número de medicamentos utilizados, días de aplicaciones de los medicamentos, número de fallecidos.

La investigación se realizó en el departamento de Archivo y estadística médica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CONSIDERACIONES ETICAS.

En el estudio que se realizó no existió ningún tipo de riesgo para los pacientes ya que los datos fueron recolectados de los expedientes clínicos que se identificaron por el número de registro que fue asignado al momento del ingreso al Hospital.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el paquete estadístico para las Ciencias Sociales, SPSS Versión 13

La secuencia consistió en una distribución de variables y posteriormente de estadística descriptiva en la que se observaron las frecuencias y proporciones.

RESULTADOS

De un total de 805 ingresos a la terapia quirúrgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo comprendido de Enero a Diciembre del 2007, 85 expedientes reunieron los criterios de inclusión. De estos, 50 contaron con la información completa necesaria para el estudio, que representan el 59% de la muestra; el 41 por ciento restante fue descartado debido a datos incompletos. En la muestra que se reporta, la edad mínima fue de 3 días y la máxima de 16 años 11 meses con una mediana de 3 años 3 meses. Con respecto al peso se obtuvo un mínimo de 2.4 kg y un máximo de 53.6, con una mediana de 12. La talla varió de una mínima de 44 cm y máxima de 1 m 72 cm con media de 93 cm. Con relación a los días de hospitalización el mínimo fue de 5 días y el máximo de 31 (mediana de 8 días).

Se encontraron 21 pacientes hombres (42%) y 29 mujeres (58%). Treinta pacientes mostraron algún grado de desnutrición (60%). En cuanto a los grupos de medicamentos se observó con mayor frecuencia a los antibióticos, analgésicos, narcóticos, diuréticos y anticonvulsivantes.

En el 42% de los pacientes el motivo de ingreso a la terapia quirúrgica fue por algún tipo de cardiopatía, seguidos de neoplasias (10%), estenosis subglótica (8%), traumatismo craneoencefálico (4%), atresia de esófago (4%), hernia diafragmática (2%), insuficiencia renal aguda (2%), malformación arteriovenosa (2%), hidrocefalia congénita (2%).

Se encontró que los medicamentos que mas se aplican a los pacientes con interacciones potenciales corresponden al grupo de los antibióticos ya que se encontraron 24 casos en los que se documentó la administración de amikacina con cefalosporinas; en segundo lugar se encontraron a los AINES que se asociaron a diuréticos perdedores de potasio (22 pacientes); en tercer lugar la administración de amikacina con furosemide en 17 pacientes. La frecuencia de interacciones potenciales varió desde un caso con 9 hasta un paciente con solo 1. En la tabla 1 se muestra el numero de pacientes que recibieron los medicamentos con interacciones potenciales durante su internamiento; en la tabla 2 se puede observar el efecto que produce la administración de dos medicamentos que interactúan, así como la conducta recomendada para evitar la interacción.

DISCUSION

Las interacciones medicamentosas se deben a la presencia de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor a la habitual debido a la acción simultánea de un fármaco sobre otro.^{1-4, 21.}

La politerapia es uno de los mayores problemas con los que se enfrenta el clínico, en el contexto de un sistema sanitario moderno, en el cual se ha pasado de un solo médico responsable de un paciente y su medicación a las especialidades y subespecialidades en las que los pacientes pueden recibir medicaciones distintas prescritas por varios médicos; además debido a la automedicación (práctica ampliamente arraigada) y a que en la actualidad el paciente dispone de un amplio espectro de fármacos aumenta su consumo y por ende los efectos adversos que inciden directa o indirectamente en la salud ocasionando que las interacciones sean fácilmente interpretadas como una manifestación de enfermedad.²⁰

A nivel mundial las interacciones medicamentosas revisten gravedad variable siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad. La probabilidad de que un paciente sufra interacciones o reacciones adversas aumentan exponencialmente con el número de fármacos que recibe, de manera que los pacientes que toman entre 2 y 5 fármacos tienen un 20 % de posibilidades de presentar interacciones y aquellos que reciben mas de 6, un 80%.¹⁻⁵

En nuestro estudio se encontraron 47 pacientes con interacciones potenciales de acuerdo a los criterios de inclusión (94% de la muestra seleccionada) y 3 no presentaron interacciones (6%) con un total de 178, que difieren de las cifras reportadas por otros autores que señalan que en el 86 % de un total de 47 pacientes, se presentaron 116 interacciones potenciales, con una media de 4.0 ± 2 desviaciones estándar.¹⁸⁻²⁰ En esta serie se incluyeron tanto niños como adultos y las causas de las interacciones se atribuyeron a factores como diferencias en el metabolismo hepato-renal. Comet y col²⁸ publicaron una serie de 2140 pacientes adultos hospitalizados, encontrando 1365 interacciones con relevancia clínica, la mayoría de las cuales fueron potenciales.

En nuestra serie predominaron enfermos del sexo femenino, (21 casos, 57.4 %), que difiere de otros estudios que reportan un mayor porcentaje de pacientes masculinos 51.4%, aunque estos resultados son en población principalmente de adultos y no se han encontrado diferencias metabólicas en cuanto al sexo de los niños.²⁰

La cifra tan elevada de interacciones medicamentosas está en relación al número de fármacos administrados, lo que hace dicha posibilidad ilimitada⁽²²⁾ y que se agrega a la falta de conocimiento farmacológico que repercuten en una aplicación terapéutica adecuada.⁽²³⁾

En una investigación realizada en el Hospital Johns Hopkings en los Estados Unidos se pudo observar que los pacientes hospitalizados recibieron en promedio 8 medicamentos distintos, cifra similar a la nuestra con 9. Es importante considerar que mientras mas grave esté el paciente más fármacos va a recibir.^{24, 25}

De acuerdo a algunos autores²⁶, las interacciones medicamentosas de tipo farmacocinéticas son las más fáciles de detectar, lo que refleja el conocimiento que el médico posee sobre el efecto directo de la droga al momento de

prescribirlo. Las diferencias individuales entre pacientes, pueden confundir la tentativa más concienzuda de selección del medicamento apropiado para un paciente específico.²⁷

Las interacciones de mayor importancia clínica y que merecen especial atención son aquellas que pueden producir efectos adversos, lo que refleja que mientras más temprano sea el efecto mayor será la severidad⁽²⁾, y la importancia clínica se verá reflejada en la farmacocinética y /o farmacodinamia en el contexto de un margen de seguridad estrecho^(19, 23).

Por otro lado, la asociación de fármacos relacionados con mayor frecuencia a interacciones clínicas y potenciales fueron: antibióticos que representa al 48%, diferente a lo que se reporta en los estudios, benzodiazepinas y morfina en el 20% de los casos seguidos de fenitoína y morfina con un 14.2% y la combinación dopamina e insulina en el menor porcentaje.²⁰

Así mismo, se observó interacción entre el omeprazol con benzodiazepina y con difenilhidantoina¹⁰ como se documenta en la literatura²⁹⁻³⁰ donde se menciona al omeprazol como inhibidor del metabolismo de estas drogas.

Finalmente, cabe señalar que los mecanismos de presentación de las interacciones medicamentosas dependen de la posología, margen de seguridad y respuesta idiosincrásica del paciente al fármaco administrado así como de la asociación de otras enfermedades tales como: hepáticas y /o renales.

CONCLUSIONES

La presencia de interacciones potenciales es un riesgo permanente en los hospitales y la utilización de programas de monitoreo y computación han llegado a ser el método más efectivo para identificarlas y tratarlas. Así, se puede concluir que la educación médica continua, sistemas de computación para la prescripción, monitoreo farmacológico de pacientes y la participación de farmacólogos en un equipo multidisciplinario son algunas maneras de mejorar el tratamiento de los pacientes hospitalizados y de disminuir la morbi-mortalidad derivada de las interacciones medicamentosas.

ANEXOS

TABLA 1. Tipo de medicamentos e interacciones en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia quirúrgica HIMFG de enero a diciembre 2007					
MEDICAMENTO	INTERACTUA CON:	No. PACIENTES	MEDICAMENTO	INTERACTUA CON:	No. PACIENTES
Amikacina	Cefalosporinas	24	Dexametasona	Furosemide	10
	Tacrolimus	1	Digoxina	Espironolactona	15
	Vancomicina	7		Omeprazol	5
	Furosemide	17	Espironolactona	Tacrolimus	1
Ampicilina	Aminoglicosidos	2			
	Omeprazol	1	Gentamicina	Furosemide	1
Aminoglicosidos	Cefotaxima	13	Hidrocortisona	Furosemide	3
	Ceftazidima	6		Imipenem	1
	Buprenorfina	Benzodiacepinas	15	Tacrolimus	Omeprazol
Furosemide		17	Acido Valproico	DFH	1
Captopril	Espironolactona	11	Fenobarbital	Dexametasona	1
	Ketorolaco	8	DFH	Levotiroxina	1
Caspofungina	DFH	1		Metronidazol	1
	Fluconazol	1		Hidrocortisona	1
Ciclosporina	Imipenem	1		Omeprazol	5
	Metronidazol	1	Furosemide	Ketorolaco	22
	Omeprazol	1			

TABLA 2. Efectos derivados de la interacción medicamentosa y conducta recomendada para evitar la interacción		
MEDICAMENTO	EFEECTO	CONDUCTA RECOMENDADA
AMIKACINA		
CEFALOSPORINAS	<i>Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad por efectos sinérgicos</i>	<i>Evitar combinación en pacientes con disfunción renal previa; en caso contrario vigilar datos de nefrotoxicidad.</i>
FUROSEMIDA	<i>Ototoxicidad y/o nefrotoxicidad</i>	<i>Realizar audiometrías periódicas y evaluaciones de la función renal.</i>
TACROLIMUS	<i>Nefrotoxicidad sinérgica</i>	<i>Vigilar función renal.</i>
VANCOMICINA	<i>Nefrotoxicidad aditiva</i>	<i>Vigilar función renal.</i>
AMINOGLUCOSIDOS		
CEFOTAXIMA	<i>La combinación aumenta el riesgo de lesión renal.</i>	<i>Evitar esta combinación.</i>
CEFTAZIDIMA	<i>La administración conjunta con aminoglicósidos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.</i>	<i>Evitar esta combinación.</i>
BENZODIACEPINAS		
BUPRENORFINA	<i>Aumentan los efectos depresores de las benzodiazepinas.</i>	<i>Evitar esta combinación.</i>
BUPRENORFINA		
FENOBARBITAL	<i>Aumentan los efectos depresores del fenobarbital.</i>	<i>Evitar esta combinación.</i>
CAPTOPRIL		
CICLOSPORINA	<i>Insuficiencia renal</i>	<i>Monitorear signos de insuficiencia renal.</i>
ESPIRONOLACTONA	<i>Hipercalemia</i>	<i>Vigilar estrechamente las concentraciones de potasio.</i>
CEFALOSPORINAS		
AMIKACINA	<i>Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad por efectos sinérgicos</i>	<i>Evitar combinación en pacientes con disfunción renal previa; en caso contrario vigilar datos de nefrotoxicidad.</i>
AMINOGLUCÓSIDOS	<i>Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad</i>	<i>Se contraindica en pacientes con insuficiencia renal; de combinarse deberán vigilarse signos de nefrotoxicidad.</i>
CEFOTAXIMA		

AMINOGLUCÓSIDOS	La combinación aumenta el riesgo de lesión renal.	Evitar esta combinación.
CEFTAZIDIMA		
AMINOGLUCÓSIDOS	La administración conjunta con aminoglucósidos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.	Evitar esta combinación.
GENTAMICINA	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad	Se contraindica en pacientes con insuficiencia renal, en caso contrario se requiere vigilar datos de nefrotoxicidad.
CICLOSPORINA		
FLUCONAZOL	Toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis,	Vigilar concentraciones de ciclosporina a partir del tercer día de manejo combinado, vigilar función renal y ajustar dosis entre 50 a 150 mcg/l o disminuir dosis en un 50%.
IMIPENEM	Neurotoxicidad	Vigilar concentraciones de ciclosporina y ajustar su dosis.
METRONIDAZOL	Toxicidad por ciclosporina	Vigilar datos de toxicidad; mantener concentraciones de ciclosporina en
DEXAMETASONA		
FUROSEMIDA	Incrementa la hipopotasemia producida por los diuréticos eliminadores de potasio.	Tener precaución al usar esta combinación.
DIGOXINA		
ESPIRONOLACTONA	Toxicidad por digoxina	Monitoreo de las concentraciones de digoxina y disminuir dosis.
OMEPRAZOL	Toxicidad por digoxina	Vigilar datos de toxicidad y ajustar dosis de digoxina.
ESPIRONOLACTONA		
CAPTOPRIL	Hipercalemia	Vigilar estrechamente las concentraciones de potasio.
DIGOXINA	Toxicidad por digoxina	Monitoreo de las concentraciones de digoxina y disminuir dosis.
TACROLIMUS	Hipercalemia	No combinar.
FENITOINA		
OMEPRAZOL	Toxicidad por fenitoína	Vigilar datos de toxicidad y ajustar dosis.
GENTAMICINA		
FUROSEMIDA	Ototoxicidad / nefrotoxicidad	Realizar pruebas auditivas y vigilar función renal frecuentemente.
HIDROCORTISONA		
FENITOÍNA	Disminución de la actividad de la hidrocortisona	Ajustar la dosis del esteroide.
FUROSEMIDA	Hipocaliemia	Vigilar potasio sérico.
IMIPENEM		
CICLOSPORINA	Neurotoxicidad	Vigilar concentraciones de ciclosporina y ajustar su dosis.
MIDAZOLAM		
FLUCONAZOL	Aumenta concentraciones de midazolam y su toxicidad (sedación excesiva, balbuceo, depresión del SNC, alteración sicomotriz)	Vigilar la toxicidad y reducir dosis de midazolam o combinar terbinafina con la benzodiazepina.
SODIO, VALPROATO DE	Aumenta el efecto del midazolam	Ajustar dosis del midazolam.
TACROLIMUS		
AMIKACINA	Nefrotoxicidad sinérgica	Vigilar función renal.
ESPIRONOLACTONA	Hipercalemia	No combinar.
OMEPRAZOL	Aumenta la biodisponibilidad de tacrolimus.	Monitorear las concentraciones de tacrolimus y realizar ajuste de dosis si es necesario.
ACIDO VALPROICO		
FENITOÍNA	Concentraciones anormales de ambos fármacos.	Vigilar toxicidad y efecto terapéutico de la fenitoína.
VANCOMINA		
AMIKACINA	Nefrotoxicidad aditiva	Vigilar función renal.
INTERACCIONES MENOS PELIGROSAS		
AMINOGLUCOSIDOS		
AMPICILINA	Disminuye la eficacia del aminoglucósido.	Monitoreo de la efectividad del aminoglucósido.
AMPICILINA		
OMEPRAZOL	Reduce la biodisponibilidad de la	Vigilar la eficacia de la ampicilina.

	<i>ampicilina</i>	
CAPTOPRIL		
KETOROLACO	<i>Disminuye el efecto natriurético y antihipertensivo</i>	<i>Vigilar tensión arterial, función cardiovascular, hipercaliemia, insuficiencia renal aguda; se debe poner más atención en aquellos pacientes que cuentan con insuficiencia renal.</i>
CASPOFUNGINA		
FENITOÍNA	<i>Reducción de los niveles plasmáticos de caspofungina.</i>	<i>Incremento en la dosis de caspofungina.</i>
CICLOSPORINA		
OMEPRAZOL	<i>Variación en las concentraciones de ciclosporina.</i>	<i>Monitorear los niveles de ciclosporina y realizar ajuste de dosis según sea necesario.</i>
DEXAMETASONA		
FENOBARBITAL	<i>Disminuye la eficacia de la dexametasona</i>	<i>Aumentar la dosis de corticoides si se requiere.</i>
FENITOÍNA		
CASPOFUNGINA	<i>Reducción de los niveles plasmáticos de caspofungina.</i>	<i>Incremento en la dosis de caspofungina.</i>
LEVOTIROXINA	<i>Disminución de la eficacia de levotiroxina</i>	<i>Vigilar respuesta clínica del paciente y de la combinación.</i>
METRONIDAZOL	<i>Toxicidad por fenitoína o disminución de las concentraciones de metronidazol</i>	<i>Vigilar datos de toxicidad por fenitoína (ataxia, nistagmo, sed), y vigilar eficacia de metronidazol.</i>
VALPROICO, ÁCIDO	<i>Concentraciones anormales de ambos fármacos.</i>	<i>Vigilar toxicidad y efecto terapéutico de la fenitoína.</i>
FENOBARBITAL		
DEXAMETASONA	<i>Disminuye la eficacia de la dexametasona</i>	<i>Aumentar la dosis de corticoides si se requiere.</i>
HIDROCORTISONA		
FENITOÍNA	<i>Disminución de la actividad de la hidrocortisona</i>	<i>Ajustar la dosis del esteroide.</i>
KETOROLACO		
CAPTOPRIL	<i>Disminuye el efecto natriurético y antihipertensivo</i>	<i>Vigilar tensión arterial, función cardiovascular, hipercaliemia, insuficiencia renal aguda; se debe poner más atención en aquellos pacientes que cuentan con insuficiencia renal.</i>
FUROSEMIDA	<i>Disminuye el efecto diurético y antihipertensivo</i>	<i>Vigilar tensión sanguínea y peso, al igual que la uresis y edema.</i>
LEVOTIROXINA		
FENITOÍNA	<i>Disminución de la eficacia de levotiroxina</i>	<i>Vigilar respuesta clínica del paciente y de la combinación.</i>
OMEPRAZOL		
CICLOSPORINA	<i>Variación en las concentraciones de ciclosporina.</i>	<i>Monitorear los niveles de ciclosporina y realizar ajuste de dosis según sea necesario.</i>
FENITOÍNA	<i>Toxicidad por fenitoína</i>	<i>Vigilar datos de toxicidad y ajustar dosis.</i>
TACROLIMUS	<i>Aumenta la biodisponibilidad de tacrolimus.</i>	<i>Monitorear las concentraciones de tacrolimus y realizar ajuste de dosis si es necesario.</i>

BIBLIOGRAFÍA

1. De Blas Matas. B. Laredo Velasco. LM. *Interacciones de los Fármacos más Consumidos*. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud; Vol. 28- No 1 2004: 1-11.
2. López Vázquez P, Rodríguez Moreno C, Duran Parrondo C, Tatto Herrero F, Rodríguez López I, Luis Lado Lado F. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta de un servicio de Medicina Interna. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 69-75.
3. Tom-Revzon and Adam, Drug Interaction, *Pediatrics in Review*; 2006: 26: 315-317.
4. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En : Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A(eds). *Farmacología Humana*. 4ª edición. Barcelona: Masson, 2003; 175-188.
5. Quinn Di, Ray RO. Clinically important drug interactions. En: Speight TM, Holford NHG (eds) *Avery's Drug Treatment*, 4ª ed. Auckland: Adis International, 1997, pp:301-338.
6. Janchawee B, Wongpoowarak W, Amnuaypanit C, Wamae M, Owartlarnporn T, Chongsuvivatwong V, Development and trial of the drug interaction database system, *Songklanakarín J. Sci, Technol*, 2003, 25(4): 525-534.
7. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic, pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P4503A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38: 41-57.
8. Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinically significant drug interactions. *Drug Safety* 1993; pp156-184.
9. Hansten PD, Horn JT. Pharmacokinetic drug interaction: mechanisms and clinical characteristics. EN Hansten PD, Horn JT (eds). *Hansten&Horn's drug interactions analysis and management*. St. Louis: Facts and Comparison, 2001. pp. PM1-PM17
10. Sierra P, Castillo J, Gómez M, Sorribes V, Monterde J, Castano J, Potential and real drug interactions in critical care patients, *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1997; 44; 383-387
11. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*; 1998: 279: 1200-1205
12. Ivan H Stocley. *Drug Interactions. A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. Fourth edition. The Pharmaceutical Press. 1996.
13. Dasta JF, Drug use in a surgical intensive care unit, *Drug intell clin pharm*, 1986, 20: 752-756.
14. Moro C. Interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. En: *Manual del residente de farmacología clínica*. Sociedad Española de Farmacología clínica. 2002.
15. López Vázquez P, Rodríguez Moreno C, Duran Larrondo D, Tatto Herrero F, Rodríguez Lopez I, Luis Lado Lado F, Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un servicio de medicina interna. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22; 69-75.

16. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owartlarnporn T, Chongsuivatwong V, Pharmacoepidemiologic study of potencial drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand, *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* (2005), 30, 13-20.
17. Beer MH, Storrie M, Lee G, Potential adverse drug interactions in the emergency room, An issue in the quality of care, *Ann Intern Med* 1990; 112; 61-64
18. Gaddis GM, Holt TR, Woods M, Drug interactions in at-risk emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2002; 9; 1162-1167.
19. May FE, Stewarts RB, Cluff LE, Drug interactions and multiple drug administrations, *Clinical pharmacology and therapeutics*; 22; 322-328.
20. Galetta Bustamante D, Calderon L, Duran MG, Nuñez T. Detection of drugs interactions in patients hospitalized in the intensive care unit of the autonomus Institute University Hospital of the Andes, *Academia biomedical digital*, oct-dic 2005, No. 25, pp 1-15.
21. Clavo E, García L, Hernández MF, Hernández E, Jorge F, Llauger, MA. Manejo del asma en atención primaria. *Atención primaria* 1998; 21 (4):93-150.
22. Garabedian A. Monitoring of Drug-Drug and Drug-Food Interactions. *British Medical Journal* 1988 march, 32: 153 - 154).
23. Peña C, Menéndez O, Rivero M, Yodo N. Importancia Clínica de las Interacciones Medicamentosas en un servicio de terapia intensiva. *Rev Fac Farm.* 2000, 39: 57-60.
24. Vargas E. Effect of Drug Interactions on the Development of Adverse Drug Reactions. *Clin Drug Invest* 1997 aug, 25: 282 - 289
25. Pérez E, Arenas E, Rausseo L. Interacciones Medicamentosas: Casuística minimización de sus riesgos empleando informática participativa a la medicina. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera Valencia edo. Carabobo Venezuela; 1998.
26. Krishna DR, Klotz U. Extrahepatic metabolism of drugs in Humans. *Clin Pharmacokinetics* 1995; 29 (6): 619 - 624)
27. Arias K, Chocron E, Blanco R, López P, Arias J. Estudio de las interacciones Medicamentosas en un servicio de terapia intensiva. *Rev Fac Farm.* 2000; 39: 57 – 60.
28. Comet D, Casajuana J, Bordas J, Fuentes M, Arnáiz J, Núñez B, Pou R. Interacciones Farmacológicas en la Prescripción Crónica. *Atención Primaria* 1997 Junio, 20 (2): 71 – 74.
29. Gugler R. Omeprazole inhibits Oxidative drug metabolism studies with diazepam and phenitoin in vivo and 7 - ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985; 89: 1235 – 1241.
30. Michalets E. Update: clinically significant cytochrome p - 450. *Drug Interactions pharmacotherapy publications* 1998 jan - feb, 18 (11): 84 – 112.