



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

IDENTIFICACIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
POTENCIALES EN ÓRDENES MÉDICAS DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

THALIA BERENICE JACOBO VARGAS



México, D. F.

2013.



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: José Fausto Rivero Cruz

VOCAL: Profesor: Ernestina Hernández García

SECRETARIO: Profesor: Miriam del Carmen Carrasco Portugal

1er. SUPLENTE: Profesor: María Eva González Trujano

2° SUPLENTE: Profesor: Kenneth Rubio Carrasco

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, “Ismael Cosío Villegas”.

ASESOR DEL TEMA: Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal

SUPERVISOR TÉCNICO: Dr. Jesús Alberto Cedillo Juárez

SUSTENTANTE: Thalia Berenice Jacobo Vargas

ÍNDICE -----	3
I. Índice de contenidos -----	3
II. Índice de tablas -----	4
III. Índice de figuras -----	6
ABREVIATURAS -----	7
ÍNDICE	
I. Índice de contenidos	
INTRODUCCIÓN -----	9
OBJETIVOS -----	11
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO -----	12
1. Problemas Relacionados con Medicamentos -----	12
1.a Definición-----	12
1.b Reacciones Adversas a los Medicamentos-----	14
1.b.1 <i>Definición</i> -----	14
1.b.2 <i>Clasificación</i> -----	15
1.b.3 <i>Factores de riesgo para la aparición de Reacciones Adversas a los Medicamentos</i> -----	16
1.c Interacciones farmacológicas-----	19
1.c.1 <i>Definición</i> -----	19
1.c.2 <i>Clasificación</i> -----	19
1.d Errores de medicación-----	23
1.d.1 <i>Definición</i> -----	23
1.d.2 <i>Clasificación</i> -----	24
2. Interacciones medicamento-medicamento -----	27
2.a Clasificación de acuerdo a su mecanismo-----	27
2.a.1 <i>Interacciones farmacodinámicas</i> -----	27
2.a.2 <i>Interacciones farmacocinéticas</i> -----	30

2.a.3 <i>Interacciones farmacéuticas</i> -----	39
2.b Relevancia clínica-----	41
2.c Manejo de interacciones medicamentosas potenciales-----	43
2.d Uso de programas para la búsqueda de interacciones farmacológicas-----	46
3. Unidad de Cuidados Intensivos -----	46
CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO -----	48
CAPÍTULO 3. RESULTADOS -----	54
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN -----	83
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES -----	94
CAPÍTULO 6. PERSPECTIVAS -----	97
REFERENCIAS -----	97

II. Índice de tablas

Tabla 1. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007)-----	12
Tabla 2. Ejemplos de interacciones medicamento-enfermedad-----	19
Tabla 3. Ejemplos de interacciones medicamento-alimento-----	21
Tabla 4. Actualización de la clasificación de los errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000 (Otero <i>et al.</i> , 2008)-----	25
Tabla 5. Ejemplos de interacciones farmacéuticas por incompatibilidades fisicoquímicas (Borges <i>et al.</i> , 2002)-----	39
Tabla 6. Características clínicas y demográficas de la población estudiada-----	54
Tabla 7. Análisis de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas-----	55

Tabla 8. Características de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas por <i>Epocrates Online Free</i> ®-----	56
Tabla 9. Interacciones contraindicadas y donde recomiendan evitar combinación/ uso alternativo detectadas por <i>Epocrates Online Free</i> ®-----	58
Tabla 10. Características de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas por <i>Micromedex</i> ®-----	61
Tabla 11. Interacciones contraindicadas y graves detectadas por <i>Micromedex</i> ®----	64
Tabla 12. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas-----	67
Tabla 13. Grupos químicos involucrados en los tres subgrupos terapéuticos que con mayor frecuencia causaron interacciones medicamentosas potenciales-----	69
Tabla 14. Frecuencia de las consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales-----	71
Tabla 15. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de falla terapéutica-----	73
Tabla 16. Grupos químicos involucrados en los tres subgrupos terapéuticos que con mayor frecuencia causaron interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de falla terapéutica-----	75
Tabla 17. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad-----	75
Tabla 18. Grupos químicos involucrados en los dos subgrupos terapéuticos que con mayor frecuencia causaron interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad-----	76
Tabla 19. Datos clínicos y antropométricos del paciente No. 1-----	77
Tabla 20. Datos clínicos y antropométricos del paciente No. 2-----	79
Tabla 21. Datos clínicos y antropométricos del paciente No. 3-----	81

III. Índice de figuras

Figura 1. Modelo del queso suizo adaptado para interacciones medicamentosas (Lorenz, 2006).-----	42
Figura 2. Algoritmo orientador para el manejo de interacciones medicamentosas. El tipo de interacción es clasificada por Rawlins y Thompson (Lorenz, 2006).-----	43
Figura 3. Fórmulas para el cálculo de la depuración de creatinina por Cockcroft-Gault -----	52
Figura 4. Diagnósticos de ingreso a la UCI del grupo de pacientes estudiados-----	54
Figura 5. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por estrategia de manejo según <i>Epocrates Online Free</i> ®-----	57
Figura 6. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por mecanismo según <i>Epocrates Online Free</i> ®-----	57
Figura 7. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por gravedad según <i>Micromedex</i> ®-----	62
Figura 8. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por mecanismo según <i>Micromedex</i> ®-----	62
Figura 9. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por tiempo de aparición según <i>Micromedex</i> ®-----	63
Figura 10. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por documentación según <i>Micromedex</i> ®-----	63
Figura 11. Representación del número de pares de interacciones medicamentosas detectadas por cada base de datos-----	65
Figura 12. Primeros diez subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas-----	68
Figura 13. Primeras diez consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales en la Unidad de Cuidados Intensivos-----	73

Figura 14. Seguimiento de la función renal del paciente No. 1-----	78
Figura 15. Seguimiento de la función renal del paciente No. 2-----	80
Figura 16. Seguimiento de la función renal del paciente No. 3-----	82

II. ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos.
ATC	Clasificación anatómica, terapéutica y química.
ATP	Adenosina trifosfato.
Bloqueo AV	Bloqueo auriculoventricular.
CYP	Citocromo P450.
D-R	Dosis-respuesta.
ECA	Enzima convertidora de angiotensina.
Ej	Ejemplo.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
Gp-P	Glucoproteína P.
IBP	Inhibidores de la bomba de protones.
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
IL-6	Interleucina-6.
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.
MRP2	Proteína asociada a la resistencia a multifármacos tipo 2.

NCCMERP	<i>National coordinating council for medication error reporting and prevention.</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ORCA	Clasificación operacional de las interacciones farmacológicas.
PRM	Problema Relacionado con Medicamentos.
PVM	Previa valoración médica.
RAM	Reacción Adversa a los Medicamentos.
RNM	Resultados Negativos asociados a la Medicación.
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida.
SIRA	Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.
SNC	Sistema Nervioso Central.
SNG	Sonda nasogástrica.
SOG	Sonda orogástrica.
TFG	Tasa de filtración glomerular.
TMP/SMX	Trimetoprim/Sulfametoxazol.
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa.
Tx	Tratamiento.
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

Las instituciones de salud han evolucionado a medida que la dinámica social, en materia de atención médica, lo ha ido demandando, siendo la principal preocupación garantizar servicios de salud seguros para los pacientes, considerando la máxima hipocrática “primero no hacer daño”, esto incluye al sistema de medicación, donde el uso adecuado de los medicamentos involucra tres principios básicos, necesidad, efectividad y seguridad; siendo un riesgo latente la interacción de los medicamentos, debido a la ausencia de revisión profesional de las prescripciones médicas, en particular en los pacientes críticos que por su estado presentan una farmacoterapia compleja.

Además, en el marco de la certificación de hospitales, siendo el objetivo del Sistema Nacional de Certificación de Establecimientos de Atención Médica la mejora continua de la calidad de los servicios de atención médica y la seguridad que se brinda a los pacientes, dentro de los estándares determinados por el Consejo de Salubridad General, vigentes a partir de abril de 2012, y específicamente abarcando la sección centrada en la seguridad del paciente, se dan a conocer los estándares de ‘Manejo y uso de medicamentos’ (MMU, *Medication Management and Use*), donde se establece la necesidad de llevar a cabo la revisión de la idoneidad de la prescripción médica, que involucra la evaluación de las interacciones medicamentosas, así como actividades de farmacovigilancia para identificar y evaluar los riesgos asociados a la administración de medicamentos a los pacientes (Consejo de Salubridad General, 2012).

El objetivo de este estudio es identificar las interacciones medicamentosas potenciales en las órdenes médicas de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el periodo correspondiente del 01 de enero al 31 de abril de 2013, ya que los pacientes de dicho servicio presentan un alto consumo de medicamentos (polifarmacia), lo cual incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas, que puede favorecer a su vez la aparición de reacciones adversas a los medicamentos

(RAM), y según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las RAM figuran dentro de las diez causas principales de defunción en todo el mundo, siendo en algunos casos mayores los costos asociados a las RAM, por ejemplo, en relación a la hospitalización, la cirugía y la pérdida de productividad, que los costos de los medicamentos (OMS, 2008). Además, la condición de salud de estos pacientes es grave, siendo de vital importancia la detección oportuna de las consecuencias potenciales de dichas interacciones, para tratar de reducir la aparición de RAM que pudieran agravar el estado de salud del paciente o aumentar el número de medicamentos requeridos o ambas; y en caso de que el beneficio de la administración de los medicamentos supere al riesgo potencial de la aparición de RAM, tener presente la importancia del monitoreo continuo de las funciones del paciente que resulten afectadas por dicha interacción.

El presente trabajo se realizó por medio del análisis de las órdenes médicas de los pacientes del servicio de UCI, proporcionadas diariamente por los médicos tratantes, y la evaluación de las interacciones medicamentosas de cada paciente por medio de la revisión de la prescripción a través de sistemas electrónicos como *Micromedex® (Drug-Reax System)* y *Epocrates Online Free® (MultiCheck Drug Interaction)*, y de algunos recursos bibliográficos disponibles.

Así mismo, se determinó la naturaleza y prevalencia de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas; se clasificaron de acuerdo a su mecanismo, gravedad, estrategia de manejo, documentación y tiempo de aparición dependiendo de la base de datos que las detectó; se identificaron las clases terapéuticas de medicamentos que estuvieron involucradas, así como las consecuencias clínicas potenciales; y se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio con riesgo potencial de nefrotoxicidad por interacciones medicamentosas por medio del monitoreo de su función renal, así como la evaluación de los ajustes de dosis necesarios en caso de presentar falla renal, puesto que la evaluación de la información fisiológica del paciente es una herramienta para el proceso de revisión de la prescripción. Todo ello, con el fin de contribuir a la mejora del estado de salud de los pacientes y al uso correcto y adecuado de los medicamentos.

OBJETIVOS

- Objetivo general

Detectar las interacciones medicamentosas potenciales a partir de órdenes médicas de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del periodo de enero a abril de 2013.

- Objetivos particulares

- ✓ Determinar la naturaleza y prevalencia de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas.
- ✓ Clasificar las interacciones medicamentosas potenciales detectadas de acuerdo a su mecanismo, gravedad, estrategia de manejo, documentación y tiempo de aparición, dependiendo de la base de datos que las detectó.
- ✓ Identificar las clases terapéuticas de medicamentos involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas.
- ✓ Identificar las consecuencias clínicas potenciales de las interacciones medicamentosas detectadas.
- ✓ Dar seguimiento a los pacientes con interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1. Problemas Relacionados con Medicamentos

La esperanza y calidad de vida se han incrementado en los últimos años, debido en parte a la existencia de nuevas alternativas terapéuticas; sin embargo, no siempre se consiguen resultados satisfactorios en la salud del paciente por fallas en la farmacoterapia, que pueden ir desde el incumplimiento de los objetivos terapéuticos deseados, hasta la generación de daños adicionales, lo cual, además de tener impacto sobre la salud del paciente, lo tiene sobre los recursos económicos, sanitarios y sociales implicados. Los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) son relativamente comunes en pacientes hospitalizados pudiendo incidir en su mortalidad y morbilidad, además de incrementar los costos asociados a la atención médica que ocasionan (Van den Bemt *et al.*, 2000).

1.a Definición

En el Tercer Consenso de Granada en 2007, se definió a los PRM como “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un Resultado Negativo asociado a la Medicación (RNM)”. Incluyendo por lo tanto, a todo lo que acontece antes del resultado, es decir, son elementos de proceso, que de estar presentes, suponen un mayor riesgo de sufrir un RNM (Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007).

Krähenbühl-Melcher y cols. (2007) definen a los PRM como todas las circunstancias involucradas en el tratamiento farmacológico de un paciente que pueden interferir real o potencialmente con el logro de un resultado óptimo. Al ser tan variados y poder presentarse en cualquier punto del sistema de utilización de medicamentos, se propone un listado de PRM que no será exhaustivo ni excluyente (Tabla 1).

El sistema de utilización de medicamentos comprende los siguientes procesos (Durlach Ricardo, 2010; Consejo de Salubridad General, 2012):

- Selección y adquisición.
- Almacenamiento.
- Prescripción.
- Transcripción.
- Validación de la prescripción.
- Preparación y dispensación.
- Administración.
- Seguimiento.

Tabla 1. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Administración errónea del medicamento. • Características personales. • Conservación inadecuada. • Contraindicación. • Dosis, pauta y/o duración no adecuada. • Duplicidad. • Errores en la dispensación. • Errores en la prescripción. • Incumplimiento. • Interacciones. • Otros problemas de salud que afectan al tratamiento. • Probabilidad de efectos adversos. • Problema de salud insuficientemente tratado. • Otros problemas que lleguen a ser identificados en la práctica clínica. |
|--|

Van den Bemt y cols. (2000) proponen la división de los PRM en pacientes hospitalizados en dos categorías, problemas que involucran un error (PRM extrínsecos) y problemas que no involucran errores (PRM intrínsecos). En la primera categoría, un error es cometido en algún punto desde el proceso de prescripción del

medicamento, hasta su administración, estos problemas son llamados 'errores de medicación'. La segunda categoría consiste en problemas que ocurren incluso cuando no se cometen errores durante el proceso antes mencionado, y son conocidos como 'Reacciones Adversas a Medicamentos', al no ser causados por errores, las medidas preventivas para evitarlos no son tan fáciles de implementar como en el caso de errores de medicación.

1.b Reacciones Adversas a Medicamentos

“Cualquier sustancia que es capaz de producir un efecto terapéutico, también puede producir efectos adversos” (Edwards y Aronson, 2000).

1.b.1 Definición

En 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una primera definición de reacción adversa, que modificó en 1972 y que hasta hoy se mantiene vigente. Donde establece que una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM), “es una respuesta nociva y no deseada a un medicamento, que ocurre a dosis utilizadas habitualmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS, 2003).

Cuando la relación causal entre una RAM y un medicamento no está bien definida, pero hay indicios, es considerada una sospecha de RAM. A pesar de que las dificultades en los estudios de causalidad suelen ser interminables debido a que están involucrados múltiples factores referentes al individuo, al medicamento y al evento, se han desarrollado algoritmos para la evaluación de la probabilidad de las mismas. El tiempo de aparición, el patrón de la enfermedad, los resultados de investigaciones, y la re-administración (*'rechallenge'*) del medicamento, pueden ayudar a atribuir causalidad frente a una sospecha de RAM (Edwards y Aronson, 2000).

A pesar de que anteriormente se mencionó que es difícil la implementación de medidas preventivas para evitar la aparición de RAM debido a que no son causadas

por errores, su detección temprana puede ayudar en la prevención de mayores daños para el paciente, al igual que la identificación de factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la RAM, pues ciertos medicamentos pueden ser evitados en los pacientes que posean dichos factores de riesgo (Van den Bemt *et al.*, 2000).

1.b.2 Clasificación

- Clasificación de las RAM de acuerdo a la valoración de la causalidad.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes (NOM-220-SSA1-2012):

a) Cierta: se refiere a la manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento o a la re-exposición al mismo, debe ser clínicamente evidente.

b) Probable: es la manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.

c) Posible: se trata de una manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

d) Dudosa: consiste en una manifestación clínica o prueba de laboratorio anormal que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

e) Condicional-Inclasificable: consiste en una manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

f) No evaluable-Inclasificable: Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

1.b.3 Factores de riesgo para la aparición de RAM

Castro y Gómez (2010) han recopilado algunos factores de riesgo identificados como precipitantes para la aparición de RAM:

-Grupo etario: la edad de los pacientes condiciona los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos, los cuales dependen del perfil del compuesto, y de factores ambientales y genéticos. Los pacientes pediátricos y geriátricos son considerados los grupos con mayor riesgo.

-Enfermedades concomitantes: el perfil de seguridad del medicamento puede modificarse por las enfermedades que padece el paciente, por la ingesta concomitante de otros medicamentos, por interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad.

-Insuficiencia renal: como la mayoría de los fármacos son eliminados vía renal, sin un adecuado ajuste de dosis, se incrementa el riesgo de padecer RAM.

-Insuficiencia hepática: afecta a los fármacos que antes de ser eliminados requieren ser biotransformados en el tejido hepático, pues el metabolismo inhibido de los mismos, puede causar incremento de sus niveles plasmáticos con riesgo de causar RAM.

-Desnutrición: la disminución de las proteínas plasmáticas en los pacientes desnutridos altera la distribución de los medicamentos que se unen a ellas, aumentando así sus concentraciones plasmáticas (fármaco libre) y con ello el riesgo de aparición de RAM.

-Factores genéticos: pueden aparecer RAM cuando se presentan condiciones congénitas que alteran vías metabólicas y receptores o enzimas que participan en el metabolismo de fármacos.

-Factores inmunológicos: se ha observado que pacientes con antecedentes de RAM, alergias a medicamentos o a otras sustancias, o pacientes con enfermedades crónicas como rinitis alérgica o asma, son propensos a presentar nuevas RAM o alergias a medicamentos.

-Exposición previa al medicamento sospechoso: este factor es determinante para las reacciones de hipersensibilidad que requieren un previo contacto con el antígeno (sensibilización) para que al momento del segundo contacto, se desencadene la respuesta inmune.

-Tiempo de exposición al medicamento sospechoso: es un factor determinante para las reacciones que se presentan por exposición crónica al medicamento.

-Abuso de fármacos: la polifarmacia hospitalaria innecesaria junto con la automedicación incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas que se traducen en posibles RAM. Pues se ha demostrado que la aparición de RAM aumenta de forma exponencial con el número de medicamentos administrados.

-Hábitos tóxicos: el alcoholismo, tabaquismo y la drogadicción pueden causar modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, así como interacciones entre estas sustancias de abuso y medicamentos.

-Embarazo y lactancia: la administración de ciertos medicamentos durante el embarazo y la lactancia pueden ocasionar RAM en la madre por los cambios hormonales y metabólicos que está experimentando. El feto incluso puede ser afectado por medicamentos que cruzan la barrera placentaria, el resultado puede manifestarse como aborto, daño al feto y/o malformación (efectos teratógenos). Así mismo, los fármacos que pasan a la leche materna y alcanzan al lactante, pueden causarle daño.

-Vía de administración: dependiendo la vía de administración será la biodisponibilidad del medicamento administrado, así que la vía más crítica es la intravenosa al ser la más utilizada en pacientes hospitalizados y presentar una biodisponibilidad del 100% logrando concentraciones plasmáticas mayores del fármaco, aumentando la probabilidad de que se presenten RAM. También la velocidad de administración en el caso de infusiones intravenosas, es un factor determinante en la aparición de RAM.

-Aspectos farmacéuticos: algunos excipientes o vehículos presentes en las formulaciones farmacéuticas poseen un potencial antigénico capaz de desencadenar la aparición de RAM, o incluso pueden incrementar la biodisponibilidad de él o los principios activos, logrando mayores concentraciones plasmáticas que se pueden traducir en RAM.

-Dieta: la farmacocinética de los medicamentos puede ser afectada por alimentos y bebidas consumidos por el paciente, y de esta manera incrementar el riesgo de aparición de RAM.

-Uso de medicamentos no ortodoxos: el consumo de plantas medicinales, medicina alternativa, suplementos alimenticios, nutracéuticos y productos herbolarios, en coadministración con medicamentos, puede generar interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas que resulten en RAM. Dichas interacciones pueden deberse a las sustancias activas contenidas en dichos productos medicinales, o bien a posibles impurezas o contaminantes.

-Interacciones farmacológicas: los diferentes tipos de interacciones pueden incrementar el riesgo de aparición de RAM al alterar parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos del medicamento en cuestión, que más adelante se explicarán con detalle.

1.c Interacciones farmacológicas

1.c.1 Definición

El concepto de interacciones farmacológicas engloba cualquier interrelación de los fármacos con otros factores presentes en un paciente que modifica la presencia o efectos de dicho fármaco en el organismo (Galindo, 2010).

Una interacción farmacológica ocurre cuando la respuesta de un paciente a un medicamento es modificada por los alimentos, suplementos nutricionales, excipientes de la formulación, otros medicamentos o enfermedades (Snyder *et al.*, 2012).

1.c.2 Clasificación

- Por el factor con el que interactúa el medicamento

Mallet y cols. (2007) establecen que las interacciones de un medicamento pueden ocurrir con otro medicamento, con la enfermedad, los alimentos, el alcohol, hierbas medicinales y el estado nutricional del paciente.

a) Interacciones medicamento-medicamento: este tipo de interacciones pueden ser definidas como una alteración en el efecto farmacológico o potencia de un medicamento por la administración concomitante de otro medicamento (Romac y Albertson, 1999). Se tratarán con mayor detalle posteriormente.

b) Interacciones medicamento-enfermedad: éstas ocurren cuando un medicamento interactúa con una enfermedad o condición y tiene el potencial de exacerbarla. Se menciona que incluso este tipo de interacciones son más frecuentes que las interacciones medicamento-medicamento. Las enfermedades o desórdenes que

más frecuentemente se involucran en este tipo de interacciones son constipación, demencia e hipotensión postural. Algunos ejemplos se muestran en la Tabla 2 (Mallet *et al.*, 2007).

Tabla 2. Ejemplos de interacciones medicamento-enfermedad

Ejemplo	Mecanismo de acción	Resultado
Metoclopramida indicada por alteración de la motilidad gástrica en paciente con enfermedad de Parkinson.	Incremento en el bloqueo de los receptores de dopamina.	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson.
Bloqueadores de los canales de calcio en pacientes con insuficiencia cardiaca.	Disminución de la contractilidad miocárdica.	Mayor riesgo de paro cardiaco.
Digoxina en pacientes con hipokalemia.	Potenciales de acción generados por despolarización diastólica patológica.	Riesgo de arritmias cardiacas.
AINES en pacientes con úlcera péptica.	Inhibición de la producción de prostaglandinas citoprotectoras y efecto anticoagulante.	Sangrado digestivo.

AINES= Antiinflamatorios no esteroideos

c) Interacciones medicamento-alimento: es la consecuencia de la relación física, química o fisiológica entre un medicamento y un producto consumido como alimento o nutriente, presente en la comida o en suplementos alimenticios (Won *et al.*, 2012). Se muestran algunos ejemplos en la Tabla 3 (Herrera, 2003).

Tabla 3. Ejemplos de interacciones medicamento-alimento

Ejemplo	Mecanismo de acción	Resultado
Tetraciclinas y productos lácteos, frutos secos, legumbres, hígado y morcilla.	Formación de complejos insolubles entre las tetraciclinas y cationes di o trivalentes.	Disminución de la absorción de tetraciclinas.
Levodopa y alimentos ricos en proteínas.	Los aminoácidos neutros y la levodopa compiten en su absorción a nivel del intestino delgado y barrera hematoencefálica.	Absorción disminuida de levodopa.
Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) y alimentos ricos en tiramina.	Por inhibición de la MAO, la tiramina y otras monoaminas escapan de la desaminación oxidativa, existiendo catecolaminas en cantidades supranormales.	Crisis hipertensivas, náusea y vómito.

d) Interacciones medicamento-alcohol: la consecuencia de la interacción, ya sea incremento o disminución de los niveles de los fármacos en cuestión, dependerá de que el consumo de etanol sea agudo o crónico. El ácido acetilsalicílico incrementa la biodisponibilidad del alcohol al inhibir la enzima alcohol deshidrogenasa gástrica; mientras que el metronidazol, isoniacida, algunas cefalosporinas y sulfonilureas inhiben la enzima aldehído deshidrogenasa produciendo un acumulo de acetaldehído. (Bellido y De Luis, 2006; Brunton *et al.*, 2012).

e) Interacciones medicamento-hierbas medicinales: muchas de estas interacciones tienen consecuencias negativas, como es el caso de las interacciones ginkgo biloba - ácido acetilsalicílico y ginkgo biloba - ibuprofeno, que incrementan el riesgo de sangrado por disminución de la función y adhesión plaquetaria, o la hierba de San Juan donde su uso prolongado induce el CYP3A4 afectando a fármacos que actúan como sus sustratos (ciclosporina, alprazolam, midazolam, digoxina, omeprazol,

teofilina, verapamilo, warfarina, entre otros) con riesgo de falla terapéutica (Chávez *et al.*, 2006; Mallet *et al.*, 2007).

f) Interacciones medicamento-estado nutricional: tanto los alimentos como el estado nutricional del individuo, pueden condicionar la biodisponibilidad, respuesta terapéutica y los efectos tóxicos de un fármaco, pero también los fármacos pueden alterar la utilización metabólica de los nutrientes e incluso modificar el estado nutricional. El estado nutricional está relacionado con los niveles proteicos, y de esta manera puede causar alteraciones en la biodisponibilidad de medicamentos al modificar la cantidad de fármaco libre o unido a proteínas (Bellido y De Luis, 2006). Como es el caso de toxicidad por fenitoína, que al presentarse bajos niveles de albúmina, incrementa la concentración de fármaco libre con riesgo de confusión, ataxia y somnolencia (Mallet *et al.*, 2007).

g) Además, otros autores consideran las interacciones medicamento-prueba de laboratorio: la confiabilidad de las pruebas de laboratorio es de gran importancia pues nos permiten afirmar o refutar diagnósticos, precisar el pronóstico sobre una determinada enfermedad o el riesgo de padecerla y evaluar la situación clínica de los pacientes. Como ejemplos de este tipo de interacciones se pueden citar alteraciones (resultados falso-positivos) en las pruebas de citotoxicidad dependiente del complemento por isoniacida debido a interferencias de complejos anticuerpo-isoniacida no específicos; o alteración en las pruebas de funcionamiento hepático por andrógenos y sulfonilureas al interferir con la función excretora del hígado (*Micromedex*®; Strasinger y Di Lorenzo, 2008; Mendoza, 2008).

- Clasificación según las consecuencias de la interacción

De acuerdo con las consecuencias de la interacción, Castro y Gómez (2010) presentan la siguiente clasificación:

a) Interacciones benéficas: se observa un incremento de la efectividad terapéutica. Su objetivo es potenciar la acción de un medicamento con la administración de otro. Como es el caso de interacciones de sinergia, las cuales pueden presentarse por efecto aditivo, que ocurre usualmente cuando los fármacos

tienen el mismo mecanismo de acción, o potenciación, que se da cuando los fármacos producen el mismo efecto por mecanismos de acción diferentes. Por ejemplo, el sinergismo mediante potenciación durante la terapia concomitante de los aminoglucósidos y los antibióticos β -lactámicos. Estos últimos alteran la síntesis de la pared celular de las bacterias, lo que facilita la entrada de los aminoglucósidos que se unen a la subunidad ribosomal 30S evitando la síntesis proteica bacteriana.

- b) Interacciones perjudiciales: se presentan cuando las repercusiones clínicas de dichas interacciones son adversas. Pueden darse cuando se antagoniza el efecto de un fármaco por otra sustancia y el resultado es ineficacia o falla terapéutica, o cuando el efecto de un fármaco se potencia por aumento de sus niveles plasmáticos hasta producir un efecto tóxico o empeorar un efecto adverso.

1.d Errores de medicación

“Los errores pueden ser prevenidos diseñando nuestros sistemas de trabajo de tal manera que sea difícil cometerlos. Esta es la esencia del sistema enfocado en la reducción de errores: enfocarnos en los procesos, no en las personas”. (Lucian L. Leape, 1998)

La idea de que la terapia farmacológica es un proceso sencillo y seguro, es contradictorio a lo que experimentan profesionales de la salud y pacientes. También es verdad que ningún remedio efectivo carece de efectos adversos potenciales, incluso si es utilizado como se recomienda. Una fuente potencial de peligro para la salud en la terapia farmacológica, son los errores de medicación (Ferner y Aronson, 2006).

1.d.1 Definición

Se ha definido un error de medicación, como cualquier error que se produce en alguno de los procesos del sistema de utilización de los medicamentos, ya sea que tenga o no consecuencias adversas. El *National Coordinating Council for Medication*

Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define los errores de medicación como “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos o insumos, procedimientos y sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, nomenclatura usada para los productos, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización” (Van den Bemt *et al.*, 2000; Gamundi, 2002).

1.d.2 Clasificación

- De acuerdo a la etapa del sistema de utilización de medicamentos en la cual ocurre

a) Errores de prescripción

Ocurre como resultado de la decisión de la prescripción o del proceso de escritura de la misma, que pueden llevar a reducción en la probabilidad de que el tratamiento sea oportuno y efectivo, o incremento en el riesgo de daño comparado con la práctica general aceptada.

Varios tipos de fallas pueden ocurrir en el proceso de decisión: prescripción irracional, prescripción inapropiada, infraprescripción, prescripción excesiva, y prescripción inefectiva. Los errores que pueden cometerse en el acto de escribir una prescripción involucran la identificación del destinatario y del medicamento, formulación y dosis, vía y frecuencia de administración, tiempo, y duración del tratamiento (Aronson, 2009).

b) Errores de transcripción/ interpretación

Muchos de los sistemas de utilización de medicamentos, incluyen la transcripción de órdenes médicas por parte del personal de enfermería, lo cual ofrece una oportunidad sustancial de error. Las órdenes escritas a mano (ya sea que sean escritas directamente por el médico o se transcriban por el personal de enfermería)

necesitan ser interpretadas por el personal de la farmacia y traducidas en la dispensación del medicamento correcto en la dosis correcta. Los factores que especialmente se asocian con la interpretación errónea son escritura ilegible y uso de abreviaturas y puntos decimales (Van den Bemt *et al.*, 2000).

c) Errores de dispensación

Se presentan cuando hay discrepancia entre la prescripción y el medicamento que la farmacia entrega al paciente o a los servicios clínicos correspondientes en base a dicha prescripción, incluyendo la dispensación de medicamentos con inferior calidad farmacéutica y con información incorrecta en la etiqueta (Cheung *et al.*, 2009).

Los errores pueden ocurrir incluso después de la correcta interpretación de las órdenes médicas por el personal de farmacia. Estos errores pueden ser subdivididos en cuatro categorías: errores de cálculo, errores de preparación, errores de dispensación y errores de distribución. Estos errores ocurren principalmente con medicamentos que tienen nombre y/o empaque similar (medicamentos '*sound alike*' y '*look alike*' respectivamente), por ejemplo Lasix® (furosemida) y Losec® (omeprazol), de ahí la importancia de prescribir con el nombre genérico (Van den Bemt *et al.*, 2000; Williams, 2007).

d) Errores de administración

Los errores que pueden ocurrir en esta etapa involucran los 'cinco correctos': la dosis correcta del medicamento correcto, administrada al paciente correcto, a través de la vía correcta, en el momento correcto. Los errores de administración en gran medida involucran errores de omisión (cuando un medicamento no es administrado), también se incluyen técnicas de administración incorrectas y administración de preparaciones incorrectas o caducas (Van den Bemt *et al.*, 2000; Williams, 2007).

Es importante registrar los procesos de la cadena terapéutica donde se producen con mayor frecuencia los errores de medicación, con el fin de priorizar dónde interesa implantar medidas de prevención (Gamundi, 2002).

- Tipos de errores de medicación

Tabla 4. Actualización de la clasificación de los errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000 (Otero *et al.*, 2008)

Tipos de errores
1. Medicamento erróneo. 1.1 Prescripción inapropiada. 1.1.1 Medicamento no indicado/ apropiado para el diagnóstico. 1.1.2 Alergia previa o efecto adverso similar. 1.1.3 Medicamento inapropiado para el paciente por edad, situación clínica, etc. 1.1.4 Medicamento contraindicado. 1.1.5 Interacción medicamento-medicamento. 1.1.6 Interacción medicamento-alimento. 1.1.7 Duplicidad terapéutica. 1.1.8 Medicamento innecesario. 1.2 Transcripción/ dispensación/ administración de un medicamento diferente al prescrito.
2. Omisión de dosis o de medicamento. 2.1 Falta de prescripción de un medicamento necesario. 2.2 Omisión en la transcripción. 2.3 Omisión en la dispensación. 2.4 Omisión en la administración.
3. Dosis incorrecta. 3.1 Dosis mayor. 3.2 Dosis menor. 3.3 Dosis extra.
4. Frecuencia de administración errónea.
5. Forma farmacéutica errónea.
6. Error en el almacenamiento.
7. Error de preparación/ manipulación/ acondicionamiento.
8. Técnica de administración incorrecta.
9. Vía de administración incorrecta.
10. Velocidad de administración errónea.
11. Hora de administración incorrecta.
12. Paciente equivocado.
13. Duración del tratamiento incorrecta. 13.1 Duración mayor. 13.2 Duración menor.
14. Monitorización insuficiente del tratamiento. 14.1 Falta de revisión clínica. 14.2 Falta de controles analíticos.
15. Medicamento deteriorado.
16. Falta de cumplimiento por el paciente.
17. Otros tipos.
18. No aplicable (Para errores de la Categoría A: circunstancias o incidentes con capacidad de causar error).

2. Interacciones medicamento-medicamento

Las interacciones medicamentosas ocurren cuando la esfera de actividad de dos medicamentos se sobrepone. Lo cual puede resultar en incremento o disminución de los efectos o la expresión de toxicidad por uno o ambos medicamentos. Usualmente se clasifican en base a tres amplias clases de mecanismos: farmacodinámico, farmacocinético e incompatibilidades farmacéuticas (Corrie y Hardman, 2011).

2.a Clasificación de acuerdo a su mecanismo

2.a.1 Interacciones farmacodinámicas

Este tipo de interacciones alteran la respuesta del paciente hacia los medicamento co-prescritos, ocurren entre medicamentos con efecto farmacológico similar (efecto aditivo o sinérgico) u opuesto (efecto antagónico). Los mecanismos subyacentes involucran actuación sobre los mismos receptores o sistemas fisiológicos, y los efectos son generalmente comunes a los medicamentos relacionados (Brewer y Williams, 2012; Corrie y Hardman, 2011). Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir por unión de los medicamentos a un tipo de receptores específicos localizados en un sitio en particular, o en múltiples sitios del organismo, o a través de sitios de acción no especificados (Romac y Albertson, 1999).

- Efecto aditivo y sinérgico

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. Un ejemplo de efecto aditivo en el mismo tipo de receptores incluye el uso simultáneo de dos diferentes agonistas de los receptores de benzodiazepinas, como midazolam y diazepam, o la combinación de penicilina y cefalosporina. Mientras que 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 (SNC) por estimulación de diferentes tipos de receptores, otro ejemplo son las propiedades anticoagulantes del ácido acetilsalicílico que se suman a las de warfarina, ambas con mecanismos de acción diferentes (efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico y efecto inhibidor de la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K por warfarina) (Herrera, 2003; Romac y Albertson, 1999).

Aunque este tipo de interacciones aditivas o sinérgicas pueden ser utilizadas como ventaja terapéutica, también pueden resultar en efectos tóxicos. La combinación de teofilina y β -agonistas como el salbutamol, puede tener efecto sinérgico broncodilatador pero también puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas. La anfotericina B, antibiótico fungicida, causa pérdida de potasio, riesgo también presente con algunos diuréticos, lo cual incrementa el riesgo de toxicidad por digoxina, puesto que ésta actúa a través del bloqueo de la Na^+/K^+ adenosín trifosfatasa (Na^+/K^+ ATPasa), y los niveles de electrolitos definen los efectos de la digoxina, de tal forma que la hipokalemia se ha asociado a una potenciación de los mismos; por otra parte, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de potasio (hiperkalemia) con riesgo de bradicardia y posible paro cardíaco al inhibir la reabsorción de sodio y agua si son administrados con espironolactona (diurético ahorrador de potasio) o suplementos de potasio; otro ejemplo de este tipo de interacciones ocurre con metotrexato y la asociación de trimetoprim-sulfametoxazol, combinación que causa megaloblastosis medular por antagonismo del ácido fólico (Brewer y Williams, 2012; Corrie y Hardman, 2011; Romac y Albertson, 1999; Stockley, 2004).

- Antagonismo farmacológico

A menudo, el efecto de un fármaco disminuye o desaparece completamente en presencia de otro. Los mecanismos causantes de dicho efecto pueden ser:

a) Antagonismo químico: situación en la que dos sustancias se combinan en solución y se pierde por ello el efecto del fármaco activo. Es el caso de los

quelantes (ej. dimercaprol), que se unen a metales pesados y reducen su toxicidad, y los anticuerpos neutralizantes usados contra mediadores proteicos, como citocinas y factores de crecimiento (Rang *et al.*, 2008).

- b) Antagonismo por bloqueo de receptores:** este tipo de antagonismo incluye el antagonismo competitivo, que puede ser reversible o irreversible; y el no competitivo. A nivel de los receptores, un medicamento puede tener mayor afinidad que otro, y si estos medicamentos son administrados de forma concomitante, el efecto del segundo puede ser antagonizado (Rang *et al.*, 2008).

En el “antagonismo competitivo”, un fármaco se une selectivamente a un tipo determinado de receptor sin activarlo, de tal modo que impide que se una un agonista. A menudo se observa una cierta similitud entre las estructuras químicas de las moléculas de agonista y antagonista. Los dos fármacos compiten entre sí, ya que el receptor sólo puede captar una molécula a la vez. Es reversible cuando se puede restablecer la ocupación del receptor por el agonista, aumentando su concentración, y por consiguiente, restablecer también la respuesta fisiológica; esto se conoce como antagonismo superable, y refleja el hecho de que la velocidad de disociación de las moléculas de antagonista es suficientemente elevada (en comparación con la de asociación) para que se alcance rápidamente un nuevo equilibrio al añadir el agonista, disminuyendo la ocupación general del antagonista. Pero si el antagonista se disocia muy lentamente de los receptores, o no lo hace, y por tanto la ocupación de los receptores por el antagonista apenas varía al añadir el agonista, se considera antagonismo competitivo irreversible o no equilibrado, y surge cuando un fármaco posee grupos reactivos que forman enlaces covalentes con el receptor, sus aplicaciones clínicas son limitadas, se utilizan fundamentalmente como medios experimentales para investigar el funcionamiento de los receptores (Rang *et al.*, 2008).

Algunos ejemplos de antagonismo competitivo sobre receptores específicos involucran a antagonistas de los receptores de benzodiazepinas como flumazenilo, el cual puede revertir rápidamente el efecto depresor del SNC causado por diazepam; o antagonistas de los receptores opioides como naloxona,

que puede revertir considerablemente el efecto analgésico de agonistas opioides como la morfina (Romac y Albertson, 1999).

Por el contrario, en el “antagonismo no competitivo” el antagonista interrumpe la unión receptor-efector, bloqueando la cadena de acontecimientos que hacen que el agonista produzca una respuesta. Por ejemplo, fármacos como verapamilo y nifedipino impiden la entrada del ion calcio (Ca^{2+}) a través de la membrana celular y bloquean inespecíficamente la contracción del músculo liso que provocan otros fármacos (Rang *et al.*, 2008).

- c) Antagonismo fisiológico: término utilizado para referirse a la interacción de dos fármacos cuyos efectos fisiológicos opuestos en el organismo tienden a anularse mutuamente. Por ejemplo, la histamina actúa sobre los receptores de las células parietales de la mucosa gástrica y estimula la secreción ácida, mientras que omeprazol bloquea este efecto al inhibir la bomba de protones (Rang *et al.*, 2008).

2.a.2 Interacciones farmacocinéticas

Involucran alteraciones en uno o más de los parámetros de absorción, distribución o eliminación (metabolismo y excreción) del medicamento objeto de la interacción. Este tipo de interacciones pueden ser medidas usualmente por cambios en parámetros farmacocinéticos como concentraciones séricas, tiempo de vida media, cantidad de fármaco libre, y cantidad o velocidad de fármaco excretado (Romac y Albertson, 1999).

- Alteraciones en la absorción

La absorción de medicamentos puede ser alterada por alguno de los siguientes mecanismos:

-Cambios en las propiedades físicas del contenido del tracto gastrointestinal: volumen, composición, viscosidad y presión osmótica (Romac y Albertson, 1999).

- Interacciones fisicoquímicas en el tracto gastrointestinal: formación de complejos o quelación. (Romac y Albertson, 1999; Stockley, 2004).
- Cambios en la permeabilidad de la mucosa y en el transporte activo: por ejemplo, neomicina y colchicina tienen efectos tóxicos sobre la mucosa intestinal llevando a reducción de la absorción de digoxina, hierro, folato y vitamina B12 (Romac y Albertson, 1999).
- Cambios en el flujo sanguíneo del tracto gastrointestinal: si se aumenta el flujo sanguíneo gástrico aumentará la absorción de medicamentos administrados por vía oral, lo cual incrementaría el riesgo de toxicidad (Herrera 2003; Romac y Albertson, 1999).
- Cambios en el metabolismo de primer paso: el metabolismo pre-sistémico de medicamentos, llevado a cabo por el hígado, la mucosa intestinal, y las bacterias intestinales puede ser alterado, llevando a cambios en la fracción de fármaco que alcanza la circulación sistémica antes y después de pasar a través del hígado (Romac y Albertson, 1999).
- Cambios en pH de fluidos del tracto gastrointestinal: cambios en el pH del estómago por antiácidos, antagonistas de los receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones y sucralfato, pueden afectar la biodisponibilidad de medicamentos cuya disolución o absorción óptima depende de la acidez del estómago, como es el caso del ácido salicílico y ketoconazol; también puede presentarse el caso de medicamentos cuya absorción se incrementa al elevarse el pH gástrico, como es el caso de la gliburida (Herrera, 2003; Romac y Albertson, 1999; Stockley, 2004).
- Cambios en la motilidad del tracto gastrointestinal: suelen afectar tanto la velocidad, como el grado de absorción total del medicamento. El incremento en la motilidad por fármacos como la metoclopramida y eritromicina generalmente facilita la absorción de ciertos medicamentos como el paracetamol, puesto que más rápido se pondrá en contacto el medicamento con la superficie de absorción del intestino delgado; pero si el tránsito intestinal es excesivo, se disminuirá la velocidad y el grado de absorción total de formulaciones de liberación prolongada. En cambio, la reducción de la motilidad gastrointestinal, por ejemplo por fármacos que bloquean los receptores muscarínicos (ej. bromuro de ipratropio) y los narcóticos, causarán disminución de la velocidad de absorción, pero generalmente no afectará el grado de absorción total

del medicamento, a menos que sea de liberación prolongada, donde tanto la velocidad como el grado de absorción total del medicamento se pueden incrementar. En el caso de levodopa, la disminución de la motilidad intestinal disminuye su absorción, posiblemente a causa de que aumenta el tiempo de exposición al metabolismo de la mucosa intestinal (Romac y Albertson, 1999).

Cada vez resulta más evidente que algunas interacciones farmacológicas ocurren por interferencia con la actividad de la glucoproteína P (gp-P), la cual constituye una proteína transportadora de medicamentos dependiente de adenosín trifosfato (ATP) que extrae al fármaco de la célula, al funcionar como una bomba en los enterocitos de la luz intestinal (además de estar presente en los capilares de la barrera hematoencefálica y los túbulos renales), puede expulsar algunas moléculas ya absorbidas de fármaco, que pasan de nuevo hacia la luz intestinal, de modo que disminuyen la cantidad total de fármaco absorbido. De este modo, la gp-P actúa como barrera frente a la absorción, cuya acción de bombeo puede ser inducida o inhibida por algunos fármacos, y además su complejidad se ha hecho más aparente con el reconocimiento de que también exhibe polimorfismos genéticos. Así, la inducción (o estimulación) de la actividad de la gp-P por rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína, en las células del revestimiento intestinal da lugar a que la digoxina sea expulsada hacia el intestino más intensamente, lo que origina un descenso brusco de sus concentraciones plasmáticas (Brewer y Williams, 2012; Stockley, 2004).

Las interacciones farmacológicas que involucran alteraciones en la absorción, usualmente no resultan en efectos adversos o tóxicos clínicamente detectables, pero sí en pequeños cambios de parámetros farmacocinéticos. La posibilidad de que se presente un efecto clínicamente significativo aumenta con medicamentos que tienen tiempos de vida media cortos o requieren alcanzar determinados niveles plasmáticos rápidamente para lograr eficacia terapéutica, como es el caso de analgésicos o hipnóticos (Romac y Albertson, 1999; Stockley, 2004).

Los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) pueden presentar alteraciones en la absorción de medicamentos administrados vía intramuscular, subcutánea, tópica, y rectal debido a cambios hemodinámicos resultado de alteraciones del flujo sanguíneo normal (Romac y Albertson, 1999).

- Alteraciones en la distribución

Después de que un fármaco ha sido absorbido, viaja hacia los sitios donde se encuentran los receptores blanco. Muchos fármacos se unen altamente a proteínas plasmáticas. La cantidad de fármaco unido depende de tres factores: la concentración de fármaco libre, su afinidad por los lugares de unión, y la concentración de proteína. La proteína plasmática más importante con la que se unen los fármacos es la albúmina, que se une a muchos fármacos ácidos (ej. warfarina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sulfamidas) y a un menor número de sustancias básicas (ej. antidepresivos tricíclicos, clorpromacina). Algunos fármacos básicos, como la quinina, se unen a otras proteínas plasmáticas, como la β -globulina y una glucoproteína ácida que aumenta en los procesos inflamatorios. Los fármacos también pueden unirse a la albúmina en el líquido intersticial, y algunos como la digoxina pueden hacerlo al tejido miocárdico (Romac y Albertson, 1999; Stockley, 2004).

La llegada de los fármacos a los tejidos depende de manera importante del flujo sanguíneo en cada órgano o sistema, del grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, y de la naturaleza química de la molécula que requiera o no procesos relacionados con el transporte activo a través de las membranas biológicas (Herrera, 2003).

La unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es reversible y se establece un equilibrio entre las moléculas unidas y sin unir. Sólo las moléculas no unidas permanecen libres y farmacológicamente activas. 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. La probabilidad de que se presente una interacción farmacológica de este tipo significativa, se incrementa cuando el medicamento objeto posee un volumen de distribución pequeño (ej. sulfonilureas, anticoagulantes orales y fenitoína), un estrecho margen terapéutico (ej. digoxina, fenitoína, teofilina y warfarina), o un rápido inicio de la acción. La interacción es usualmente de corta vida puesto que el fármaco libre queda inmediatamente disponible para ser metabolizado y excretado. Si el desplazamiento del fármaco objeto va acompañado de inhibición enzimática, podría ser particularmente significativo, como ocurre en el caso de la warfarina y fenilbutazona, donde la fenilbutazona desplaza a la warfarina de sus sitios de unión e inhibe el metabolismo del isómero más potente de la warfarina (isómero S), causando incremento en el tiempo de protrombina y riesgo significativo de sangrado. El ácido valproico también puede desplazar a la fenitoína de sus sitios de unión incrementando el riesgo de toxicidad, especialmente en pacientes con niveles cercanos al límite superior del rango terapéutico de fenitoína (Romac y Albertson, 1999; Stockley, 2004).

- Alteraciones en el metabolismo

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 y soluble en agua, así como menos activa biológicamente para posteriormente ser excretada por la orina o por la bilis, ello a excepción de los profármacos, cuyos metabolitos poseen la actividad farmacológica y por tanto requieren ser biotransformados para actuar. Además del hígado, la pared intestinal, los riñones, y los pulmones tienen algunas habilidades metabolizadoras de fármacos (Romac y Albertson, 1999).

El metabolismo farmacológico depende de dos tipos de reacciones bioquímicas, de fase I y de fase II, que a menudo, aunque no siempre, suceden 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 glucurónico o glutatión, que también favorecen la hidrofilia del fármaco, facilitando su excreción (Rang et al., 2008).

Las interacciones farmacológicas que incrementen el metabolismo del medicamento objeto causarán una disminución en el grado o duración de la actividad farmacológica de dicho medicamento; pero si se trata de un profármaco y el metabolito es la entidad activa, el efecto biológico puede incrementarse potencialmente.

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 (Romac y Albertson, 1999).

La mayoría de las reacciones de fase I son mediadas por enzimas del citocromo P450 (CYP), miembros de una superfamilia de hemoproteínas que catalizan el metabolismo de muchos sustratos endógenos como esteroides, ácidos grasos, ácidos biliares y prostaglandinas, así como xenobióticos, por lo que se revisarán con mayor detalle en este apartado. Estas enzimas están localizadas en mayor abundancia en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos, y en menor proporción en el epitelio vellosos del intestino delgado, pulmones, riñones y cerebro. La mayor parte del metabolismo de fármacos en humanos se lleva a cabo mediante seis isoenzimas del CYP: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 (Blume *et al.*, 2006; Spriet *et al.*, 2009).

Un medicamento puede inducir, inhibir o ser sustrato de la enzima involucrada. El mecanismo de inhibición del CYP puede ser dividido en tres categorías: reversible, casi irreversible e irreversible. Entre estos, la inhibición reversible es probablemente

el mecanismo más común responsable de las interacciones farmacológicas documentadas, donde tanto el sustrato como el inhibidor compiten por el mismo sitio de acción en la enzima (inhibición competitiva), resultando en el enlentecimiento del metabolismo del sustrato, siendo la inhibición competitiva transitoria, pues la enzima regresa a su actividad normal una vez que el inhibidor ha sido excretado. El significado clínico de este tipo de interacciones depende de la concentración y afinidad al sitio de unión, tanto del sustrato como del inhibidor (Spriet *et al.*, 2009).

Por el contrario, la inhibición también puede ocurrir de manera no competitiva, pudiendo ser casi irreversible o irreversible, ambas causadas por la formación de metabolitos reactivos, que alteran la conformación de la enzima impidiendo la funcionalidad del sitio activo, por tanto este tipo de inhibición no competitiva requiere al menos un ciclo de catabolismo mediado por el CYP para la formación de dichos metabolitos a partir del inhibidor, y basta sólo una pequeña cantidad para que la inhibición sea de larga duración. En la inhibición casi irreversible, el metabolito forma complejos estables con el grupo hemo del CYP, lo cual puede ser revertido únicamente *in vitro* por incubación con compuestos altamente lipofílicos (Spriet *et al.*, 2009).

En general, el inicio de la inhibición es rápido, empieza tan pronto como se alcancen concentraciones suficientes del inhibidor en el hígado, principal sitio del metabolismo de fármacos, y el efecto máximo se observa luego de alcanzarse el estado estacionario (Spriet *et al.*, 2009).

En contraste, la inducción enzimática ocurre cuando un inductor incrementa la síntesis o reduce la degradación de la isoenzima del CYP correspondiente, incrementando de esta manera la actividad enzimática con la consecuente disminución del efecto del medicamento objeto, a excepción de los profármacos que tienen que ser activados. La inducción enzimática, a diferencia de la inhibición, es un proceso lento, el efecto máximo usualmente se desarrolla después de días o semanas; y generalmente el efecto persiste por un periodo similar después de la suspensión del medicamento. El fenobarbital es uno de los inductores enzimáticos más potentes, capaz de inducir su propio metabolismo (autoinducción) y el de otros agentes (heteroinducción) (Herrera, 2003; Spriet *et al.*, 2009).

Existe variabilidad interindividual significativa en cuanto a la gravedad de interacciones farmacológicas, que está asociada a múltiples factores específicos del paciente, como los hábitos de fumar o el consumo de alcohol, estado de enfermedad, obesidad, estado nutricional, edad, género y genética. En cuanto a la genética, los polimorfismos genéticos se refieren a mutaciones en los genes que codifican para las enzimas del citocromo P450, resultando en variaciones en su actividad. En el caso de polimorfismos genéticos, la administración de la dosis estándar de un medicamento, puede resultar en efectos clínicos distintos dependiendo la naturaleza del medicamento, pues si se requiere un metabolito activo para que se presente el efecto clínico, puede presentarse falla en la farmacoterapia de metabolizadores lentos; en cambio, si el fármaco es el responsable de la acción terapéutica, los metabolizadores lentos pueden experimentar reacciones adversas (Spriet *et al.*, 2009). Esto último se ejemplifica, en el caso particular de la isoforma CYP3A4 (isoforma del CYP de mayor abundancia en el hígado e intestino), donde se ha observado un metabolismo de fármacos reducido en los mexicanos, con respecto a los caucásicos, pero similar al de los orientales (Carrasco Portugal, 2008; Spriet *et al.*, 2009).

En el intestino delgado, la isoforma CYP3A4 forma una barrera contra la absorción de medicamentos junto con la gp-P, la cual es una proteína que funciona como una bomba de eflujo, modulando el acceso de fármacos administrados vía oral que son sustrato del CYP3A4 y previniendo la saturación enzimática. Como el medicamento es transportado al lumen intestinal repetidamente, y posteriormente reabsorbido de forma pasiva, esta exposición continua y repetida conlleva un metabolismo más eficiente que puede afectar la distribución pre sistémica del medicamento y resultar en una menor biodisponibilidad de los fármacos metabolizados por el CYP3A4.

Como resultado, las interacciones farmacocinéticas mediadas por el CYP3A4 es más probable que sean clínicamente relevantes después de la administración oral del fármaco sustrato que intravenosa. Esta isoforma puede ser inducida por agentes anticonvulsivantes, glucocorticoides y barbitúricos; mientras que los inhibidores potentes incluyen a los azoles (itraconazol, fluconazol, ketoconazol), calcio-

antagonistas (nifedipino, nicardipino) y antibióticos macrólidos como eritromicina y claritromicina (Spriet *et al.*, 2009).

Además, en la UCI, muchos pacientes experimentan periodos de infección, estrés, o son admitidos después de un trauma o una cirugía, condiciones en las que se liberan diferentes citocinas en grandes cantidades. Estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo mediado por el citocromo P450 es inhibido por las dos citocinas proinflamatorias más importantes, interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Situación que incrementa aún más el riesgo de presentar RAM por interacciones farmacológicas en este tipo de pacientes, requiriendo un monitoreo más cercano de las consecuencias de su farmacoterapia (Spriet *et al.*, 2009).

- Alteraciones en la excreción

Los medicamentos son eliminados del cuerpo sin cambios o previa conversión a sus respectivos metabolitos, mediante el proceso de excreción (principalmente por el riñón y la bilis). La excreción renal involucra tres procesos distintos: filtración glomerular, secreción tubular activa, y reabsorción tubular pasiva (Romac y Albertson, 1999).

Los medicamentos que disminuyen la tasa de filtración glomerular (TFG), como la furosemida, usualmente lo hacen disminuyendo la presión de filtración a menudo por reducción del volumen intravascular, reducción de la presión arterial, o por medio de la reducción del tono vascular de las arteriolas renales, llevando a la acumulación de medicamentos que se eliminan principalmente a través de filtración glomerular, como la digoxina; lo cual también puede ser causado por medicamentos nefrotóxicos como los aminoglucósidos, al afectar la función de las nefronas y disminuir la TFG. Este tipo de interacciones pueden ser evitadas por medio del ajuste cuidadoso de la dosis de los medicamentos implicados (Romac y Albertson, 1999).

Muchos ácidos y bases orgánicas solubles en el agua son secretadas de forma activa principalmente en la porción proximal del túbulo renal por dos sistemas independientes, los cuales pueden transportar las moléculas de fármaco contra un gradiente electroquímico y, por consiguiente, reducir la concentración plasmática

prácticamente a cero. Dado que al menos el 80% del fármaco que llega al riñón accede al sistema transportador, la secreción tubular es potencialmente el mecanismo más eficaz de eliminación renal de fármacos, aún cuando la mayor parte del fármaco este unido a proteínas plasmáticas. Los fármacos y sustancias endógenas (ej. ácido úrico) que compiten por el mismo sistema de transporte, pueden dar lugar a interacciones clínicamente significativas. Un ejemplo de dicha interacción, es la que ocurre entre quinidina y digoxina, cuya competición por el mismo sistema de secreción disminuirá la eliminación de digoxina, incrementando sus niveles, además del cambio en su volumen de distribución que ocurre por alteraciones en la unión de digoxina a músculos y tejidos. Así mismo, se ha utilizado este tipo de interacciones con fines terapéuticos, como en el caso del probenecid, que prolonga la acción de la penicilina al retrasar su secreción tubular.

Transportadores como la gp-P y la proteína asociada a la resistencia a multifármacos tipo 2 (MRP2), son responsables de la secreción de aniones anfipáticos y metabolitos conjugados respectivamente. La acción de bombeo de la gp-P en las células tubulares renales parece ser inhibida por fármacos como ciclosporina, amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol y claritromicina, de modo que disminuye la cantidad de medicamento sustrato excretado a la orina (ej. digoxina), lo que eleva sus concentraciones plasmáticas (Brewer y Williams, 2012; Rang *et al.*, 2008; Romac y Albertson, 1999; Stockley, 2004).

La reabsorción de compuestos secretados y filtrados puede ocurrir a partir del túbulo distal o el conducto colector de la nefrona. La cantidad de fármaco reabsorbido está en función de su concentración, tasa de flujo urinario, y del pH de la orina. El grado de ionización de muchos fármacos, que son ácidos o bases débiles, varía con el pH. El efecto de atrapamiento iónico implica que un fármaco alcalino se excreta con más rapidez en la orina ácida, ya que el pH tubular reducido favorece la ionización y, por consiguiente inhibe la reabsorción; mientras que los fármacos ácidos se excretan más rápido si la orina es alcalina. Un ejemplo importante y clínicamente útil de este tipo de interacción, es el uso de bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina, lo que permite acelerar la excreción de ácido acetilsalicílico en el tratamiento de algunos casos de sobredosis (Rang *et al.*, 2008; Romac y Albertson, 1999).El significado

clínico de este mecanismo de interacción es escaso, pues aunque un gran número de fármacos son ácidos o bases débiles, casi todos son metabolizados en gran parte en el hígado para producir compuestos inactivos, y pocos se excretan inalterados por el riñón (Stockley, 2004).

2.a.3 Interacciones farmacéuticas

Se refiere a incompatibilidades fisicoquímicas cuando se asocian dos fármacos para su administración causando la formación de precipitados insolubles o degradación de los principios activos con consecuente pérdida de su actividad, antes de que incluso se alcance el sitio de acción, como cuando se asocian para su administración en las mezclas intravenosas. Un ejemplo bien conocido es la formación de precipitados calcio-fosfato, que es dependiente de un fenómeno de solubilidad y concentración; la mezcla de heparina, ácido ascórbico y diferentes penicilinas reaccionan con sustancias básicas como aminoglucósidos, fenotiacinas y bases xánticas, lo que también resulta en la formación de precipitados, así como la dopamina con anfotericina. Muchos antibióticos y otros medicamentos intravenosos pueden inactivarse y/o degradarse en presencia de aquellos que causan alteraciones en el pH de la solución u otros cambios químicos, como es el caso de la penicilina G, que es estable en solución acuosa a pH comprendido entre 5 y 8, pero por debajo de estos valores es rápidamente inactivada; o los complejos vitamínicos del grupo B, que favorecen la oxidación e inactivación de las tetraciclinas (Herrera, 2003; Romac y Albertson, 1999) (Tabla 5).

Tabla 5. Ejemplos de interacciones farmacéuticas por incompatibilidades fisicoquímicas (Borges *et al.*, 2002)

Fármaco	Incompatible
Aminofilina	Clindamicina, eritromicina, morfina, vancomicina, vitaminas del complejo B y vitamina C
Amfotericina B	Ampicilina, atropina, gluconato de calcio, tetraciclina, verapamilo
Atropina	Ampicilina, diazepam, heparina sódica, bicarbonato de sodio
Gluconato de calcio	Amfotericina B, ampicilina, clindamicina, bicarbonato de sodio, tetraciclina
Clindamicina	Aminofilina, ampicilina, gluconato de calcio
Diazepam	Atropina, furosemida, heparina, vitaminas del complejo B y vitamina C
Dopamina	Gentamicina, ampicilina
Morfina	Heparina, pentobarbital, tiopental
Heparina	Clorpromacina, meperidina, morfina
Cimetidina	Amfotericina B, cefazolina
Difenhidramina	Pentobarbital, tiopental
Hidrocortisona	Ampicilina, heparina, tetraciclina
Vancomicina	Aminofilina, heparina, pentobarbital, bicarbonato de sodio
Cloruro de potasio	Amfotericina B, diazepam
Bicarbonato de sodio	Atropina, gluconato de calcio, diazepam, morfina, vitaminas del complejo B y vitamina C

2.b Relevancia clínica

Las interacciones farmacológicas pueden producir variables consecuencias en el organismo, desde letales a minúsculas y por tanto la relevancia clínica es el factor que sitúa determinadas interacciones en esenciales para la práctica clínica. Además, estas consecuencias clínicas pueden ser evitables si son previamente reconocidas, de ahí su gran importancia (Galindo, 2010).

En interacciones 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 (Galindo, 2010).

La relevancia clínica de una interacción farmacológica se establece a partir de la probabilidad (predisposición) y evidencia, el perfil de los medicamentos involucrados, así como del efecto clínico generado en el paciente, entendido como la gravedad (Juárez, 2010; Moreira y De Bortoli, 2011). 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 adverso, ya sea la aparición de reacciones adversas graves (convulsiones, hemorragia, 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 ser tratadas mediante la retirada de uno de los fármacos implicados. Estas interacciones tienen mayor probabilidad de influir en la prescripción médica (Galindo, 2010).

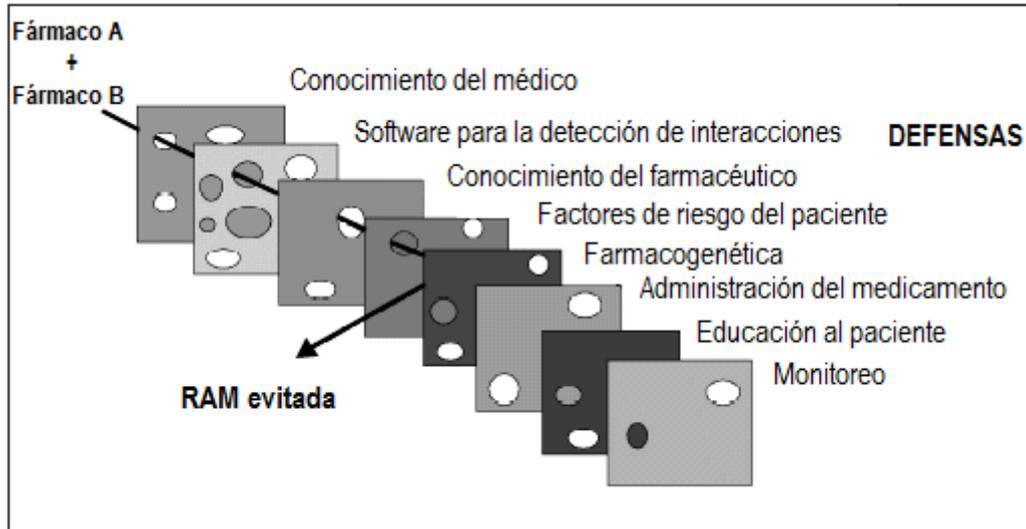
Los fármacos con mayor riesgo de producir efectos indeseados graves son los que presentan un margen terapéutico estrecho, que son capaces de inducir toxicidad grave cuando lo superan, por tanto son parte de los medicamentos de mayor interés clínico en cuanto a interacciones farmacológicas. Además, la relevancia clínica de las interacciones también depende de la edad del paciente en que se presenta, pues en ancianos, antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) incrementan el riesgo de caídas, lo cual es relevante no sólo por su frecuencia, sino por su morbi-mortalidad al suponer un aumento del riesgo de fractura de cadera que presenta mortalidad significativa, siendo la disminución del riesgo de caídas una de las metas internacionales para garantizar la seguridad del paciente (Galindo, 2010).

Otros fármacos que son importantes desde el punto de vista clínico por su uso extendido, aunque intrínsecamente no sean capaces de inducir toxicidad grave, son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los cuales no sólo actúan en la bomba de protones del estómago, sino también en las bombas de protones de las vacuolas de los osteoclastos, pudiendo inhibir su efecto de reabsorción ósea incrementando el riesgo de osteoporosis en los tratamientos prolongados. Así mismo, el omeprazol, pantoprazol y lansoprazol, al ser sustratos de la gp-P, se ha encontrado que inhiben el eflujo de digoxina por dicho sistema transportador, lo cual indica que hay cierto potencial para la presencia de interacciones medicamentosas entre los IBP y compuestos que actúan como sustratos, inhibidores e inductores de la gp-P (Blume *et al.*, 2006; Galindo, 2010).

2.c Manejo de interacciones medicamentosas potenciales

La identificación de que un paciente está en riesgo y el adecuado manejo de su terapia farmacológica son retos importantes para el profesional de la salud para evitar consecuencias clínicas serias causadas por RAM. Este proceso de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos de la farmacoterapia de los pacientes es complejo y hay muchas etapas donde los errores pueden ocurrir. La misión del profesional farmacéutico es proveer de atención farmacéutica sistemática para reducir la morbi-mortalidad asociada al uso de los medicamentos. El 'modelo del queso suizo' adaptado para las interacciones farmacológicas, ilustra sistemáticamente la prevención/ ocurrencia de una RAM causada por una interacción farmacológica, las cuales pueden ser prevenibles, por lo que es importante identificar los pasos en los cuales se puede actuar. El peligro en este caso, es una interacción medicamentosa, que debe atravesar las capas de defensa para que una RAM ocurra. Como se ilustra en la Figura 1, en este ejemplo particular la farmacogenética del paciente lo protege contra la aparición del evento adverso. La Figura 2 muestra un algoritmo para diferenciar entre combinaciones de medicamentos que requieren manejo específico y aquellas que deberían ser evitadas por todos los medios (Lorenz, 2006).

Figura 1. Modelo del queso suizo adaptado para interacciones medicamentosas. Los agujeros en el queso representan deficiencias en las defensas. (Lorenz, 2006).

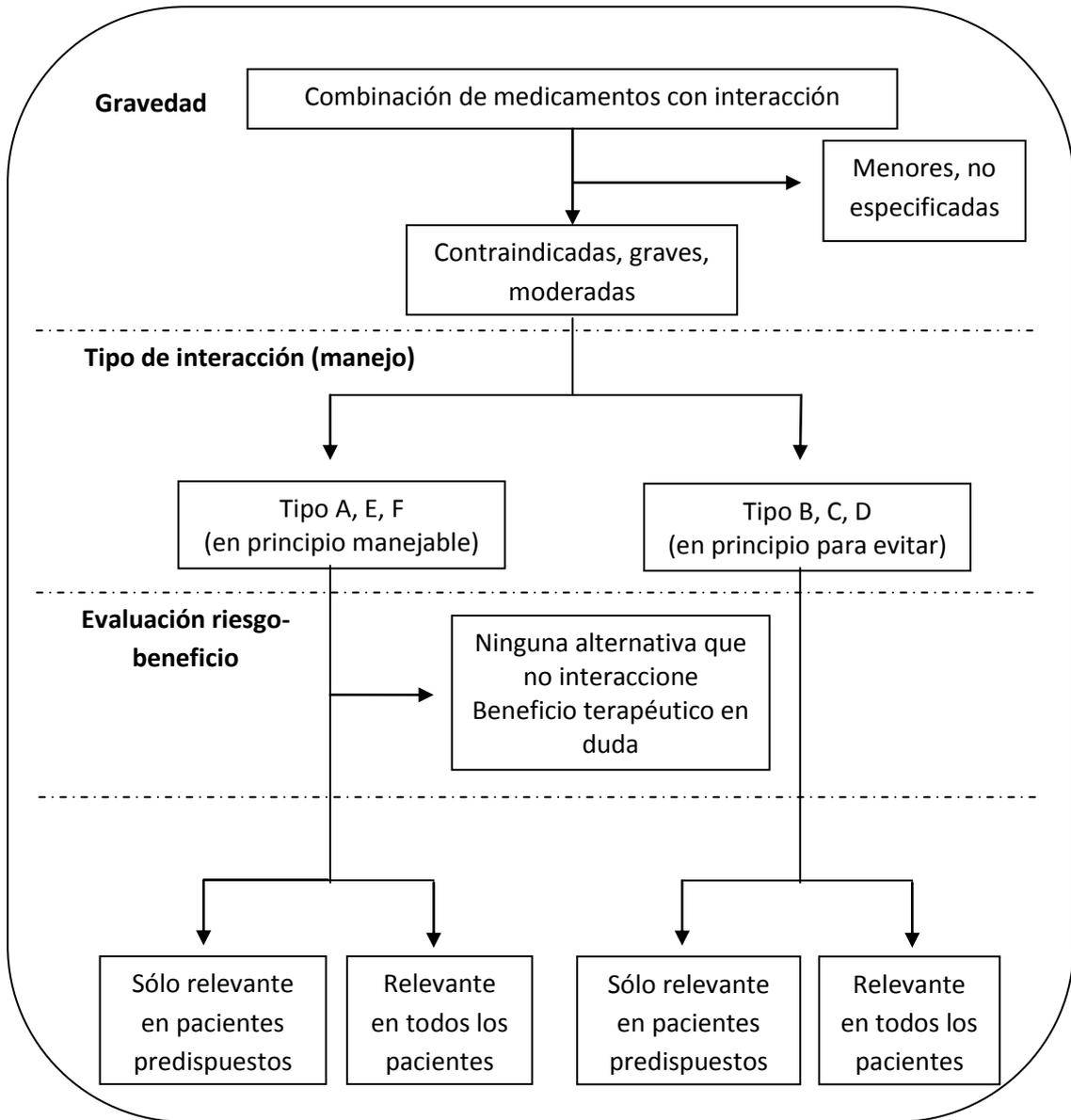


Si se manejan de forma adecuada, muchas interacciones medicamentosas no resultan en manifestaciones clínicas. El manejo de algunas interacciones incluye:

- ✓ Monitoreo cercano del paciente.
- ✓ Ajuste de dosis y/o frecuencia de administración.
- ✓ Coordinación en los tiempos de administración de medicamentos.
- ✓ Indicación de la mínima dosis efectiva.
- ✓ Consideración de alternativas terapéuticas de similar eficacia pero menor potencial de interacciones farmacológicas.
- ✓ Monitoreo de las concentraciones plasmáticas de fármacos.

Si se trata de interacciones graves, y el beneficio a obtener no supera el riesgo potencial, debe evitarse dicha combinación (Lorenz, 2006; Mallet *et al.*, 2007).

Figura 2. Algoritmo orientador para el manejo de interacciones medicamentosas. El tipo de interacción es clasificada por Rawlins y Thompson (Lorenz, 2006)



2.d Uso de programas para la búsqueda de interacciones farmacológicas

Una de las responsabilidades del farmacéutico es prevenir a los pacientes de prescripciones inseguras y/o no efectivas. En particular, se debe evitar la

dispensación de combinaciones de medicamentos que interactúen y puedan causar efectos adversos peligrosos, lo cual puede determinarse durante la validación de la prescripción médica por medio de sistemas informáticos de búsqueda, como son los software para la detección de interacciones medicamentosas. Hay buena evidencia de que el apoyo en la toma de decisiones mediante software para la vigilancia de interacciones medicamentosas puede reducir el número de interacciones potencialmente peligrosas (Lorenz, 2006).

Los factores propuestos para evaluar el desempeño de programas de búsqueda de interacciones farmacológicas son (Lorenz, 2006):

- Sensibilidad: habilidad del 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 una 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. Unidad de Cuidados Intensivos

La Medicina Intensiva es una especialidad que aplica los conocimientos médicos a la asistencia de pacientes en situación crítica o potencialmente crítica, constituyendo el escalón más avanzado de un esquema gradual de atención al paciente. Son ámbitos de actuación de la Medicina Intensiva, las UCI especializadas y polivalentes, médicas y quirúrgicas, y otras áreas donde existan pacientes críticos que requieran una actuación integral. Las UCI, se caracterizan por la concentración de equipo, espacio y personal, capaces de atender con presencia médica física durante 24 horas al día cualquier situación que se presente. Desde el punto de vista de los pacientes atendidos, se consideran pacientes en situación crítica, aquellos que se encuentran en riesgo vital inmediato o posible, cuya situación clínica sea

reversible. Los pacientes de la UCI, tienen especial riesgo para sufrir errores en la administración de medicamentos, principalmente por tres razones: el elevado número de fármacos que reciben, la utilización mayoritaria de la vía de administración parenteral y que su situación clínica, sedación durante parte de su estancia en la UCI, hace más difícil detectar y corregir posibles errores (Jiménez Torres, 2006).

Los pacientes de la UCI están particularmente predispuestos al desarrollo de complicaciones debido a su múltiple farmacoterapia, la edad, gravedad de la enfermedad, alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia, factores genéticos, entre otros, por tanto el potencial para la aparición de interacciones medicamentosas es mayor (Romac y Albertson, 1999).

En reportes que describen la frecuencia y gravedad de RAM que conllevan a la admisión de pacientes a la UCI, se reveló que las interacciones medicamentosas fueron causa del 4% de las admisiones (Spriet *et al.*, 2009).

También se ha descrito, que del 2 al 3% de los pacientes hospitalizados experimentan reacciones específicamente causadas por interacciones farmacológicas. Y estudios llevados a cabo en UCI, han revelado que las interacciones medicamentosas potenciales pueden ocurrir entre el 44.3 y 95% de los pacientes (Hammes *et al.*, 2008).

Es importante que exista una vigilancia sobre las interacciones medicamentosas que pudieran desarrollar eventos adversos potencialmente peligrosos, lo que permitirá adoptar medidas que disminuyan la mortalidad y morbilidad asociadas al uso de medicamentos, así como disminución de los costos asociados a la atención médica (Plaza *et al.*, 2010).

Capítulo 2. Diseño metodológico

- Diseño del estudio, pacientes y colección de datos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo descriptivo, en el cuál se dio seguimiento a la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) a partir del 01 de enero y hasta el 30 de abril de 2013, evaluando las interacciones farmacológicas potenciales.

Todos los pacientes admitidos en la UCI fueron identificados por medio de las indicaciones médicas que a diario se enviaban vía electrónica al servicio de Farmacia Hospitalaria y por la participación en el pase de visita del turno matutino, por medio de ambos se obtuvo la terapia farmacológica diaria, con la cual se crearon los perfiles farmacoterapéuticos de cada paciente a su ingreso, y se les dió seguimiento durante su estancia en la UCI. Con dichos perfiles, se llevó a cabo la búsqueda diaria de nuevas interacciones de acuerdo a los cambios en la farmacoterapia de cada paciente para no repetir interacciones ya incluidas en la base de datos, también nos permitió conocer el número máximo de medicamentos indicados de forma concomitante para cada paciente.

La fecha de nacimiento, número de expediente, datos antropométricos, diagnóstico principal y comorbilidades, fueron extraídos a partir de los expedientes clínicos de cada paciente. Los días de estadía en el servicio de UCI fueron monitoreados en base a las indicaciones médicas y a visitas al servicio. Los resultados de pruebas de laboratorio fueron consultados a diario por medio del software utilizado en el hospital, para dar seguimiento a los pacientes con interacciones farmacológicas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad.

- Identificación y clasificación de las interacciones farmacológicas potenciales

Dos programas para la detección de interacciones farmacológicas fueron utilizados para enriquecer la investigación, cada combinación de los medicamentos prescritos fue analizado en ambos programas, no se consideraron los medicamentos que no estaban disponible en ninguna de las dos bases de datos, ni se verificó por su clase

farmacológica puesto que no todos los medicamentos pertenecientes a una misma clase son igualmente susceptibles a interacciones medicamentosas.

Uno de ellos, *Epocrates Online Free*®, es un software de libre acceso con especificidad y sensibilidad adecuados para detectar interacciones farmacológicas clínicamente significativas, que provee información actual y clínicamente relevante acerca de interacciones farmacológicas, las cuales clasifica de acuerdo a la estrategia de manejo como contraindicadas, evitar combinación/uso alternativo (graves), modificar tratamiento/monitorear (moderadas), y precaución (menores); además, proporciona el probable mecanismo de la interacción (Lubinga y Uwiduhaye, 2011).

También se utilizó el programa *Drug-Reax System* de la base de datos *Micromedex*®, a la cual se tuvo acceso por medio de la Biblioteca Digital UNAM (BiDi UNAM). Este software tiene la apropiada sensibilidad y especificidad para detectar interacciones farmacológicas potenciales y clínicamente relevantes, la información proporcionada se actualiza constantemente, da a conocer las referencias en que se sustenta dicha información y es citada en diferentes publicaciones internacionales (Reis y Cassiani, 2011). El software identifica la interacción, provee información acerca de las consecuencias clínicas asociadas o Reacciones Adversas a los Medicamentos, caracteriza el mecanismo de la interacción, y brinda recomendaciones para su manejo clínico. Además, proporciona el tiempo de aparición de la interacción potencial, su gravedad, documentación, y referencias para consultar.

Las interacciones farmacológicas potenciales fueron clasificadas en base a diferentes parámetros, de acuerdo al software que detectaba la interacción, como: estrategia de manejo (gravedad) y mecanismo de la interacción por *Epocrates Online Free*®; gravedad, tiempo de aparición, documentación y mecanismo participación en el pase de visita del turno matutino por *Micromedex*®.

Toda la información obtenida fue descargada en una base de datos creada para dicho fin, además, se reportaron diariamente las interacciones medicamentosas graves a los médicos a cargo de los pacientes de la UCI.

- Criterios para la estrategia de manejo

Cada interacción farmacológica potencial identificada por *Epocrates Online Free*® fue clasificada de acuerdo a la estrategia de manejo mencionada (gravedad), como contraindicada (interacción que amenaza la vida y puede producir daño permanente, no deben ser coadministrados dichos medicamentos); evitar combinación/uso alternativo (la interacción es grave y puede causar problemas o dificultades terapéuticas, pero pueden ser administrados ambos medicamentos de forma concomitante si el paciente es monitoreado cuidadosamente); monitorear/modificar tratamiento (la interacción es moderada, causa efectos incrementados o reducidos en menor grado y afectan principalmente a pacientes con enfermedades crónicas) y precaución (la interacción es menor al causar efectos clínicamente no relevantes, sin embargo debe tenerse precaución) (Lubinga y Uwiduhaye, 2011).

- Criterios para la gravedad

Cinco grados de gravedad son establecidos por *Micromedex*® (contraindicada, grave, moderada, menor y desconocida), de los cuales, sólo cuatro aplicaron a los resultados obtenidos. Y son definidos como: Contraindicada, los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo; Grave, la interacción puede causar la muerte u otro daño permanente en el paciente y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves; Moderada, la interacción puede agravar el estado clínico del paciente y/o requerir terapia adicional, hospitalización o prolongación de los días de hospitalización; Menor, los efectos clínicos son usualmente leves, las consecuencias pueden ser molestas o incluso imperceptibles, pero en general, no requerirán una alteración importante de la terapia (Rama *et al.*, 2012).

- Criterios para el tiempo de aparición

La rapidez con la que el efecto clínico de una interacción potencial pueda aparecer, determina la urgencia con la cual es necesario iniciar medidas preventivas para evitar las posibles consecuencias de dicha interacción. *Micromedex*® las clasifica como: Rápida, el efecto puede ser evidente dentro de las 24 hrs de administración de los medicamentos con interacción; Tardía, el efecto puede tomar días o semanas

en aparecer luego de la administración de los medicamentos; y No especificada, no se ha establecido la rapidez con la que puede aparecer el efecto clínico de la interacción (Rama *et al.*, 2012).

- Criterios para la documentación

La documentación determina el grado de confianza de que una interacción pueda causar alteración en la respuesta clínica del paciente, no establece ni la incidencia ni la frecuencia de la interacción, y tampoco la gravedad potencial del efecto de la interacción. Múltiples factores pueden influir en la presentación de una interacción en un paciente dado, incluso aunque esté bien documentada. *Micromedex*® establece la siguiente clasificación: Excelente, los estudios controlados han establecido claramente la existencia de interacción; Buena, la documentación sugiere plenamente que existe interacción, pero faltan estudios bien controlados; Regular, la documentación disponible es escasa pero las consideraciones farmacológicas han llevado a sospechar de la existencia de interacción, o la documentación es buena para un principio activo farmacológicamente similar; y Desconocida, no se tiene información con respecto a dicha interacción.

- Criterios para el mecanismo de la interacción

Ambos software clasifican a las interacciones por su mecanismo como farmacocinéticas, farmacodinámicas, interacciones farmacéuticas y de mecanismo desconocido. Para las interacciones farmacocinéticas, además se identificó el proceso involucrado (absorción, distribución, metabolismo o eliminación) usando la información que arroja la propia interacción en el caso de *Epocrates Online Free*®, y la monografía de la interacción disponible en *Micromedex*®.

- Codificación de los medicamentos para el análisis por subgrupos terapéuticos y grupos químicos

Cada especialidad farmacéutica involucrada en las interacciones medicamentosas potenciales fue clasificada en subgrupos terapéuticos (segundo nivel) según la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), recomendada por la Organización Mundial de la Salud; y algunos subgrupos terapéuticos involucrados

con mayor frecuencia en las interacciones medicamentosas, se subdividieron de acuerdo a los grupos químicos correspondientes (cuarto nivel).

- Consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales

De acuerdo a la información proporcionada por cada base de datos, se llevó a cabo el registro de las consecuencias clínicas implicadas en cada interacción potencial detectada. En caso de que la consecuencia fuera incremento en los niveles de algún fármaco con riesgo de toxicidad, se consideraron como consecuencias clínicas las tres reacciones tóxicas más frecuentes para dicho fármaco, información consultada por medio de la ficha de toxicidad proporcionada por *Micromedex*®. Se consideró falla terapéutica como consecuencia en aquellas interacciones potenciales que causaban disminución de los niveles de uno o ambos fármacos involucrados por inducción de su metabolismo; en el caso de profármacos si su metabolismo era inhibido; si el mecanismo de la interacción era debido a antagonismo farmacológico; y si alguno de los medicamentos involucrados en la interacción causaba hiperglucemia y se estaba administrando insulina.

- Seguimiento de pacientes con riesgo de nefrotoxicidad por interacciones medicamentosas

A los pacientes con una o más interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad, detectada por cualquiera de los dos software empleados, de cualquier grado de gravedad, se les dio seguimiento por medio de sus valores de creatinina sérica, los cuales se obtuvieron a partir del software empleado en el hospital para la consulta de los mismos o mediante visitas al servicio al revisar los reportes físicos de los resultados de laboratorio.

Los valores de creatinina sérica se fueron registrando en una base de datos creada para dicho fin, que incluía además de datos de identificación del paciente como sus iniciales y edad, datos antropométricos como su peso, lo cual nos permitió calcular la depuración de creatinina en base a la fórmula de Cockcroft-Gault (Figura 3).

Figura 3. Fórmulas para el cálculo de la depuración de creatinina por Cockcroft-Gault

$$\text{Depuración de creatinina}_{\text{Mujeres}}[\text{mL/min}] = \frac{(140 - \text{edad}[\text{a os}])(\text{peso}[\text{kg}])}{(72 * \text{creatinina s rica}[\text{mg/dL}])} * (0.85)$$

$$\text{Depuración de creatinina}_{\text{Hombres}}[\text{mL/min}] = \frac{(140 - \text{edad}[\text{a os}])(\text{peso}[\text{kg}])}{(72 * \text{creatinina s rica}[\text{mg/dL}])}$$

En la base de datos para el seguimiento de los valores de creatinina sérica, se registraron los resultados a partir del día de ingreso del paciente al servicio de UCI o el primer resultado disponible, y hasta algunos días después de su egreso dependiendo de las fechas en que se haya solicitado dicho estudio ya estando el paciente en algún otro servicio, o en caso de defunción, hasta el último resultado de laboratorio disponible.

Se consideró falla renal al incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL o un incremento de $\geq 150\%$ - 200% del basal, siguiendo los criterios diagnósticos y de clasificación para la insuficiencia renal aguda establecidos por *Acute Kidney Injury Network*, en este caso para el estadio AKI I, y se relacionó dicho incremento con la presencia de interacciones con riesgo de nefrotoxicidad, si en base a las fechas de indicación de los medicamentos involucrados, la duración del tratamiento, la dosis, y la fechas en que se obtuvieron valores incrementados de creatinina sérica, se podía establecer una posible relación causal, no determinada mediante otros criterios que influyen en la completa valoración de causalidad. Cabe mencionar que se tuvo el conocimiento completo de la farmacoterapia de los pacientes únicamente durante su estancia en la UCI, no previo a su ingreso ni posterior a su egreso, por lo que respecto a la duración del tratamiento, muchas de las fechas que se presentarán corresponderán con el día de alta del servicio ya sea por mejoría o por defunción, lo cual no excluye la posibilidad de que los tratamientos continuaran en caso de alta por mejoría.

Capítulo 3. Resultados

- Estatus demográfico y características clínicas de la población estudiada

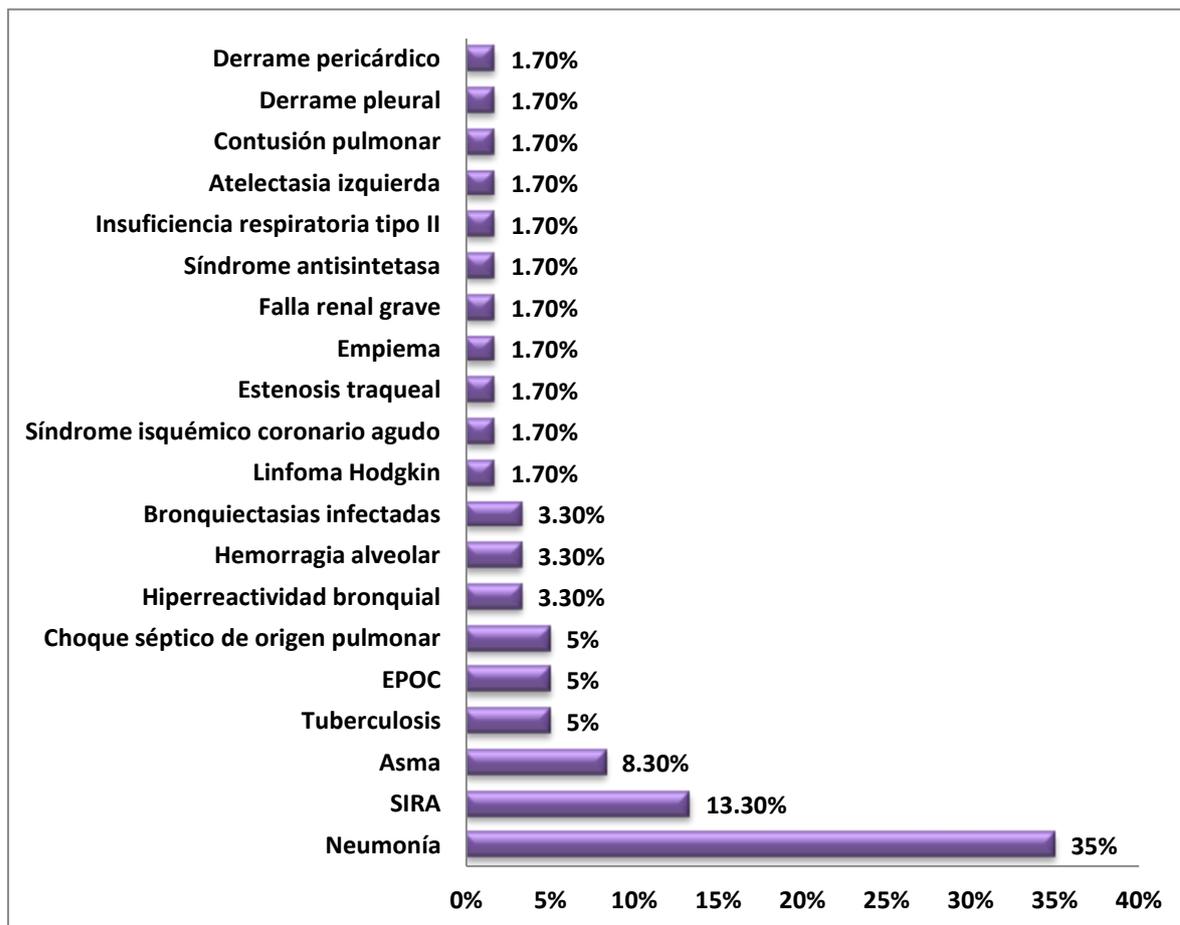
Un total de 60 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 28 fueron mujeres (46.67%) y 32 hombres (53.33%). Todos ellos tuvieron interacciones medicamentosas potenciales, resultando una prevalencia del 100%. La media de la edad de la población estudiada fue de 46.67 ± 17.43 años, con un rango de 17 a 92 años. La edad de la mayoría de los pacientes fue menor a 65 años (86.67%), los cuales presentaron una media de 34.17 ± 26.02 interacciones potenciales con rango de 1 a 144 interacciones. El peso promedio fue de 72.69 ± 20.22 kg con un mínimo de 38 kg y un máximo de 134 kg. La duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) osciló entre 2 y 98 días, con una media de 18 días. La media del número máximo de medicamentos indicados de forma concomitante fue de 16.68 ± 5.18 con un rango de 4 a 32 medicamentos. La mortalidad promedio obtenida fue de 25.0% (15 casos) (Tabla 6).

Tabla 6. Características clínicas y demográficas de la población estudiada

Variable	n	%
Pacientes	60	100
Femenino	28	46.7
Masculino	32	53.3
< 65 años	52	86.7
≥ 65 años	8	13.3
Mortalidad	15	25.0
	Promedio ± DE	Rango
Edad (años)	46.67 ± 17.43	17-92
Peso (kg)	72.48 ± 20.11	38-134
Días de hospitalización	18.12 ± 18.42	2-98
No. Máx. de medicamentos indicados de forma concomitante	16.68 ± 5.18	4-32
No. De Interacciones en < 65 años	34.17 ± 26.02	1-144
No. De Interacciones en ≥ 65 años	20.87 ± 12.46	7-36

La distribución del grupo de pacientes estudiados de acuerdo al diagnóstico de ingreso a la UCI se muestra en la Figura 4. Los principales diagnósticos de ingreso al servicio fueron neumonía (35%), seguido de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA, 13.3%) y asma (8.3%).

Figura 4. Diagnósticos de ingreso a la UCI del grupo de pacientes estudiados



○ Interacciones medicamentosas potenciales

Se registraron un total de 1947 interacciones medicamentosas potenciales con ambas bases de datos (*Epocrates Online Free*® y *Micromedex*®) durante el periodo de investigación (01 de enero al 30 de abril de 2013) en los 60 pacientes que ingresaron a la UCI, con una media de 31.9 ± 25.2 interacciones por paciente con un mínimo de 1 y un máximo de 144 interacciones potenciales, correspondientes a 549 tipos de interacciones medicamentosas (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas

Número de pacientes con interacciones medicamentosas potenciales	60 (100%)
Número total de interacciones medicamentosas potenciales detectadas	1947
Tipos de interacciones medicamentosas potenciales detectadas	549
Promedio de interacciones medicamentosas potenciales por paciente	31.9 ± 25.2
Rango de interacciones medicamentosas potenciales por paciente	1 - 144

- Características de las interacciones medicamentosas

De las 1947 interacciones medicamentosas potenciales detectadas, *Epocrates Online Free*® detectó 1721 interacciones correspondientes al 88.4%, de las cuales, de acuerdo a la estrategia de manejo (gravedad), 31 resultaron contraindicadas, 178 en las que recomendaban evitar combinación-uso alternativo, 826 monitorear-modificar tratamiento, y 686 en las que se recomendaba precaución (Figura 5). En cuanto al mecanismo, 1296 interacciones fueron de carácter farmacodinámico, 485 de carácter farmacocinético, 103 de mecanismo desconocido, y una interacción por incompatibilidad farmacéutica (Figura 6). De las interacciones de mecanismo farmacocinético, 414 estuvieron involucradas en el proceso de metabolismo, 50 en la excreción, y 34 en la absorción (Tabla 8). La interacción contraindicada más frecuente detectada por esta base de datos fue Claritromicina-Midazolam (51.6%), mientras que la interacción en la que recomendaban evitar combinación/ uso alternativo más frecuente fue Amikacina-Furosemida (8.4%) (Tabla 9).

Tabla 8. Características de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas por *Epocrates Online Free*®

Interacciones identificadas	n (%)
	1721 (88.4%)
Característica de la interacción	n (%)
Estrategia de manejo	
Contraindicada	31 (1.8%)
Evitar combinación-uso alternativo / Grave	178 (10.3%)
Monitorear-Modificar tratamiento / Moderada	826 (48.0%)
Precaución / Menor	686 (39.9%)
Mecanismo	n (%)
Farmacocinética	485 (28.2%)
• Absorción	34 (7.0%)
• Distribución	0
• Metabolismo	414 (85.4%)
• Excreción	50 (10.3%)
Farmacodinámica	1296 (75.3%)
Farmacéutica	1 (<0.1%)
Mecanismo desconocido	103 (6.0%)

Figura 5. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por estrategia de manejo según *Epocrates Online Free*®

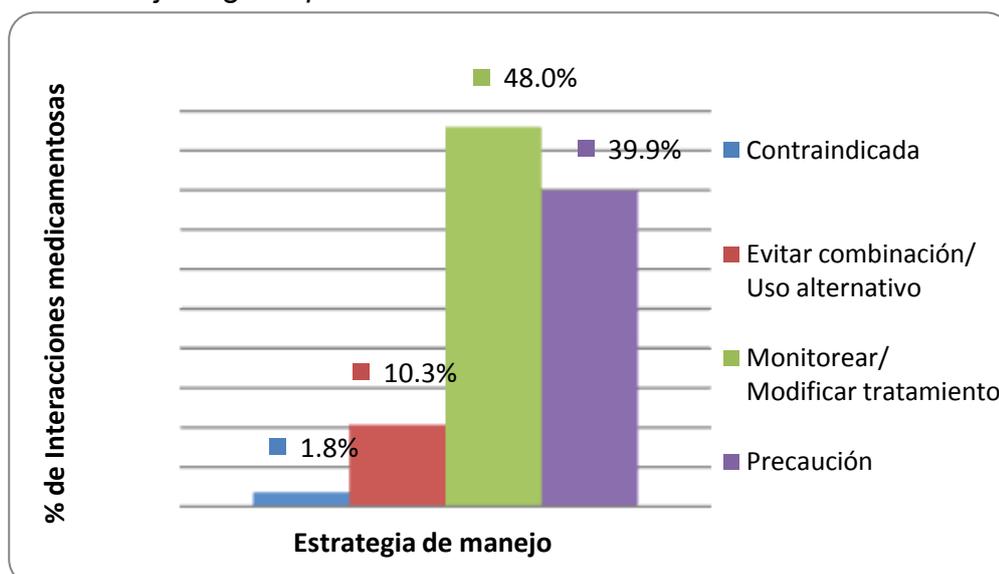


Figura 6. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por mecanismo según *Epocrates Online Free*®

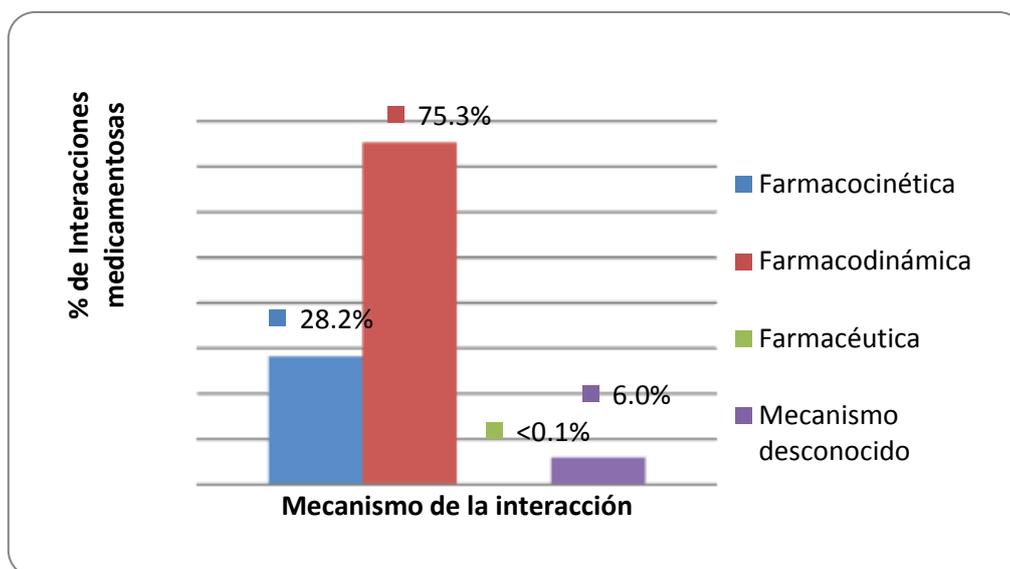


Tabla 9. Interacciones contraindicadas y donde recomiendan evitar combinación/ uso alternativo detectadas por *Epocrates Online Free*® (Parte 1)

MEDICAMENTOS CON INTERACCIÓN		Frecuencia		Consecuencia potencial de la interacción
Medicamento A	Medicamento B	n	%	
a) Contraindicadas (N= 31)				
Claritromicina	Midazolam	16	51.6	Sedación profunda; Depresión respiratoria y del SNC; Daño psicomotor
Fluconazol	Rifampicina	5	16.1	Ineficacia del fluconazol
Amiodarona	Moxifloxacino	2	6.5	Cardiotoxicidad
Atorvastatina	Fluconazol	2	6.5	Diarrea; Náusea; Miopatía y rabdomiólisis
Itraconazol	Rifampicina	2	6.5	Ineficacia del itraconazol
Atorvastatina	Itraconazol	1	3.2	Diarrea; Náusea; Miopatía y rabdomiólisis
Efavirenz	Midazolam	1	3.2	Sedación profunda; Depresión respiratoria y del SNC; Daño psicomotor
Isoniacida	Midazolam	1	3.2	
Midazolam	Isoniacida	1	3.2	

Tabla 9. Interacciones contraindicadas y donde recomiendan evitar combinación/ uso alternativo detectadas por *Epocrates Online Free*® (Parte 2)

MEDICAMENTOS CON INTERACCIÓN		Frecuencia		Consecuencia potencial de la interacción
Medicamento A	Medicamento B	n	%	
b) Evitar combinación/uso alternativo (N= 178) (Se definen las primeras diez)				
Amikacina	Furosemida	15	8.4	Nefrotoxicidad; Ototoxicidad
Amikacina	Vancomicina	13	7.3	
Amiodarona	Midazolam	8	4.5	Daño psicomotor; Depresión respiratoria; Depresión del SNC
Itraconazol	Omeprazol	7	3.9	Ineficacia del itraconazol
Omeprazol	Rifampicina	7	3.9	Ineficacia del omeprazol
Amiodarona	Fluconazol	6	3.3	Cardiotoxicidad; Náusea; Vómito; Bradicardia
Carvedilol	Insulina	6	3.3	Hipoglucemia; Hipertensión; Ineficacia de la insulina
Ciprofloxacino	Midazolam	6	3.3	Sedación profunda; Depresión respiratoria; Depresión del SNC
Claritromicina	Fluconazol	6	3.3	Náusea; Vómito; Dolor abdominal; Cardiotoxicidad
Paracetamol	Rifampicina	6	3.3	Hepatotoxicidad; Náusea: Vómito; Dolor abdominal; Ineficacia del paracetamol

Por otro lado, *Micromedex*® detectó 879 interacciones correspondientes al 45.1%, de las cuales, de acuerdo a la gravedad (Figura 7), 8 fueron clasificadas como contraindicadas, 339 como graves, 491 resultaron moderadas, y 41 interacciones fueron catalogadas como menores; en cuanto al mecanismo (Figura 8), 466 interacciones fueron de carácter farmacodinámico, 401 de carácter farmacocinético, 119 de mecanismo desconocido, y 4 interacciones por incompatibilidad farmacéutica. De las interacciones de mecanismo farmacocinético, 359 estuvieron involucradas en el proceso de metabolismo, 68 en el proceso de excreción, y 33 en el proceso de absorción. En cuanto al tiempo de aparición (Figura 9), 165 fueron de aparición rápida, 376 de aparición tardía, y para 338 interacciones no se especificó el tiempo de aparición. Finalmente, en cuanto a la documentación (Figura 10), 148 interacciones contaban con excelente documentación, 359 con buena documentación, y 372 con documentación regular (Tabla 10).

La interacción contraindicada más frecuente detectada por esta base de datos fue Haloperidol-Metoclopramida (62.5%), mientras que la interacción grave más frecuente fue Midazolam-Morfina (11.8%) (Tabla 11).

Tabla 10. Características de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas por *Micromedex*®

Interacciones identificadas				n (%)		
				879 (45.2%)		
Característica de la Interacción						
				Tiempo de aparición		
Gravedad	n (%)	Documentación	n	Rápida	Tardía	No especificado
Contraindicada	8 (0.9%)	Excelente	-	-	-	-
		Buena	-	-	-	-
		Regular	8	-	-	8
Grave	339 (38.5%)	Excelente	37	28	7	2
		Buena	126	8	31	87
		Regular	176	6	11	159
Moderada	491 (55.9%)	Excelente	111	61	44	6
		Buena	202	44	134	24
		Regular	178	7	129	42
Menor	41 (4.7%)	Excelente	-	-	-	-
		Buena	31	4	18	9
		Regular	10	7	2	1
Mecanismo				n (%)		
Farmacocinética				401 (45.6%)		
• Absorción				33 (8.2%)		
• Distribución				0		
• Metabolismo				359 (89.5%)		
• Eliminación				68 (17.0%)		
Farmacodinámica				466 (53.0%)		
Farmacéutica				4 (0.5%)		
Mecanismo desconocido				119 (13.5%)		

Figura 7. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por gravedad según *Micromedex*®

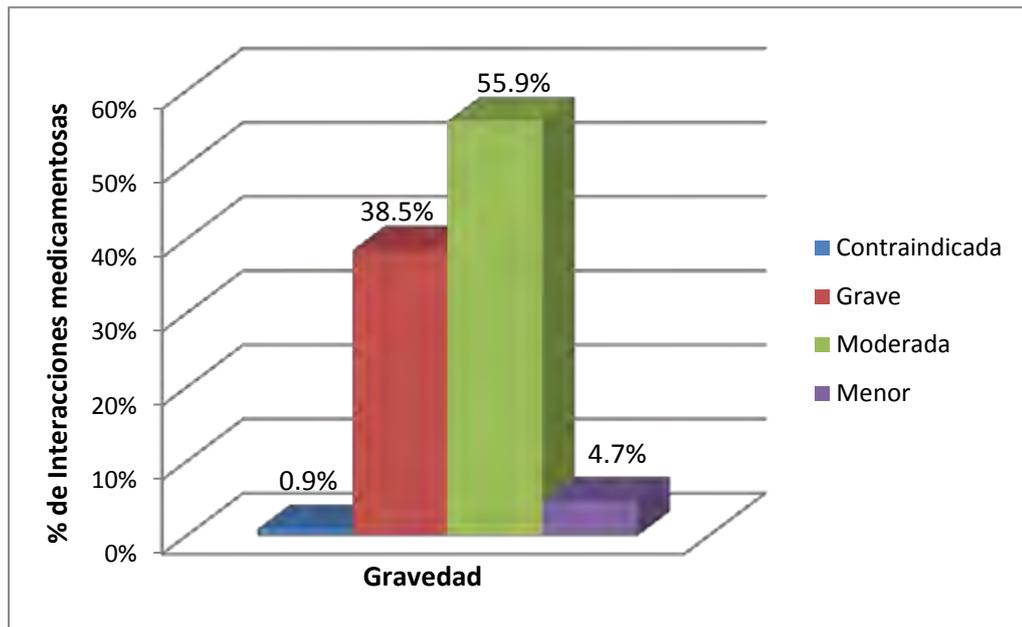


Figura 8. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por mecanismo según *Micromedex*®

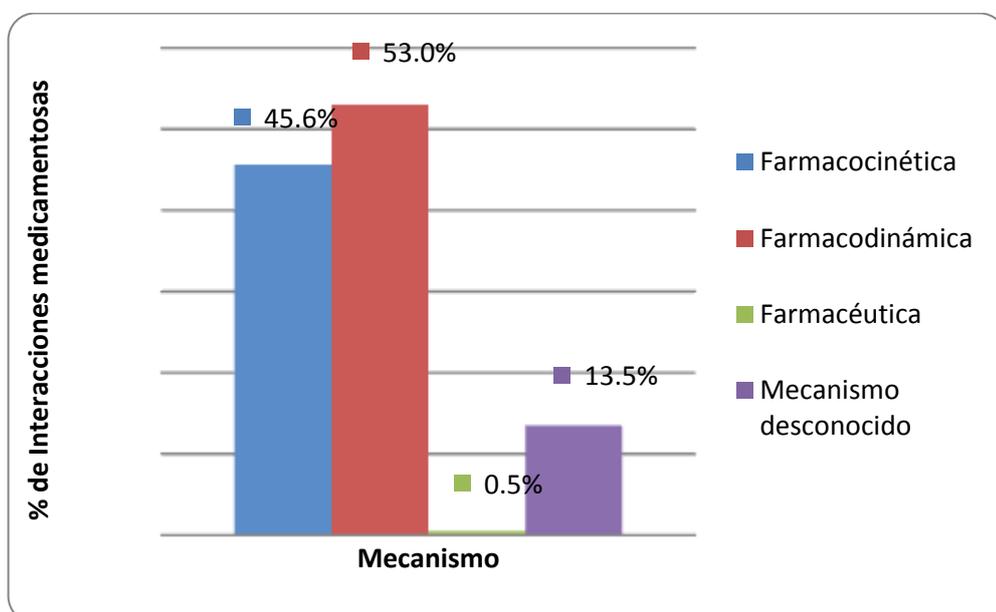


Figura 9. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por tiempo de aparición según *Micromedex*®

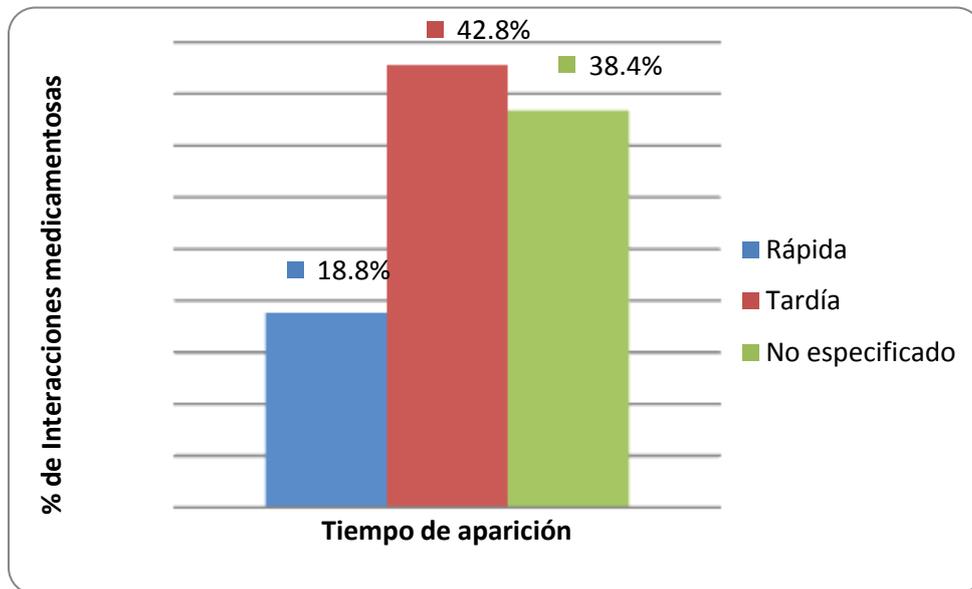


Figura 10. Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales por documentación según *Micromedex*®

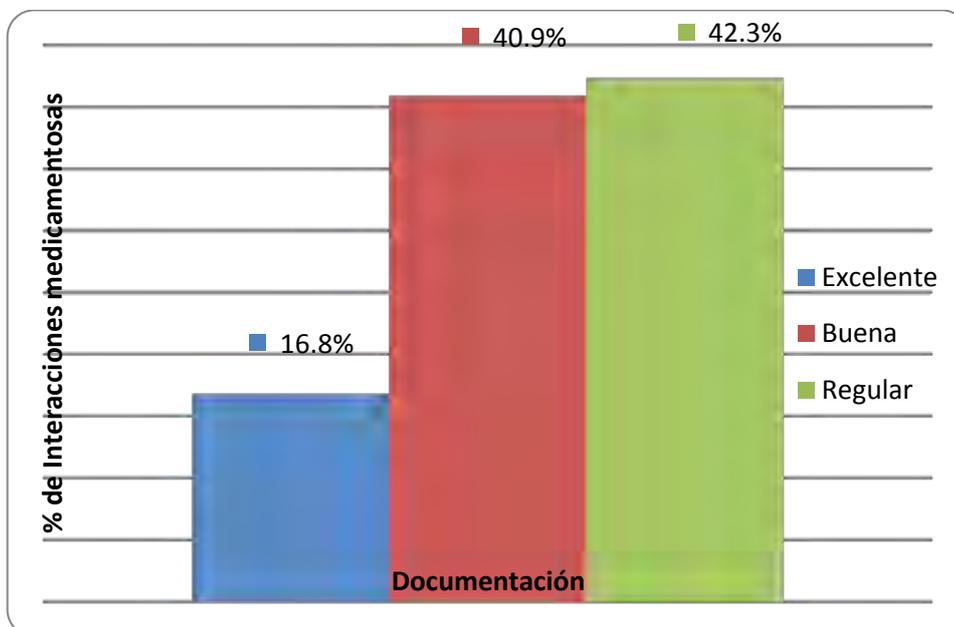
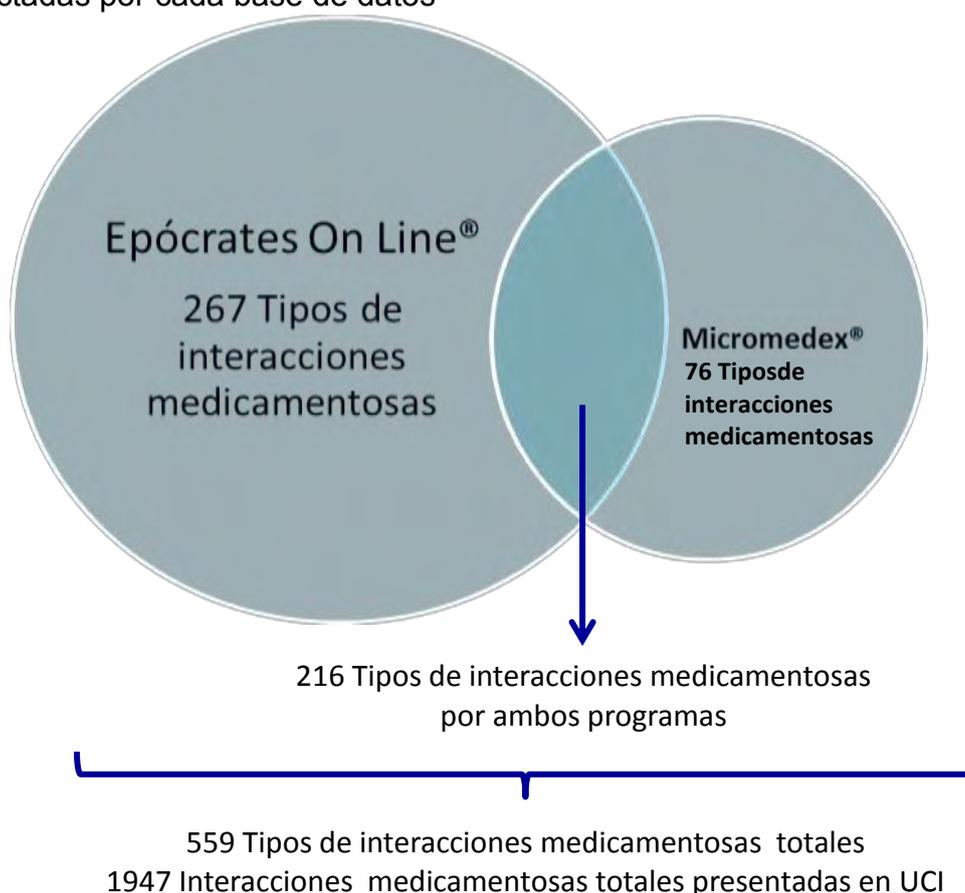


Tabla 11. Interacciones contraindicadas y graves detectadas por *Micromedex*®

MEDICAMENTOS CON INTERACCIÓN		Frecuencia		Consecuencia potencial de la interacción
Medicamento A	Medicamento B	n	%	
a) Contraindicadas (n=8)				
Haloperidol	Metoclopramida	5	62.5	Sx neuroléptico maligno; Depresión del SNC; Rx extrapiramidales
Efavirenz	Midazolam	1	12.5	Depresión respiratoria; Depresión del SNC; Sedación profunda
Metoclopramida	Quetiapina	1	12.5	Rx extrapiramidales; Sx neuroléptico maligno; Depresión del SNC
Metoclopramida	Risperidona	1	12.5	
b) Graves (n=339) (Se definen las primeras diez)				
Midazolam	Morfina	40	11.8	Depresión respiratoria y del SNC; Vasodilatación; Hipotensión; Daño psicomotor
Amikacina	Furosemida	15	4.4	Nefrotoxicidad; Ototoxicidad
Amikacina	Vancomicina	13	3.8	
Captopril	KCl	12	3.5	Hiperkalemia
Ciprofloxacino	Insulina	12	3.5	Ineficacia de la insulina; Hipoglucemia
Fentanilo	Midazolam	12	3.5	Vasodilatación; Hipotensión; Depresión respiratoria y del SNC; Daño psicomotor
Fluconazol	TMP/SMX	9	2.6	Cardiotoxicidad
Lorazepam	Morfina	7	2.0	Depresión respiratoria y del SNC; Daño psicomotor; Vasodilatación; Hipotensión
Risperidona	TMP/SMX	7	2.0	Cardiotoxicidad
Amiodarona	Fluconazol	6	1.8	Cardiotoxicidad; Náusea; Vómito; Bradicardia

Respecto a los 549 tipos de interacciones entre medicamentos resultantes, 257 fueron detectadas sólo por *Epocrates Online Free*®, 76 fueron detectadas únicamente por *Micromedex*®, y ambas bases de datos detectaron 216 tipos diferentes de interacciones entre medicamentos (Figura 11).

Figura 11. Representación del número de pares de interacciones medicamentosas detectadas por cada base de datos



De los 60 pacientes incluidos en la investigación dentro del periodo de tiempo estudiado, 27 presentaron interacciones contraindicadas, mientras que 54 presentaron interacciones graves, resultando una prevalencia de las interacciones potenciales contraindicadas y graves del 45 y 90% respectivamente.

Los medicamentos que no se consideraron para la detección de interacciones medicamentosas potenciales al no estar disponibles en las bases de datos empleadas fueron: bezafibrato, butilioscina, cinitaprida, colestiramina, etamsilato, metamizol, racecadotril y trimebutina.

- Clases de medicamentos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas

En la Tabla 12 se muestran los subgrupos terapéuticos según la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) (2º nivel) involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas, de mayor a menor frecuencia. Mientras que en la Figura 12 se esquematizan los 10 subgrupos terapéuticos causantes de interacciones medicamentosas potenciales con mayor frecuencia. El primer lugar lo ocuparon los antibacterianos para uso sistémico (12.23%), y entre ellos los grupos químicos más frecuentemente involucrados fueron los macrólidos (33.5%) y las fluoroquinolonas (28.5%); el segundo lugar fue para los psicodélicos (11.46%), de los cuales, el grupo químico más frecuentemente involucrado fue el de las benzodiazepinas (60.0%), seguido por otros antipsicóticos (15.4%); mientras que el tercer subgrupo terapéutico más frecuentemente involucrado en las interacciones medicamentosas potenciales, fue el de los corticosteroides (8.17%) con predominio total por parte de los glucocorticoides (Tabla 13).

Cabe mencionar que dentro de los macrólidos, la claritromicina estuvo con mayor frecuencia involucrada en interacciones medicamentosas potenciales (147 casos de los 158 totales), y por parte de las fluoroquinolonas, el ciprofloxacino fue el antibiótico más prevalente de dicho grupo químico (80 casos de los 135 totales).

Por otra parte, la benzodiazepina más frecuentemente involucrada en interacciones medicamentosas potenciales, fue el midazolam (218 casos de los 266 totales), y la risperidona, fue el único fármaco perteneciente al grupo químico 'otros antipsicóticos' que estuvo involucrado en interacciones medicamentosas potenciales.

Dentro de los corticosteroides, la hidrocortisona estuvo involucrada con mayor frecuencia en interacciones medicamentosas potenciales, siendo responsable de más del 50% de las mismas (182 casos de los 316 totales), seguido de la metilprednisolona (82 casos), dexametasona (37 casos) y prednisona (15 casos).

Tabla 12. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas (Parte 1)

Clases de medicamentos	Código ATC (2º nivel)	Frecuencia	
		n	%
Antibacterianos para uso sistémico	J01	473	12.23
Psicolépticos	N05	443	11.46
Corticosteroides para uso sistémico	H02	316	8.17
Diuréticos	C03	313	8.09
Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	R03	311	8.04
Antimicóticos de uso sistémico	J02	255	6.59
Analgésicos	N02	237	6.13
Terapia cardiaca	C01	230	5.95
Anestésicos	N01	227	5.87
Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	A02	203	5.25
Fármacos usados en diabetes	A10	159	4.11
Agentes β -bloqueantes	C07	74	1.91
Antimicobacterias	J04	77	1.99
Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales	A03	70	1.81
Agentes antitrombóticos	B01	68	1.76

Tabla 12. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas (Parte 2)

Clases de medicamentos	Código ATC (2º nivel)	Frecuencia	
		n	%
Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	C09	65	1.68
Bloqueantes de los canales de calcio	C08	53	1.37
Antiepilépticos	N03	51	1.32
Suplementos minerales	A12	43	1.11
Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01	40	1.03
Antivirales de uso sistémico	J05	31	0.80
Hormonas hipotalámicas e hipofisarias y sus análogos	H01	21	0.54
Terapia Tiroidea	H03	19	0.49
Antihistamínicos para uso sistémico	R06	14	0.36
Agentes modificadores de los lípidos	C10	13	0.34
Relajantes musculares	M03	12	0.31
Psicoanalépticos	N06	11	0.28

Figura 12. Primeros diez subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas

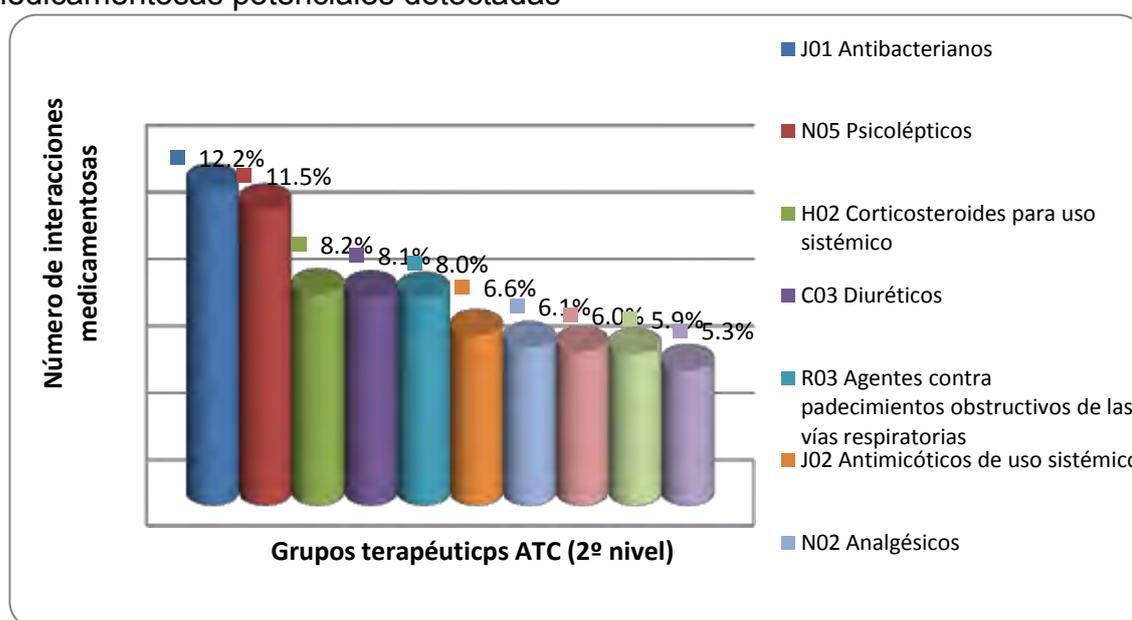


Tabla 13. Grupos químicos involucrados en los tres subgrupos terapéuticos que con mayor frecuencia causaron interacciones medicamentosas potenciales

I. Antibacterianos para usos sistémico (n= 473 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Macrólidos	J01FA	158	33.5
• Fluoroquinolonas	J01MA	135	28.5
• Trimetoprima	J01EA	53	11.2
• Aminoglucósidos	J01GB	44	9.3
• Glicopéptidos antibacterianos	J01XA	32	6.8
• Sulfonamidas	C03CA	27	5.7
• Penicilinas	J01CR	16	3.4
• Polimixinas	J01XB	3	0.6
• Otros antibacterianos	J01XX	2	0.4
• Cefalosporina	J01DD	1	0.2
• Tetraciclinas	J01AA	1	0.2
• Carbapenémicos	J01DH	1	0.2
II. Psicolépticos (n= 443 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Benzodiacepinas	N05CD	266	60.0
• Otros antipsicóticos	N05AX	68	15.4
• Butirofenonas	N05AD	52	11.7
• Otros hipnóticos y sedantes	N05CM	37	8.4
• Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas	N05AH	20	4.5
III. Corticosteroides (n= 316 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Glucocorticoides	H02AB	316	100

- Consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales

De las 1947 interacciones medicamentosas potenciales detectadas, cuando se clasificaron de acuerdo al efecto clínico potencial, se encontró que la consecuencia potencial más frecuente fue el riesgo de falla terapéutica (10.99%), seguido de depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) (10.41%), cardiotoxicidad (8.41%), depresión respiratoria (7.11%), hipotensión (6.76%), entre otras (Tabla 14). La Figura 13 representa las diez consecuencias potenciales más frecuentes debido a interacciones medicamentosas en el servicio de UCI durante el periodo de tiempo estudiado.

Respecto a las interacciones medicamentosas con riesgo de falla terapéutica, en la Tabla 15 se muestran los subgrupos terapéuticos según la clasificación ATC involucrados y su frecuencia. Los subgrupos terapéuticos más frecuentemente involucrados fueron en primer lugar los fármacos usados en diabetes (14.1%), dentro de los que destacó la insulina como grupo químico (99.2%); en segundo lugar se encontraron los corticosteroides para uso sistémico (12.6%), en su totalidad debido al uso de glucocorticoides, con predominio por parte de la hidrocortisona (50 casos de los 112 totales), seguido por metilprednisolona (35 casos de los 112 totales) ; y en tercer lugar, los diuréticos (11.4%), dentro de los cuales, los grupos químicos involucrados fueron las sulfonamidas (97.0%) con predominio de la furosemida sobre la bumetanida (96 casos de los 98 totales), seguido de antagonistas de la aldosterona (2.0%) y tiazidas (1.0%) (Tabla 16).

En cuanto a las interacciones medicamentosas con riesgo de nefrotoxicidad, aunque en nuestro estudio no resultaron con gran prevalencia (2.09%), son de relevancia clínica debido a las consecuencias potenciales que conlleva dicho estado. En la Tabla 17 se muestran los subgrupos terapéuticos involucrados en dichas interacciones medicamentosas, mientras que en la Tabla 18 se dan a conocer grupos químicos involucrados en los dos subgrupos terapéuticos que con mayor frecuencia causaron interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad.

Tabla 14. Frecuencia de las consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales ($n_{\text{tot}}= 4303$) (Parte 1)

Consecuencia potencial de la interacción	Frecuencia	
	n	%
Falla terapéutica	473	10.99
Depresión del SNC	448	10.41
Cardiotoxicidad	362	8.41
Depresión respiratoria	306	7.11
Hipotensión	291	6.76
Daño psicomotor	245	5.69
Sedación profunda	213	4.95
Hipokalemia	186	4.32
Náuseas	169	3.93
Vómito	151	3.51
Nefrotoxicidad	90	2.09
Dolor abdominal	86	2.00
Bradicardia	75	1.74
Osteoporosis	72	1.67
Supresión adrenal	72	1.67
Sx de Cushing	72	1.67
Vasodilatación	67	1.56
Diarrea	63	1.46
Hiperkalemia	55	1.28
Constipación severa/Íleo paralítico	55	1.28
Efectos adversos anticolinérgicos	54	1.25
Cefalea	53	1.23
Hipertensión	53	1.23
Hipomagnesemia	52	1.21
Hemorragia	48	1.12
Incremento de frecuencia cardiaca	47	1.09
Efectos adversos cardiovasculares	46	1.07
Ototoxicidad	41	0.95
Convulsiones	33	0.77
Ruptura de tendón	28	0.65
Edema	23	0.53
Taquicardia	20	0.46
Palpitaciones	20	0.46

Tabla 14. Frecuencia de las consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales ($N_{\text{tot}}= 4303$) (Parte 2)

Consecuencia potencial de la interacción	Frecuencia	
	n	%
Hepatotoxicidad	20	0.46
Bloqueo AV	17	0.40
Apnea	17	0.40
Debilidad neuromuscular	16	0.37
Miopatía y rabdomiólisis	14	0.33
Rx extrapiramidales	12	0.28
Hipoglucemia	41	0.95
Mareo	10	0.23
Rash	10	0.23
Sx neuroléptico maligno	10	0.23
Cardiomegalia	8	0.19
Alucinaciones	8	0.19
Comportamiento paranoico	8	0.19
Somnolencia	8	0.19
Sx serotoninérgico	5	0.12
Insuficiencia cardiaca congestiva	5	0.12
Prurito	4	0.09
Paro cardiaco	3	0.07
Sx calcio-alcalinos	2	0.05
Neutropenia	2	0.05
Anemia	4	0.09
Hiponatremia	2	0.05
Osteomalacia	1	0.02
Toxicidad cardiaca	1	0.02
Disnea	1	0.02
Ataxia	1	0.02
Letargo	1	0.02
Sx de secreción inadecuada de hormona antidiurética	1	0.02
Neurotoxicidad	1	0.02
Precipitados de calcio en riñón y pulmones	1	0.02

Figura 13. Primeras diez consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales en la Unidad de Cuidados Intensivos

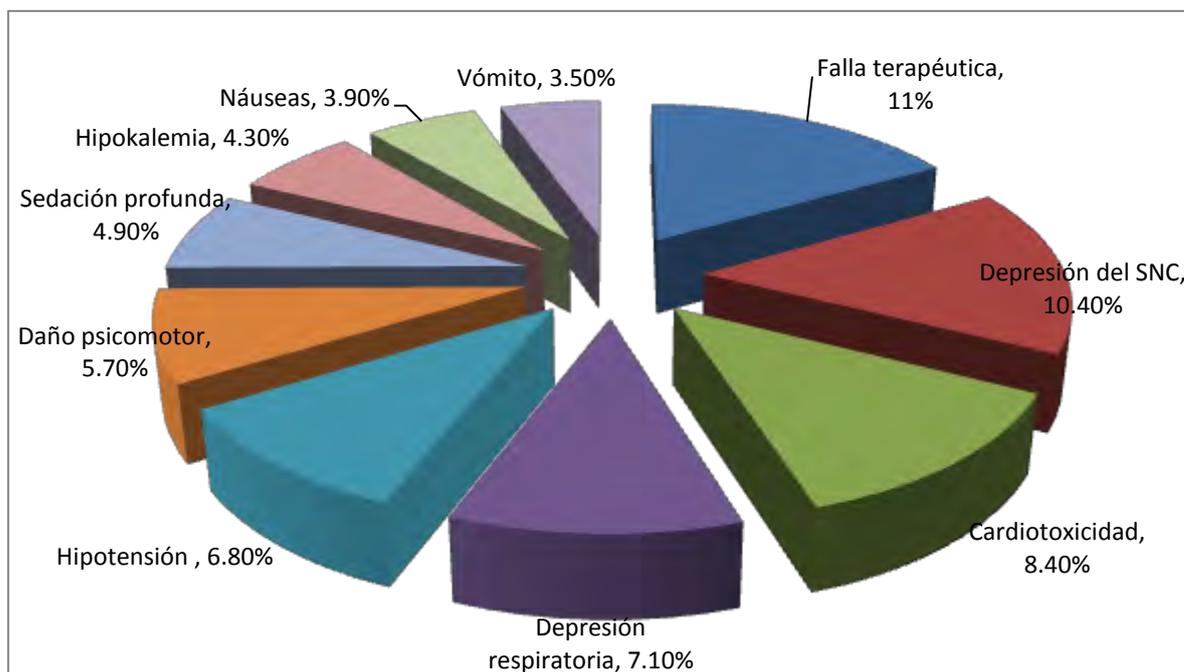


Tabla 15. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de falla terapéutica (n= 886) (Parte 1)

Clases de medicamentos	Código ATC (2º nivel)	Frecuencia	
		n	%
Fármacos usados en diabetes	A10	125	14.1
Corticosteroides para uso sistémico	H02	112	12.6
Diuréticos	C03	101	11.4
Antimicobacterias	J04	64	7.2
Terapia cardiaca	C01	57	6.4
Analgésicos	N02	57	6.4
Agenets β -bloqueantes	C07	46	5.2
Antibacterianos para uso sistémico	J01	42	4.7
Antiepilépticos	N03	37	4.2
Psicolépticos	N05	34	3.8

Tabla 15. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de falla terapéutica (n= 886) (Parte 1)

Clases de medicamentos	Código ATC (2º nivel)	Frecuencia	
		n	%
Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	A02	34	3.8
Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	R03	29	3.3
Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales	A03	27	3.1
Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01	21	2.4
Anestésicos	N01	14	1.6
Antimicóticos de uso sistémico	J02	12	1.4
Antivirales de uso sistémico	J05	11	1.2
Bloqueadores de los canales de calcio	C08	10	1.1
Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	C09	10	1.1
Terapia Tiroidea	H03	9	1.0
Agentes antitrombóticos	B01	8	0.9
Relajantes musculares	M03	8	0.9
Vitaminas	A11	4	0.5
Psicoanalépticos	N06	3	0.3
Sustitutos de la sangre y soluciones para perfusión	B05	2	0.2
Suplementos minerales	A12	2	0.2
Preparados antianémicos	B03	1	0.1
Agentes modificadores de los lípidos	C10	1	0.1
Agentes antineoplásicos	L01	1	0.1
Antihistamínicos para uso sistémico	R06	1	0.1
Antieméticos y antinauseosos	A04	1	0.1
Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	N07	1	0.1
Antihipertensivos	C02	1	0.1

Tabla 16. Grupos químicos involucrados en los tres subgrupos terapéuticos que con mayor frecuencia causaron interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de falla terapéutica

I. Fármacos usados en diabetes (n= 125 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Insulina	A10AB	124	99.2
• Biguanidas	A10BA	1	0.8
II. Corticosteroides (n= 112 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Glucocorticoides	H02AB	112	100.0
III. Diuréticos (n= 101 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Sulfonamidas	C03CA	98	97.0
• Antagonistas de la aldosterona	C03DA	2	2.0
• Tiazidas	C03AA	1	1.0

Tabla 17. Subgrupos terapéuticos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad (n= 179)

Clases de medicamentos	Código ATC (2º nivel)	Frecuencia	
		n	%
Antibacterianos para uso sistémico	J01	73	40.78
Diuréticos	C03	33	18.44
Antivirales de uso sistémico	J05	16	8.939
Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01	16	8.939
Antimicóticos de uso sistémico	J02	14	7.821
Analgésicos	N02	12	6.704
Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	A02	7	3.911
Agentes β -bloqueadores	C07	3	1.676
Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	C09	3	1.676
Sustitutos de la sangre y soluciones para perfusión	B05	2	1.117

Tabla 18. Grupos químicos involucrados en los dos subgrupos terapéuticos que con mayor frecuencia causaron interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad

I. Antibacterianos para uso sistémico (n= 73 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Aminoglucósidos	J01GB	35	47.9
• Glicopéptidos antibacterianos	J01XA	31	42.5
• Fluoroquinolonas	J01MA	4	5.5
• Polimixinas	J01XB	3	4.1
II. Diuréticos (n= 33 interacciones medicamentosas)			
Grupo químico	Código ATC (4º nivel)	n	%
• Sulfonamidas	C03CA	30	90.9
• Inhibidores de la anhidrasa carbónica	S01EC	2	6.1
• Antagonistas de la aldosterona	C03DA	1	3.0

- Seguimiento de pacientes con riesgo de nefrotoxicidad por interacciones medicamentosas potenciales

De los 60 pacientes incluidos en el estudio, 22 presentaron interacciones medicamentosas potenciales con riesgo de nefrotoxicidad, resultando en una prevalencia del 36.7%, de los cuales 3 evidenciaron incremento de la creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dL}$ o un incremento de $\geq 150\%$ - 200% del basal (criterio para el estadio AKI I de la *Acute Kidney Injury Network*), ninguno de ellos con falla renal aguda como patología de ingreso a UCI.

A continuación se presentan los datos y representación gráfica de los tres pacientes que sufrieron posible nefrotoxicidad por interacciones medicamentosas, los cuales fueron recabados durante el seguimiento de su función renal, así como los medicamentos involucrados en las interacciones medicamentosas (posología y duración del tratamiento) (Tabla 19 a 21 y Figura 14 a 16).

Tabla 19. Datos clínicos y antropométricos del paciente No. 1

Paciente	No. 1																	
Edad	37																	
Peso (kg)	73																	
Mes	Enero																	
Días	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Creatinina (mg/dL)	0.69	0.73	0.67	0.68	0.58	0.60	0.53	0.67	0.59	0.59	0.76	0.75	0.68	0.66	0.68	0.54	0.58	0.62
Depuración (mL/min)	151.3	143.1	155.9	153.6	180.1	174.1	197	155.9	177.0	177	137.4	139.2	153.6	158.2	153.6	193.4	180.1	168.4
Mes	Enero									Feb								
Días	23	24	25	26	27	28	29	30	31	2	3							
Creatinina (mg/dL)	0.54	0.57	1.52	1.49	1.52	1.55	1.49	1.38	1.44	1.12	1.29							
Depuración (mL/min)	193.4	183.2	68.7	70.1	68.7	67.4	70.1	75.7	72.5	93.24	80.95							
Medicamento A	Duración del tratamiento				Posología				Medicamento B	Duración del tratamiento				Posología				
Furosemida	09/01/13 – 03/02/13				10 mg IV c/8 h				Indometacina	24/01/13 – 03/02/13				100 mg PVM Rectal				
Atripla	20/01/13 – 03/02/13				600/300/200mg SOG c/24h				Valganciclovir	23/01/13 – 03/02/13				900mg SNG c/12 h				
Atripla	20/01/13 – 03/02/13				600/300/200mg SOG c/24h				Vancomicina	24/01/13 – 03/02/13				1 g IV c/12 h				
Amfotericina B	24/01/13 – 03/02/13				50 mg IV c/24 h				Vancomicina	24/01/13 – 03/02/13				1g IV c/12 h				
Valganciclovir	23/01/13 – 03/02/13				900mg SNG c/12h				Vancomicina	24/01/13 – 03/02/13				1 g IV c/12 h				
Amfotericina B	24/01/13 – 03/02/13				50mg IV c/24h				Atripla	20/01/13 – 03/02/13				600/300/200mg SOG c/24h				
Amfotericina B	24/01/13 – 03/02/13				50mg IV c/24h				Valganciclovir	23/01/13 – 03/02/13				900 mg SNG c/12 h				

Figura 14. Seguimiento de la función renal del paciente No. 1

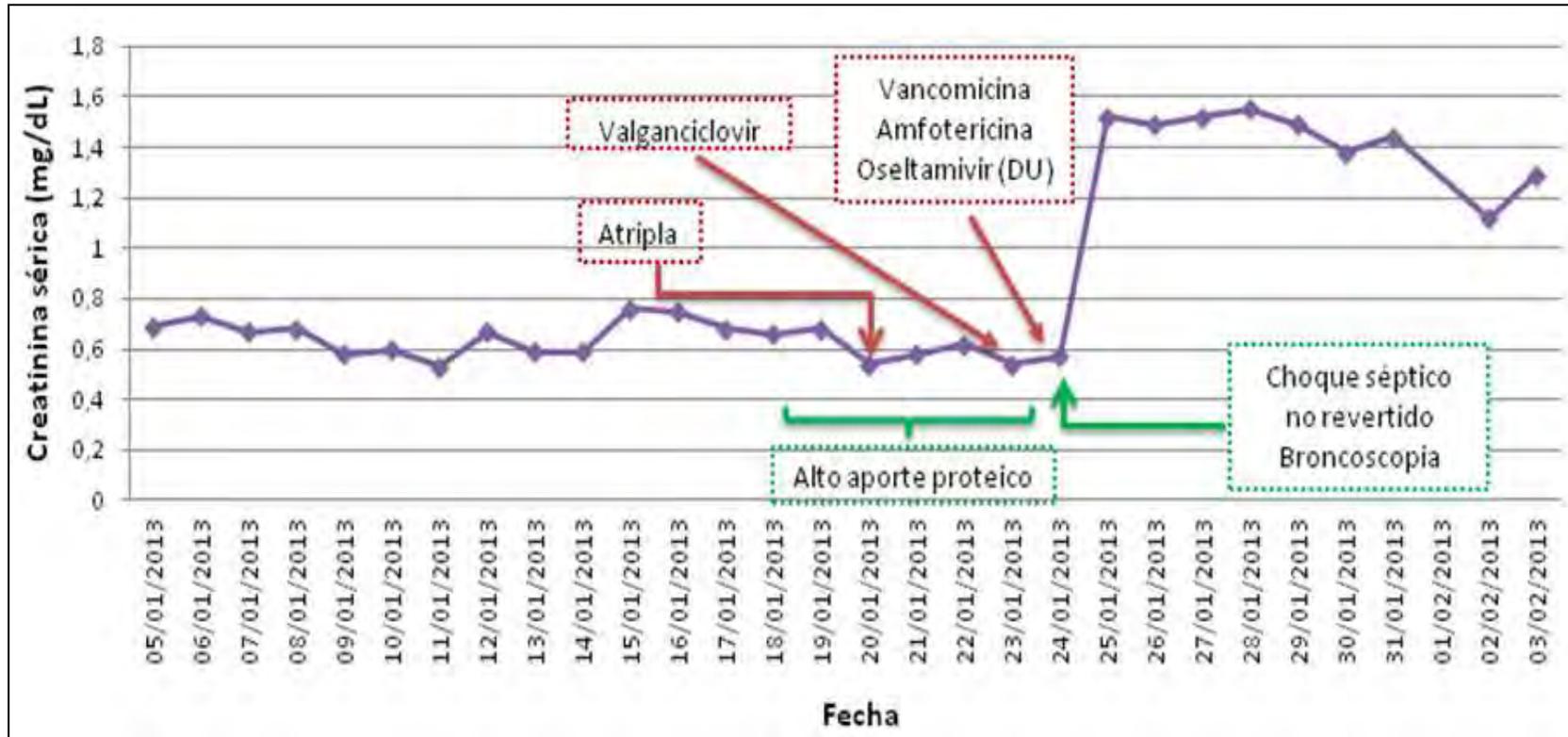


Tabla 20. Datos clínicos y antropométricos del paciente No. 2

Paciente	No. 2																								
Edad	47																								
Peso (kg)	70																								
Mes	Enero										Feb														
Días	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9						
Creatinina (mg/dL)	0.56	0.45	0.56	0.5	0.49	0.42	0.36	0.39	0.39	0.42	0.41	0.41	0.3	0.42	0.53	0.35	1.68	2.58	3.2						
Depuración (mL/min)	161.5	200.9	161.5	180.8	184.5	215.3	251.2	231.8	231.8	215.3	220.5	220.5	301.4	215.3	170.6	258.3	53.8	35.1	28.3						
Medicamento A	Duración del tratamiento					Posología					Medicamento B					Duración del tratamiento					Posología				
Amfotericina B	29/01/13 – 08/02/13					50 mg IV c/24 h					Vancomicina					22/01/13 – 08/02/13					1 g IV c/12 h				
Amfotericina B	29/01/13 – 08/02/13					50mg IV c/24h					Valganciclovir					06/02/13 – 08/02/13					900 mg IV c/12 h				
Valganciclovir	06/02/13 – 08/02/13					900 mg IV c/12 h					Vancomicina					22/01/13 – 08/02/13					1g IV c/12 h				

Figura 15. Seguimiento de la función renal del paciente No. 2

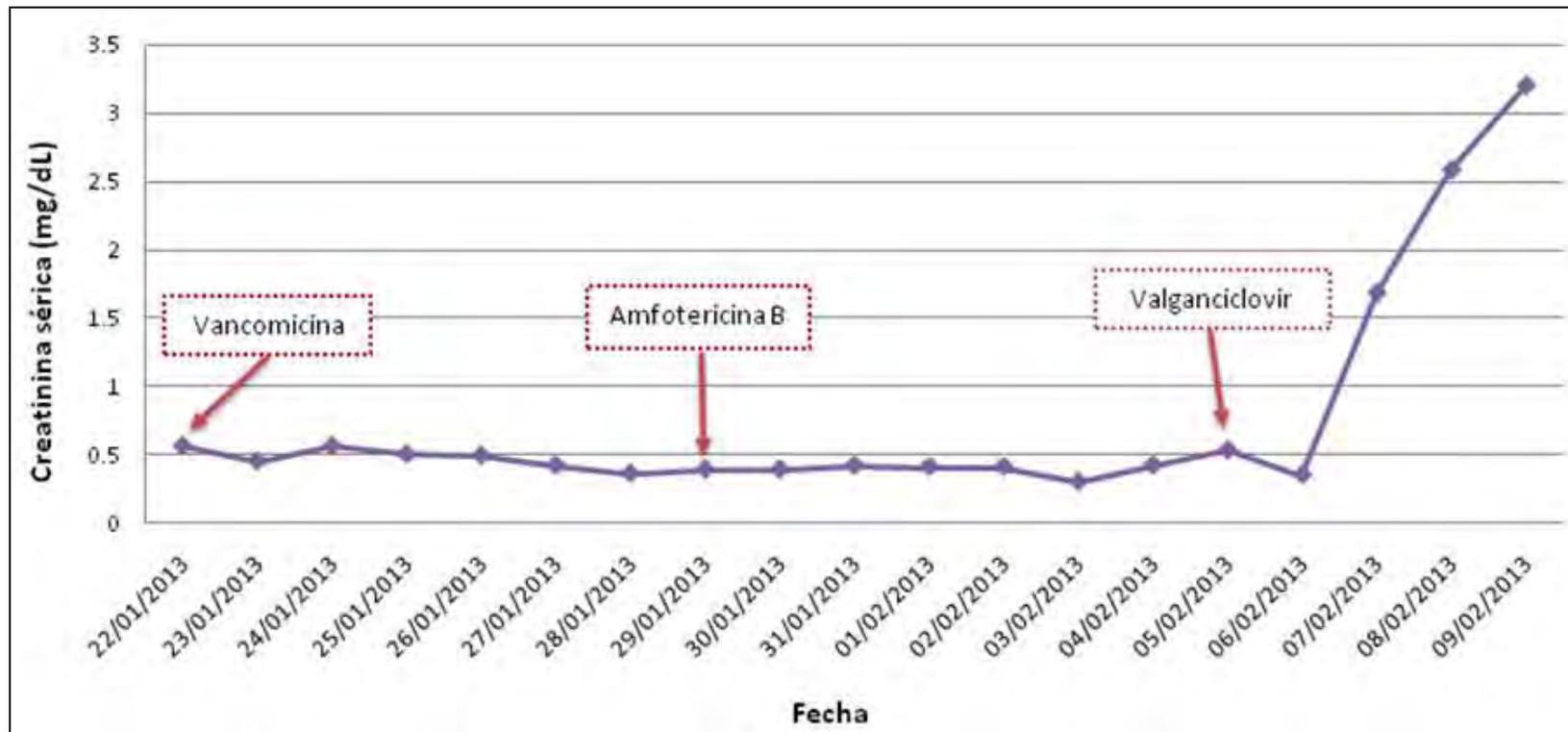
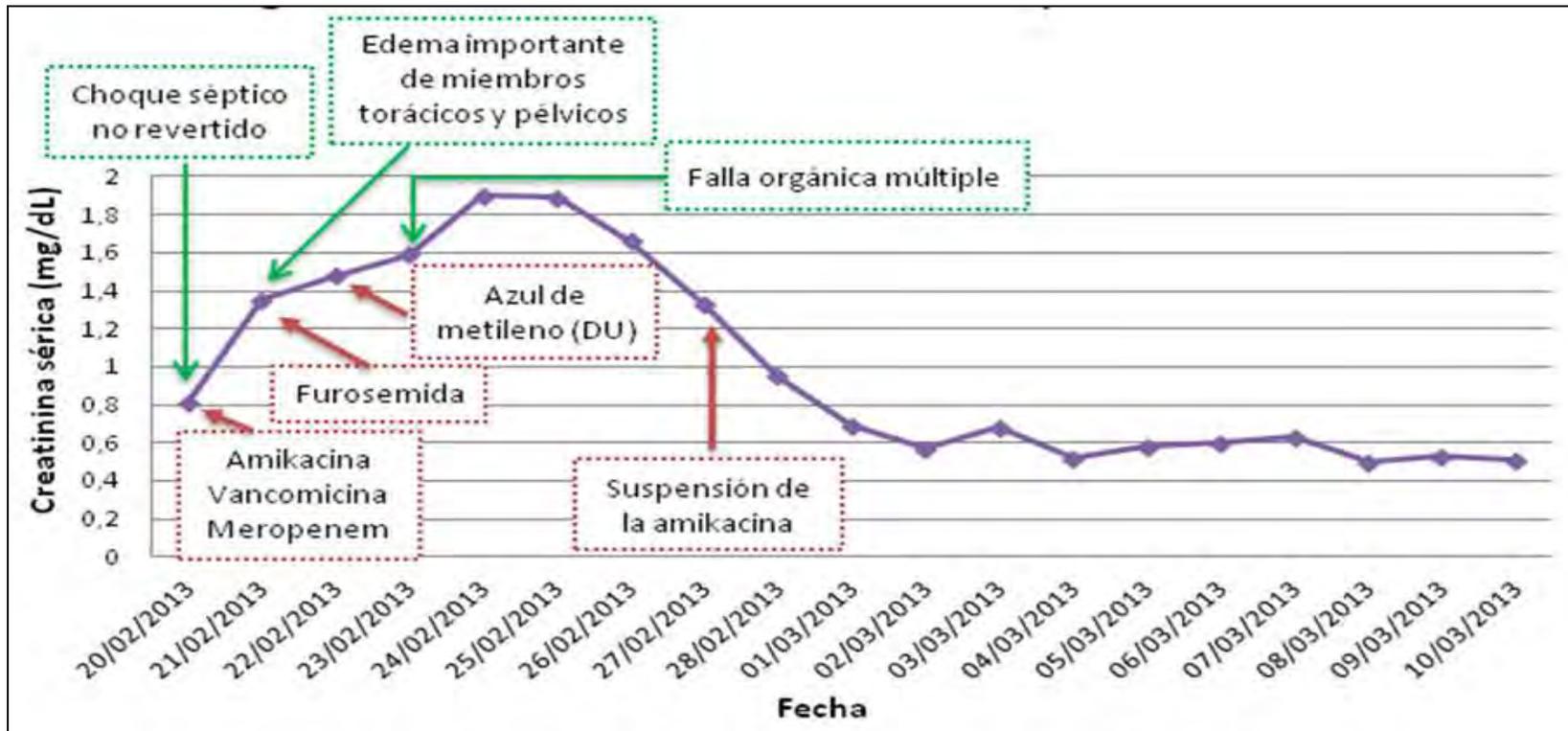


Tabla 21. Datos clínicos y antropométricos del paciente No. 3

Paciente	No. 3																		
Edad	29																		
Peso (kg)	60																		
Mes	Feb									Marzo									
Días	20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Creatinina (mg/dL)	0.81	1.35	1.48	1.59	1.9	1.89	1.66	1.33	0.95	0.69	0.57	0.68	0.52	0.58	0.6	0.63	0.5	0.53	0.51
Depuración (mL/min)	114.2	68.5	62.5	58.2	48.7	48.9	55.7	69.6	97.4	134.1	162.3	136	177.9	159.5	154.2	146.8	185	174.5	181.4
Mes	Marzo																		
Días	11	12	13																
Creatinina (mg/dL)	0.52	0.79	1.1																
Depuración (mL/min)	177.9	117.1	84.1																
Medicamento A	Duración del tratamiento						Posología			Medicamento B	Duración del tratamiento					Posología			
Amikacina	20/02/13 – 27/02/13						1g IV c/24 h			Furosemida	21/02/13 – 08/03/13					100mg/100 mL IV D-R			
Amikacina	20/02/13 – 27/02/13						1g IV c/24h			Vancomicina	20/02/13 – 04/03/13					1 g IV c/12 h			

Figura 16. Seguimiento de la función renal del paciente No. 3



Capítulo 4. Discusión

- Estatus demográfico y características clínicas de la población estudiada

En el presente estudio, durante los cuatro meses analizados con un ingreso de 60 pacientes, se obtuvo una media de edad de 46.67 ± 17.43 años, valor menor al reportado en otros estudios internacionales llevados a cabo en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) donde la media de edad se encontró en la década de los 50 años (Plaza *et al.*, 2010; Hammes *et al.*, 2008; Galetta *et al.*, 2005). Respecto a la distribución de acuerdo al género, coincide el mayor ingreso de hombres a la UCI con los resultados obtenidos en otros estudios; y en nuestro caso, como en el de Moreira y De Bortoli (2011), la proporción entre sexos se aproximó al 50% (Plaza *et al.*, 2010; Hammes *et al.*, 2008; Moreira y De Bortoli, 2011).

Los pacientes menores de 65 años resultaron con un mayor número promedio de interacciones medicamentosas que aquellos mayores de 65 años, debido a que el primer grupo abarcó el 86.7% de los pacientes estudiados (52 pacientes), posiblemente a razón de que el ingreso a la UCI está condicionado por la perspectiva razonable de recuperación de acuerdo a la edad y condición del paciente (Galetta *et al.*, 2005). Es bien sabido que la tercera edad se acompaña por un mayor consumo de fármacos, y por tanto de interacciones medicamentosas potenciales, lo cual no se aprecia en este estudio al no contar con suficientes pacientes dentro de dicho grupo etario.

En cuanto a los días de estancia hospitalaria, hay variaciones considerables reportadas en la literatura, obteniendo en este estudio una media de 18 días (rango: 2-98 días), mientras que otros autores reportan un rango de 5 a 72 días con media de 8 días (estudio llevado a cabo durante un año en 299 pacientes en Brasil) (Moreira y De Bortoli, 2011), y media de 23 días con un mínimo de 4 y un máximo de 76 días (investigación desarrollada en Chile en 35 pacientes durante 3 meses) (Plaza *et al.*, 2010). Es importante destacar que se ha visto que la duración de estancia hospitalaria es significativamente mayor en pacientes que presentan una o más interacciones medicamentosas potenciales

que en aquellos sin interacciones, lo cual puede ser explicado al saber que durante una hospitalización prolongada son administrados un mayor número de medicamentos, lo que resulta en una mayor oportunidad para la aparición de interacciones medicamentosas (Moreira y De Bortoli, 2011).

La mortalidad resultante durante el periodo de tiempo estudiado fue de 25.0% (15 casos), dato mayor al obtenido por Plaza y cols. (2010) cuya investigación en una UCI de Chile durante 3 meses con 35 pacientes, arrojó una mortalidad de 8.5%, correspondiente a 3 pacientes.

El padecimiento por el que se registraron un mayor número de ingresos a la UCI del presente estudio fue Neumonía, la cual, según el INEGI, ocupa el 9° lugar en la estadística nacional de mortalidad del año 2011 junto con influenza; el segundo diagnóstico más frecuente de ingreso fue SIRA, seguido de Asma que ocupa el 15° lugar en la estadística antes mencionada; posteriormente Tuberculosis y EPOC, ésta última patología ocupó el 8° lugar en dicha estadística (Fuente: inegi.org.mx).

La prevalencia de la presencia de interacciones medicamentosas potenciales fue del 100%, al igual que en el estudio llevado a cabo por Plaza *et al.* (2010), pero mayor a lo obtenido por Hammes y cols. (2008), cuya prevalencia resultó del 87.9% (estudio llevado a cabo en Brasil durante 2 meses en 140 pacientes que ingresaron a 3 UCI) y por Galetta y cols. (2005) que obtuvo de su investigación una prevalencia del 86.0% (involucrados 35 pacientes durante 3 meses de estudio en Venezuela). Moreira y De Bortoli (2011) mencionan que la prevalencia de interacciones medicamentosas en UCI, descrita por otros autores, ha estado en el rango del 44.3% al 87.9%.

Las diferencias en el diseño del estudio, consideraciones metodológicas, así como la especificidad y sensibilidad de el o los software utilizados, dificultan la comparación del presente estudio con investigaciones previas. En este contexto, se mencionan los resultados obtenidos en el presente estudio, y aquellos obtenidos en otras investigaciones, y resalta el hecho de la gran cantidad de interacciones medicamentosas potenciales detectadas en este

estudio (incluidos 60 pacientes ingresados en un periodo de 4 meses), resultando 549 tipos diferentes correspondientes a 1947 interacciones en total, en comparación de lo obtenido en otros estudios donde reportan 116 interacciones totales (involucrados 35 pacientes durante 3 meses de estudio en Venezuela) (Galetta *et al.*, 2005), y otro estudio que reporta 188 tipos diferentes de interacciones (estudio llevado a cabo en Brasil durante 2 meses en 140 pacientes que ingresaron a 3 UCI) (Hammes *et al.*, 2008), y por tanto también el promedio de interacciones medicamentosas potenciales por paciente difiere en gran medida, resultando en este estudio 31.9 ± 25.2 interacciones, comparado a las 4.0 ± 2.3 interacciones reportadas por Galetta y cols. (2005); esto posiblemente debido además de los factores antes mencionados, a que se utilizaron dos bases de datos (*Epocrates Online Free*® y *Micromedex*®) para enriquecer la investigación.

El rango de interacciones medicamentosas potenciales por paciente resultó muy amplio (1-144), las 144 interacciones potenciales correspondieron a un paciente de 52 años de edad cuyo diagnóstico de ingreso a la UCI fue neumonía grave del paciente inmunocomprometido con VIH SIDA como comorbilidad además de otras patologías, lo que fundamenta la amplia cantidad de interacciones potenciales al recibir una gran variedad de medicamentos por su estado patológico susceptible a múltiples afecciones, obteniendo la media más alta de medicamentos por día (22.14 medicamentos) con lo que se muestra para este caso que la prevalencia de interacciones medicamentosas potenciales estuvo asociada con el número de medicamentos indicados, además de haber permanecido en el servicio por 71 días (tercer paciente con mayor duración de estancia hospitalaria en UCI), siendo dado de alta a otro servicio por mejoría, con posterior deterioro y defunción. El segundo lugar en cuanto al número de interacciones potenciales correspondió a una paciente de 32 años de edad con Trisomía 21 y neumonía como diagnóstico de ingreso, la cual tuvo la mayor duración de estancia en el servicio de UCI (luego de 98 días se decidió su desconexión de la ventilación mecánica), lo que fundamenta las 80 interacciones medicamentosas potenciales detectadas durante su estadía en el servicio además del propio diagnóstico. Por otro lado,

se detectó solo una interacción medicamentosa potencial en dos pacientes, uno de ellos fue una paciente de 25 años de edad con diagnóstico de ingreso a la UCI de asma y duración de estancia en dicho servicio de 2 días; y el segundo caso se trató de un paciente de 41 años con 3 días de estancia hospitalaria en la UCI y diagnóstico de ingreso de neumonía, los pocos días de estancia hospitalaria condicionaron la baja incidencia de interacciones medicamentosas en estos casos, al igual que el moderado número de medicamentos indicados de forma concomitante, ya que la media de medicamentos indicados por día para ambos pacientes fue de 6.5, y en un estudio llevado a cabo por Hammes y cols. (2008), se percibió que la variable del número de medicamentos por día estuvo relacionada con la presencia de interacciones medicamentosas potenciales significativas.

- Características de las interacciones medicamentosas

Resultó gran diferencia en cuanto al número de interacciones medicamentosas potenciales detectadas por los software empleados a pesar de que ambos son de procedencia estadounidense (*Epocrates Online Free*® y *Micromedex*®), pues de las 1947 interacciones medicamentosas potenciales detectadas en total durante el periodo de tiempo estudiado, el 88.4% fue detectado por *Epocrates Online Free*® y el 45.2% fue detectado por *Micromedex*®, la suma de ambos porcentajes rebasa el 100% puesto que hubo interacciones detectadas por ambas bases de datos.

El primer sitio en cuanto a prevalencia de las interacciones medicamentosas por gravedad, fue ocupado por las interacciones moderadas detectadas en mayor proporción por ambas bases de datos (*Epocrates Online Free*® 48.0% y *Micromedex*® 55.9%), y a pesar de que *Micromedex*® detectó menos del 50% de las interacciones totales, en segundo lugar detectó mayor cantidad de interacciones graves (38.5%), a diferencia de *Epocrates Online Free*® quien en segundo lugar detectó mayor cantidad de interacciones menores (39.9%), siendo que las interacciones de mayor relevancia clínica por las consecuencias perjudiciales potenciales para el paciente además de las contraindicadas, son las graves. Esto nos da a conocer que a pesar de que *Epocrates Online Free*®

nos arroja un mayor número de interacciones medicamentosas potenciales, muchas de ellas no son clínicamente significativas, y al ser una base de datos de libre acceso, no nos proporciona información detallada en cuanto a la interacción, e incluso características importantes de la misma como son la documentación y tiempo de aparición, mismas que sí reporta *Micromedex*®. Y aunque nuestra principal finalidad no haya sido comparar ambas bases de datos, puesto que existe una gran variedad de las mismas, el empleo de ambas nos permitió enriquecer la investigación y de acuerdo a los resultados obtenidos, considerar a *Micromedex*® como una base de datos adecuada para su uso en la práctica clínica, al menos con las características y patrón de uso de medicamentos de nuestra población estudiada. Cabe mencionar, que entre ambas bases de datos existieron diferencias en cuanto a la gravedad de las interacciones medicamentosas detectadas, lo que demuestra las variaciones respecto a los criterios utilizados para determinar la importancia clínica de las mismas, y fue por ello que el análisis de las diferentes clasificaciones empleadas de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas, se hizo por separado dependiendo de la base de datos que las detectó.

En cuanto a las interacciones medicamentosas potenciales detectadas por *Micromedex*®, en términos de gravedad, los resultados coinciden con lo reportado por Moreira y De Bortoli (2011) donde la mayoría de las interacciones detectadas fueron graves o moderadas, aunque ellos también incluyeron en su estudio la detección de interacciones medicamento-nutrición enteral. Con respecto al tiempo de aparición de las consecuencias clínicas potenciales de la interacción, aquellas de aparición tardía fueron las más prevalentes (42.8%), lo que coincide con lo obtenido por Moreira y De Bortoli (2011); esto implica que si hubo una interacción durante la administración concomitante de dos medicamentos, no se manifestará de forma inmediata, por lo que deberá monitorearse la aparición posterior aún retirados los medicamentos o finalizado el tratamiento, para tener presente la relación causal entre la consecuencia clínica y la interacción, y no asociarlo erróneamente a alguna patología presente o a alguna complicación de la misma, evitando la indicación de nuevos medicamentos innecesarios; y si el paciente fuera dado de alta o

transferido a otro hospital o servicio clínico, es importante tener presentes este tipo de interacciones al igual que llevar a cabo la conciliación de medicamentos para su detección en cualquiera de las situaciones antes mencionadas para contribuir en todo momento en la seguridad del paciente. Sin embargo, al considerar la documentación que respalda la interacción medicamentosa potencial, se obtuvieron una mayor cantidad de interacciones de regular y buena documentación (42.3% y 40.8% respectivamente), a diferencia de lo reportado en la literatura donde la mayoría de la evidencia científica que respaldaron las posibles interacciones detectadas fue buena o excelente (Moreira y De Bortoli, 2011), esto posiblemente debido a que al tratarse de una base de datos extranjera, y utilizarse ciertos fármacos diferentes en nuestro país, la situación se inclina hacia la definición de documentación regular, en la cual, la documentación disponible es escasa pero las consideraciones farmacológicas han llevado a sospechar de la existencia de interacción, o la documentación es buena para un principio activo farmacológicamente similar. Al igual que lo reportado por Moreira y De Bortoli (2011), las interacciones farmacodinámicas presentaron un sutil predominio (53.0%) en relación a las interacciones farmacocinéticas (45.6%); y dentro de las farmacocinéticas, el proceso más frecuentemente involucrado fue el metabolismo (89.5%), además, ambos tipos de interacciones pueden solaparse, existiendo interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas a la par.

Dentro de las diez interacciones medicamentosas graves más prevalentes reportadas por Moreira y De Bortoli (2011) y aquellas detectadas en este estudio, empleando *Micromedex*® para ambas investigaciones, las cinco interacciones en común fueron midazolam-morfina, captopril-KCl, ciprofloxacino-insulina, fentanilo-midazolam y fluconazol-trimetoprim/sulfametoxazol. Así mismo, las interacciones fentanilo-midazolam y aminoglucósidos-vancomicina fueron reportadas por Plaza y cols. (2010) dentro de las interacciones graves más comunes, coincidiendo dentro de las más prevalentes de nuestro estudio. Cabe mencionar que la interacción fentanilo-midazolam, clasificada como interacción farmacodinámica por sinergismo farmacológico, donde el analgésico opioide (fentanilo) y la benzodiacepina

(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. En tanto que la interacción captopril-KCl tiene como consecuencia hiperkalemia, lo cual se presenta principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, en edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal, además de otras interacciones que pueden producir la misma consecuencia, siendo el monitoreo de los niveles plasmáticos de potasio una estrategia usada para observar esta interacción que puede ocasionar arritmias graves; y en general, la interacción entre inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y potasio durante la hospitalización, presenta menor riesgo que en el paciente ambulatorio debido al continuo monitoreo de los niveles de potasio y la función renal, consecuentemente, la interacción es aceptable dentro del ambiente hospitalario, y para pacientes ambulatorios se tendría que recomendar el reemplazo de uno de los medicamentos involucrados evaluando previamente su patrón de interacciones.

- Clases de medicamentos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas

Dentro de las interacciones medicamentosas potenciales detectadas, el subgrupo terapéutico más prevalente (según la clasificación anatómica, terapéutica y química, ATC) fue el de los antibacterianos para uso sistémico (12.23%), lo que coincide con lo reportado por Hammes y cols. (2008), estudio llevado a cabo en Brasil en una UCI, aunque empleando un software distinto a los usados en este estudio para la detección de interacciones medicamentosas; y dentro de este subgrupo terapéutico, los dos grupos químicos más prevalentes fueron macrólidos (33.5%) y fluoroquinolonas (28.5%), mientras que el mismo autor reportó a los aminoglucósidos como los más representativos, cuando en nuestro estudio ocuparon la cuarta posición con una prevalencia del 9.3%. El uso de antimicrobianos es común en pacientes con enfermedades críticas debido al riesgo de infecciones nosocomiales, lo

cual además de otros factores como características propias de dichos medicamentos, estado del paciente, factores genéticos, entre otros, contribuye a la aparición de interacciones.

Hammes y cols. (2008) también menciona en su estudio, que los corticosteroides para uso sistémico ocuparon la cuarta posición en cuanto a los subgrupos terapéuticos más prevalentes involucrados en interacciones medicamentosas con 9.0% de prevalencia, siendo que en el presente estudio ocuparon la tercera posición con 8.17%, rebasados sólo por los psicodélicos con 11.46%. El cuarto subgrupo terapéutico con mayor frecuencia involucrado en las interacciones detectadas fue el de los diuréticos (8.09%), mientras que Hammes y cols. (2008) los ubica en la octava posición. En cuanto a los agentes contra padecimientos de las vías respiratorias, que ocuparon el quinto lugar en nuestro estudio, era de esperarse que se encontraran dentro de los subgrupos terapéuticos más frecuentes al haberse llevado a cabo el estudio en una Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios. La sexta posición fue ocupada por los antimicóticos de uso sistémico (6.59%) en tanto que otros autores los reportan ocupando la séptima posición (Hammes *et al.* ,2008).

Lo reportado por Moreira y De Bortoli (2011) respecto a la prevalencia del midazolam como la benzodiacepina más frecuentemente involucrada en interacciones medicamentosas potenciales, coincide con lo obtenido en el presente estudio. Uno de los factores que determina la prevalencia de la participación de ciertos fármacos en interacciones medicamentosas, no excluyente de otros factores, es su patrón de uso, y para alinear ambas variables (presencia de interacciones medicamentosas y demanda de uso), sería necesario llevar a cabo estudios de utilización de medicamentos.

- Consecuencias clínicas involucradas en las interacciones medicamentosas potenciales

El riesgo de falla terapéutica fue la consecuencia clínica potencial más prevalente que resultó del presente estudio (10.99%), mientras que Moreira y De Bortoli (2011) reportan una frecuencia para dicha consecuencia en el rango

del 17.5% al 19.5%; y otros autores la ubican en el segundo lugar en cuanto a prevalencia (29.11%) (Rama *et al.*, 2012). Es de gran relevancia que ésta haya sido la consecuencia potencial más frecuente, ya que los requisitos que debe cumplir todo medicamento para ser utilizado es ser necesario, **efectivo** y seguro. Los fármacos usados en diabetes, corticosteroides para uso sistémico y diuréticos, estuvieron mayoritariamente involucrados, a diferencia de lo reportado por Rama y cols. (2012) donde el 54.6% estuvo asociado con vitaminas y el 19.5% con quinolonas. Los mecanismos implicados pueden ser inducción del metabolismo de un fármaco, metabolismo hepático inhibido de un profármaco, antagonismo farmacológico o en el caso de ineficacia de la insulina, debido a que varios son los medicamentos que causan incremento en los niveles de glucosa sanguínea, como corticosteroides, simpaticomiméticos, difenilhidantoína, antipsicóticos atípicos, y hormonas. Los dos primeros mecanismos mencionados causan disminución de los niveles plasmáticos del fármaco y metabolito activo respectivamente, lo que podría solucionarse con ajustes de dosis del fármaco en cuestión sustentado con medición de sus niveles plasmáticos, los cuales también se recomendaban medir al surgir interacciones que podrían causar incremento o disminución en los niveles de fármacos, en particular aquellos de estrecho margen terapéutico con potencial riesgo de toxicidad o falla terapéutica respectivamente. Cabe mencionar que la obesidad y el sobrepeso son un gran problema de salud pública en México y condicionan al desarrollo que otras comorbilidades como lo es la diabetes, que requiere entre otros tratamientos farmacológicos, el uso de insulina, por lo que la incidencia de interacciones medicamentosas potenciales con la misma, resultó elevado (Secretaría de Salud, 2013).

En cuanto a depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), segunda consecuencia clínica potencial con mayor frecuencia en las interacciones medicamentosas detectadas (10.41%), Rama y cols. (2012) la ubica en el séptimo lugar (1.48%) generalizando como toxicidad del SNC, esto debido a que en dicho estudio al llevarse a cabo en el servicio de nefrología de un hospital de tercer nivel en la India, el requerimiento de benzodiazepinas y otros hipnóticos y sedantes es menor a comparación de la demanda en una UCI,

donde la mayoría de los pacientes se encuentran sedados, lo que conlleva un menor riesgo de interacciones medicamentosas por menor uso.

De igual manera, la cardiotoxicidad que en el presente estudio resultó en tercer lugar en cuanto a frecuencia (8.41%), Rama y cols. (2012) la ubicó en sexta posición con 2.74%, la cual involucra datos clínicos como arritmias cardíacas, torsades de puntas y paro cardíaco. Al ser una de las consecuencias más frecuentes y además de relevancia clínica para el paciente ya que puede llevar a consecuencias fatales inmediatas, cuando surgía alguna interacción grave de este tipo, se recomendaba el monitoreo del electrocardiograma del paciente, lo que sustentó su toma diaria en los pacientes con riesgo lo cual no se hacía de forma rutinaria.

En cuanto a la depresión respiratoria como consecuencia potencial (7.11%), 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 aplica el riesgo de presentar depresión respiratoria, además de que dicha consecuencia también es una característica propia de los medicamentos involucrados.

Finalmente, otra consecuencia potencial por interacciones medicamentosas de relevancia clínica, aunque no de gran prevalencia en el presente estudio al ocupar la onceava posición (2.09%), fue nefrotoxicidad, en otros estudios se ha obtenido una prevalencia del 1.27%, (Rama *et al.*, 2012). Dicho estudio menciona además que los aminoglucósidos fueron responsables del 50% de las interacciones nefrotóxicas, mientras que en general en nuestro estudio, los antibióticos de uso sistémico fueron el subgrupo terapéutico con mayor participación en dichas interacciones (40.78%), y dentro de ellos, los aminoglucósidos de igual manera destacaron (47.94%), lo que revela su demanda de uso además del potencial riesgo de nefrotoxicidad no sólo por el propio fármaco, sino también por efecto aditivo de los fármacos involucrados en las interacciones.

- Seguimiento de pacientes con riesgo de nefrotoxicidad por interacciones medicamentosas potenciales

Al evaluar el caso de los tres pacientes en donde los incrementos en los valores de creatinina sérica se relacionaron en tiempo con la detección de interacciones medicamentosas nefrotóxicas potenciales, pudimos determinar como **posible** dicha consecuencia potencial al tratarse de una manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento o medicamentos y no es debida a la administración de dosis tóxicas de los mismos, lo cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos; es así como se hace mención de otros factores de riesgo que pudieron influir en la alteración del estado del paciente, sin poder determinar completamente la relación causal con el alcance de este proyecto.

Sin embargo, sienta las bases para seguir con la dinámica del monitoreo continuo de los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad, para contribuir con el equipo multidisciplinario para la mejora en la atención médica de los pacientes, así como conocer los medicamentos que por su mayor demanda de uso, estuvieron implicados en mayor medida en interacciones medicamentosas con potencial riesgo de nefrotoxicidad.

Cabe mencionar que para las interacciones vancomicina-amikacina y vancomicina-amfotericina B, hay estudios donde está establecida la causalidad entre dichas asociaciones de medicamentos y los episodios de falla renal aguda; además, como ya se hizo mención, las dosis utilizadas de los medicamentos involucrados fueron dosis habituales, no tóxicas, lo que apoya en cierta parte la etiología del evento adverso (nefrotoxicidad) atribuible a las interacciones medicamentosas detectadas (Plaza *et al.*, 2010).

En el manejo, tanto de las interacciones medicamentosas como de los eventos adversos producidos por las mismas, la farmacovigilancia se convierte en una herramienta eficaz para su detección y prevención (Plaza *et al.*, 2010).

- Limitantes

Los siguientes puntos se consideran limitantes del presente estudio:

-Uso de bases de datos extranjeras.

-Influencia estacional en las interacciones medicamentosas potenciales detectadas.

-Desarrollo del estudio en una sola UCI enfocada en enfermedades respiratorias, lo que no asegura la generalización de los resultados obtenidos para otras UCIs.

-Estudio llevado a cabo considerando los medicamentos indicados a los pacientes y no los realmente administrados, así como sin considerar la dosis administrada o el tiempo de tratamiento, es posible que la prevalencia de las interacciones medicamentosas este sobreestimada. Y por el contrario, el hecho de que hayamos considerado que los medicamentos no disponibles en las bases de datos utilizadas carecían de interacciones medicamentosas, pudo llevar a la subestimación en la detección de las mismas.

-Evaluación de las manifestaciones clínicas de las interacciones medicamentosas únicamente para aquellas con riesgo de nefrotoxicidad. Aunque se monitorearon otras consecuencias potenciales de las interacciones graves de cada paciente durante su estancia en la UCI durante la realización de este proyecto.

Capítulo 5. Conclusiones

Esta es la primera investigación de interacciones medicamentosas potenciales en el INER en el contexto de UCI. Las UCI concentran quizá la mayor polifarmacia entre los pacientes hospitalizados, de modo que este estudio permitió conocer la prevalencia, frecuencia e importancia de las interacciones medicamentosas en los pacientes de este servicio que están más propensos al desarrollo de eventos adversos asociados a la medicación debido a los múltiples factores de riesgo que poseen. Además, contribuyó a la puesta en

marcha del proyecto institucional de idoneidad de la prescripción y a la sensibilización de los profesionales de la salud respecto a la importancia de las interacciones medicamentosas.

Considerando que los pacientes en la UCI tienen alteraciones fisiológicas en adición a las condiciones clínicas desfavorables para el metabolismo de los medicamentos como choque y alteraciones en la función renal y/o hepática, debe inferirse que incluso si las interacciones potenciales no son muy significativas, deben tenerse en cuenta para la prevención de efectos adversos indeseados, y su control no sólo se lleva a cabo interrumpiendo la combinación de medicamentos, sino ajustando dosis y monitoreando la posible aparición de eventos adversos, lo cual implica la evaluación individualizada de la relación riesgo-beneficio.

Este estudio demuestra la alta prevalencia de interacciones medicamentosas potenciales en la UCI del INER; además, provee información de las interacciones medicamentosas más frecuentes y su gravedad, y en particular, acerca de los grupos terapéuticos involucrados con mayor frecuencia (antibacterianos, glucocorticoides, benzodiazepinas), lo que servirá como punto de partida para definir criterios específicos a cumplir para la prescripción de los mismos, como en el caso de antibacterianos y glucocorticoides que son ampliamente empleados en el servicio con el fin de prevenir en medida de lo posible la presencia de factores de riesgo involucrados en la aparición de PRM, mejorando de esta manera la calidad del tratamiento y reduciendo el riesgo asociado a la atención médica.

Es importante destacar que los antibacterianos, al presentar una alta prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales, en particular aquellas con riesgo de cardiotoxicidad y nefrotoxicidad, deben controlarse de forma adecuada, lo cual implica su prescripción fundamentada (evitando en la medida de lo posible el tratamiento empírico de infecciones), así como, duración del tratamiento y posología correctos de acuerdo al diagnóstico. Lo cual, de forma colateral reducirá la aparición de resistencias bacterianas, y disminuirá el riesgo de nefrotoxicidad y cardiotoxicidad por antibióticos.

Por otra parte, los glucocorticoides estuvieron involucrados en una gran cantidad de interacciones potenciales, en particular, en aquellas con riesgo potencial de ineficacia terapéutica de medicamentos como insulina, furosemida, espironolactona, isoniacida, pancuronio, quetiapina, entre otros; e ineficacia potencial de glucocorticoides por su combinación con fármacos como diazepam, difenilhidantoína, efavirenz y rifampicina; lo cual es de gran relevancia debido a su alta demanda de uso como antiinflamatorios en padecimientos de las vías respiratorias, al tratarse de una Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, aunque la mayoría de estas interacciones fueron reportadas como moderadas.

Otros medicamento involucrados en interacciones medicamentosas con riesgo de ineficacia terapéutica además de los glucocorticoides, fueron los fármacos usados en diabetes (insulina y metformina) y diuréticos, estos tres grupos de medicamentos son de alto uso en la UCI estudiada, por lo que debe considerarse en general a las interacciones como un factor que puede intervenir en la ausencia de resultados esperados, y conociendo otros de los múltiples factores involucrados, se pueden diseñar nuevas directrices de tratamiento.

El presente trabajo instituyó además la incorporación del farmacéutico al pase de visita médico, inicialmente en la UCI, con reciente extensión a los diferentes servicios clínicos del INER, lo cual ha favorecido el desarrollo de actividades no solo de idoneidad de la prescripción, sino también de farmacovigilancia, consultas farmacéuticas, seguimiento farmacoterapéutico e intervenciones farmacéuticas, apoyando al cumplimiento de estándares indispensables de seguridad del paciente en cuanto al uso y manejo de medicamentos (MMU), establecidos por el Consejo de Salubridad General para la certificación de establecimientos de atención médica. En conjunto, todas estas actividades que se están implementando por el equipo de trabajo de farmacia hospitalaria, han permitido visualizar los puntos de mejora para reducir los errores relacionados con la medicación y mejorar día a día la atención a los pacientes hospitalizados en el INER.

Capítulo 6. Perspectivas

Con la información obtenida a partir de esta investigación, se pretende generar material de apoyo para la enseñanza en la UCI del INER, como la creación de algoritmos que faciliten la toma de decisiones y el aprendizaje de los residentes que roten por dicho servicio, así como guías de práctica clínica y publicación de artículos científicos.

De igual manera, se pretende aplicar un único sistema de interoperabilidad en los diferentes servicios clínicos del INER con el fin de promover una farmacoterapia segura que contribuya con el objetivo de brindar atención médica de calidad y segura al paciente, así como mejorar todos los procesos de atención médica.

Referencias

Aronson, J. K. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol.* **2009**, 67, 599-604.

Bellido, G. D., De Luis, R. D., Eds. *Manual de nutrición y metabolismo*. Ediciones Díaz de Santos, S. A.: España, 2006; 500-502.

Blume, H.; Donath, F.; Warnke, A.; Schug, B. S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug Safety.* **2006**, 29, 769-784.

Borges, A. L.; Vázquez, P. M. M.; Fernández, L. J.; Tandrán, J. M. C.; Aguilar, H. A.; Rodríguez, B. Y. B.; Muñiz, J. M. R.; García, L. M. M. Interacciones Medicamentosas. *Acta Farm. Bonaerense.* **2002**, 21, 139-148.

Brewer, L.; Williams, D. Drug interactions that matter. *Medicine.* **2012**, 40, 371-375.

Brunton, L. L., Chabner, B. A., Knollmann, B. C., Eds. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*; Mc Graw Hill: México, 2012.

Carrasco Portugal, M. del C. *Estudios farmacocinéticos en mexicanos. Evidencia de diferencias interétnicas y sus posibles causas*. (Tesis doctoral.

Instituto Politécnico Nacional). 2008. Recuperado de <http://tesis.ipn.mx:8080/dspace/bitstream/123456789/4273/1/ESTUDIOSFARMACO.pdf>

Castro Pastrana, L. I.; Gómez Oliván, I. M. *Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica*, 1ª ed.; Universidad Autónoma del Estado de México: México, 2010.

Chavez, M. L.; Jordan, M. A.; Chavez, P. I. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sciences*. **2006**, *78*, 2146-2157.

Cheung, K. C.; Bouvy, M. L.; De Smet, P. A. Medication Errors: the importance of safe dispensing. *Br J Clin Pharmacol*. **2009**, *67*, 676-680.

Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos y Resultados Negativos asociados a la Medicación. *Ars Pharm* [Online] **2007**, *48*, 5-17.

Consejo de Salubridad General. Estándares para la Certificación de Hospitales 2012. Sistema Nacional de Certificación de Establecimientos de Atención Médica. México, D. F. 2012.

Corrie, K.; Hardman, J. G. Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Pharmacology*. **2011**, *12*, 156-159.

Drug-Reax System® Micromedex® Health Care 2.0, USA. Base de datos electrónica. Truven Healt Analytics. Actualizada periódicamente. 2013.

Durlach, Ricardo. La seguridad del sistema de utilización de medicamentos. *La revista del ITAES*. **2010**, *12*, 4-7.

Edwards, I. R.; Aronson, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. **2000**, *356*, 1255-1259.

Ferner, R. E.; Aronson, J. K. Clarification of Terminology in Medication Errors. Definitions and Classification. *Drug Saf*. **2006**, *29*, 1011-1022.

Galindo Ocaña, F. J. *Estudio de interacciones medicamentosas 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). 2010. Recuperado de http://fondosdigitales.us.es/media/thesis/1182/S_TD_PROV40.pdf

Gamundi, P. M. C. *Farmacia Hospitalaria Tomo I*; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: España, 2002; pp. 713-747.

Hammes, J. A.; Pfuetzenreiter, F.; Silveira, F.; Koenig, A.; Westphal, A. G. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. **2008**, *20*, 349-354.

Herrera, C. J. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*; El Sevier: Madrid, España, 2003; pp. 263-281.

Jiménez Torres, V. Programas de calidad farmacoterapéutica en pacientes de alto riesgo. *Calidad farmacoterapéutica*. Publicaciones de la Universidad de Valencia: España, 2006; p 538.

Juárez Giménez, J. C. *Interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P-450 en un grupo de pacientes VIH positivos*. (Tesis doctoral. Universidad de Barcelona). 2010. Recuperado de http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/1622/JCJG_TESIS.pdf;jsessionid=DBCDFAA14676AC95C32B10DB79582F68.tdx2?sequence=1

Krähenbühl-Melcher A.; Schlienger, R.; Lampert, M.; Haschke, M.; Drewe, J.; Krähenbühl, S. Drug-Related Problems in Hospitals. A review of the Recent Literature. *Drug Saf*. **2007**, *30*, 379-407.

Leape, L. L.; Kabacnenell, A. I.; Gandhi, T. K.; Carver, P.; Nolan, T. W.; Berwick, D. M. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Improv*. **1998**, *26*, 321-331.

Lorenz, I. J. *Potential Drug Interactions-Exposure and Management in Hospital and Ambulatory Settings*. (Tesis doctoral. Universidad de Basilea). 2006.

Recuperado de Mallet, L.; Spinewine, A.; Huang, A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. **2007**, *370*, 185-191.

Mendoza, P. N. *Farmacología Médica*; Editorial Médica Panamericana: México, 2008; pp. 178-184.

Moreira, R. A. M.; De Bortoli, C. S. H. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. **2011**, *66*, 9-15.

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Organización Mundial de la Salud. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html> (Consultada en Marzo 09, 2013). Comités de Farmacoterapia. Guía práctica. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos. **2003**.

Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html> (Consultada en Marzo 11, 2013). Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. Nota descriptiva N° 293. Octubre de **2008**.

Otero, L. M.; Castaño, R. B.; Pérez, E. M.; Codina, J. C.; Tamés, A. M.; Sánchez, M. T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. **2008**, *32*, 38-52.

Plaza, J.; Álamo, M.; Torres, P.; Fuentes, A.; López, F. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Med Chile*. **2010**, *138*, 452-460.

Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J. *Farmacología*; El Sevier: Barcelona, España, 2008; pp. 8-23, 113-120.

Romac, D. R.; Albertson, T. E. Drug interactions in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. **1999**, *20*, 385-399.

Secretaría de Salud
(SEDESA).http://www.salud.df.gob.mx/ssdf/index.php?option=com_content&task=view&id=4034 (Consultada en Junio 04, 2013).Portal ciudadano del Gobierno del Distrito Federal. Sobrepeso y obesidad. **2013**.

Spriet, I.; Meersseman, W.; Hoon, J.; Von Winckelmann, S.; Wilmer, A.; Willems, L. Mini-series II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. *Intens Care Med.* **2009**, 35, 603-612.

Stockley, I. H. *Stockley Interacciones farmacológicas*, 1ª Edición; Pharma Editores: Barcelona, España, 2004.

Strasinger, S. K.; Di Lorenzo, S. K. *Análisis de orina y de los líquidos corporales*, 5ª Edición; Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires, Argentina, 2008; 63, 64.

Van den Bemt, P. M. L. A.; Egberts, T. C. G.; Van den Berg, L. T. W.; Brouwers, R. B. J. Drug-related Problems in Hospitalized Patients. *Drug Saf.* **2000**, 22, 321-333.

Williams, D. J. Medication errors. *J R Coll Physicians Edinb.* **2007**, 37, 343-346.

Won, C. S.; Oberlies, N. H.; Paine, M. F. Mechanisms underlying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Therapeut.* **2012**, 136, 186-201.