

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

INCIDENCIA Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS POTENCIALES  
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA  
Dr. Israel Moreno López

ASESOR  
Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado



MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2014



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.

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dr. José Ángel Baltazar Torres  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Unidad de Cuidados Intensivos  
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dr. Israel Moreno López  
Residente del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Unidad de Cuidados Intensivos  
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro: R-2013-3501-112

## ÍNDICE

	Pág.
Resumen	4
Summary	5
Antecedentes científicos	6
Pacientes y métodos	10
Resultados	12
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27
Anexo s	29

## RESUMEN

Título: Incidencia y relevancia clínica de las potenciales interacciones farmacológicas en la unidad de cuidados intensivos.

Objetivo: Determinar la incidencia y relevancia clínica de las potenciales interacciones farmacológicas en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Pacientes y métodos: Se analizaron pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años, con estancia en la UCI >24 horas y tratamiento con dos o más fármacos. Se registraron variables demográficas y clínicas. Los fármacos prescritos durante los primeros siete días de estancia en la UCI se introdujeron en la base de datos Micromedex® 2.0. Se registraron las interacciones farmacológicas graves. Se calculó la incidencia acumulada y se realizó análisis de regresión logística para determinar la asociación entre la interacción farmacológica y mortalidad. En todos los casos un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0 para el análisis de los datos.

Resultados: Se incluyeron 107 pacientes con edad promedio de 46 años, 51.4% fueron hombres. La incidencia acumulada de interacciones farmacológicas fue de 66.28% y 182 eventos fueron clínicamente relevantes. Las interacciones más frecuentes fueron con fármacos con perfil cardiovascular, del SNC y antibióticos. Se encontró asociación entre la presencia de insuficiencia renal aguda, el número de fármacos prescritos, el tiempo de estancia en UCI y la mortalidad.

Conclusiones: Las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes son frecuentes y se asocian con mayor mortalidad en la UCI.

Palabras clave: Pacientes críticamente enfermos, potenciales interacciones farmacológicas, mortalidad.

## SUMMARY

Title: Incidence and clinical relevance of potential drug interactions in the intensive care unit.

Objective: To determine the incidence and clinical relevance of potential drug interactions in patients admitted to the intensive care unit (ICU).

Patients and Methods: Patients of both sexes, older than 16 years, with ICU stay >24 hours and treated with two or more drugs were analyzed. Demographic and clinical variables were recorded. Drugs prescribed during the first seven days of ICU stay were introduced at the Micromedex ® 2.0 database. Serious drug interactions were recorded. The cumulative incidence was calculated and logistic regression analysis was performed to determine the association between drug interaction and mortality. In all cases a p value <0.05 was considered statistically significant. SPSS version 20.0 was used for data analysis.

Results: 107 patients were included with mean age 46 years, 51.4% were men. The cumulative incidence of drug interactions was 66.28% and 182 events were clinically relevant. The most common interactions occurred with drugs with action cardiovascular, CNS and antibiotics. Association between the presence of acute renal failure, number of drugs prescribed, length of stay in ICU and mortality was found.

Conclusions: Clinically relevant drug interactions are common and are associated with increased ICU mortality.

Keywords: Critically ill patients, potential drug interactions, mortality.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Una interacción farmacológica se define como la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. Se presenta cuando se administran dos o más medicamentos en un tratamiento.<sup>1-3</sup> Existen fármacos que al asociarse potencian sus efectos obteniendo un beneficio terapéutico. Sin embargo, otras interacciones farmacológicas pueden no ser beneficiosas sino perjudiciales y pueden complicar la evolución clínica del paciente, ya sea porque originan efectos adversos por exceso o porque tienen una respuesta insuficiente por defecto, generando una interacción farmacológica adversa.<sup>1, 3</sup> En ocasiones los medicamentos administrados no necesitan interactuar físicamente uno con otro para producir el efecto.<sup>3</sup>

Las interacciones farmacológicas tienen diferentes clasificaciones dependiendo de la manera en la que se presentan o la vía a través de la cual ocurre dicha interacción. Estas pueden ser de carácter farmacéutico, farmacocinético o farmacodinámico.<sup>1-3</sup> Las de tipo farmacéutico se producen por incompatibilidades de tipo físico-químico que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Las farmacodinámicas se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación y las de tipo farmacocinético se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación de otro fármaco cuyo efecto es modificado.<sup>1-3</sup>

Existen diversos datos sobre la frecuencia de las potenciales interacciones farmacológicas a nivel mundial. Su prevalencia tiene una gran variabilidad dependiendo del escenario donde se estén evaluado, es decir ya sean en la comunidad o en un medio hospitalario; la naturaleza de la interacción, el método y la forma utilizada para clasificar las interacciones, las características del personal que prescribe los medicamentos y el tipo de paciente.<sup>3</sup> En el medio hospitalario se ha reportado entre 3 y 73%.<sup>3-5</sup>

La incidencia de interacciones farmacológicas aumenta exponencialmente con el número de fármacos prescritos.<sup>6</sup> Se estima que la frecuencia de interacciones medicamentosas varía entre 3 y 5% en los pacientes que usan un número menor de medicamentos y que aumenta de 10 a 20% en aquellos que usan de 10 a 20 fármacos.<sup>7</sup> Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4% entre los que reciben de 0 a 5 medicamentos, a 28% en los que reciben de 11 a 15 y a 54% en los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos.<sup>8</sup> De acuerdo a un modelo matemático, si un paciente está tomando 5

medicamentos, tiene 50% de probabilidad de sufrir una interacción farmacológica clínicamente importante. Cuando son 7 los fármacos por paciente, la probabilidad aumenta al 100%. De ellos, 20% podrían tener reacciones adversas severas.<sup>9</sup>

Las interacciones medicamentosas son causantes del 4.4% de todas las hospitalizaciones atribuidas a fármacos y representan 4.6% de todas las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados.<sup>10, 11</sup> En la literatura se reportan tasas de potenciales interacciones farmacológicas que van desde el 5.4 al 63%. Estas discrepancias se deben a los diferentes métodos utilizados para clasificar a las interacciones farmacológicas, la duración de los periodos de estudios y las poblaciones estudiadas.<sup>6</sup> Las interacciones farmacológicas pueden ser responsables del 3 al 5% de los eventos adversos relacionados a fármacos en el hospital.<sup>12</sup>

Aunque se considera que las reacciones adversas a fármacos son comunes en la UCI, los estudios sobre potenciales interacciones farmacológicas en la UCI son escasos. Su incidencia es difícil de identificar, pero puede acercarse a 29.7% y algunos estudios consideran hasta el 72% de interacciones farmacológicas presentes en pacientes críticos.<sup>8, 13, 14-18</sup> En un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico de paciente admitidos a una UCI médica, se encontró que el 7.5% de los enfermos fueron admitidos por un evento adverso relacionado a fármacos. Aproximadamente el 50% de estos eventos estuvieron relacionados a interacciones farmacológicas.<sup>13</sup>

Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de interacciones medicamentosas, aquellos relacionados al paciente, al medicamento y a la prescripción médica. Algunas poblaciones de pacientes como los ancianos, inmunodeprimidos, sometidos a procedimientos quirúrgicos y hospitalizados en la UC) son vulnerables a las interacciones farmacológicas. Los factores relacionados con el medicamento incluyen su potencia como inductor o inhibidor enzimático y el margen terapéutico del fármaco, es decir, la relación entre la dosis máxima tolerada y la dosis terapéutica, equivalente al índice terapéutico. Los factores de riesgo asociados a la prescripción médica derivan del número de medicamentos prescritos al paciente.<sup>14</sup>

Los pacientes críticamente enfermos son susceptibles a la interacción farmacológica debido a la polifarmacia. En ellos se prescriben con frecuencia varios medicamentos que potencialmente pueden interactuar unos con otros. Un problema importante con las interacciones fármaco-fármaco en estos enfermos es la posible pérdida de la eficacia terapéutica, lo que conduce al fracaso del tratamiento. La fisiología cambiante de los



pacientes críticos causa variaciones en la absorción, distribución, metabolismo, excreción y el efecto farmacodinámico de los medicamentos. La insuficiencia cardiaca condiciona disminución de la absorción, metabolismo y excreción de los fármacos, mientras que la insuficiencia renal favorece la acumulación del fármaco original y sus metabolitos. Los cambios en el flujo sanguíneo hepático, la unión a proteínas, la función enzimática y la disminución de la masa hepatocelular que ocurren en la insuficiencia hepática, pueden alterar el aclaramiento de varios medicamentos. En fin, las alteraciones en el estado hídrico, las funciones cardiaca, renal y hepática y las concentraciones de proteínas séricas en el enfermo crítico, hacen que sea necesario poner mayor atención en la selección de fármacos y modificar su dosificación.<sup>16-19</sup>

La evaluación de las potenciales interacciones farmacológicas se ha realizado de diferentes maneras a lo largo del tiempo. Se han empleado manuales de farmacología especializados en el reporte de interacciones o mediante sistemas electrónicos con fuentes locales o internacionales de información, a través de los cuales se confrontan con la evidencia actual en la literatura médica, para identificar las potenciales interacciones, su relevancia y sus consecuencias clínicas.<sup>3, 20, 21</sup> Ejemplo de ello es el sistema Micromedex,<sup>20</sup> el cual identifica las potenciales interacciones farmacológicas a partir de la evaluación de evidencia existente en la literatura médica en relación a los fármacos empleados, considerando en los estudios, el diseño, los participantes, la metodología empleada y sus conclusiones.<sup>20</sup> El uso de un software de interacciones farmacológicas se ha recomendado para apoyar la toma de decisiones clínicas en la identificación de dichos eventos. Estos sistemas de bases de datos son una guía de referencia para la toma de decisiones al momento de realizar una prescripción médica.<sup>20, 21</sup>

Resulta importante realizar la distinción del concepto de interacción farmacológica y los conceptos de reacción adversa a medicamentos e intoxicación medicamentosa. Una reacción adversa a medicamento se define, de acuerdo a la norma oficial mexicana para la instalación y operación de la farmacovigilancia, como “cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica”.<sup>22</sup> Por otra parte, una intoxicación medicamentosa se define como una serie de manifestaciones de los efectos adversos de los fármacos administrados terapéuticamente o en el curso de técnicas de diagnóstico.<sup>23, 24</sup>

Resulta importante distinguir estos dos conceptos, los cuales no requieren que se involucren dos o más fármacos, a diferencia de las interacciones farmacológicas, para las cuales es indispensable este punto. Otro aspecto es que una interacción farmacológica puede derivar en una reacción adversa o en una potencial intoxicación a consecuencia de la combinación de los fármacos.<sup>21, 22</sup>

En este contexto, el propósito del presente estudio es identificar la incidencia y relevancia clínica de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en una UCI.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo en pacientes críticamente enfermos hospitalizados en la UCI de un hospital de enseñanza del tercer nivel de atención, entre el 1 de septiembre de 2013 y el 1 de enero del 2014. Se incluyeron hombres y mujeres, mayores de 16 años, con estancia en la UCI mayor de 24 horas y que recibieron tratamiento con dos o más fármacos. Se excluyeron aquellos en los que no se administraron los fármacos prescritos, reingresos a la UCI, con estancia hospitalaria previa mayor a 5 días y pacientes embarazadas. Una vez ingresado un paciente al estudio se registraron las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, edad, comorbilidades presentes, fecha de ingreso hospitalario, fecha de ingreso a la UCI, motivo de ingreso a la UCI, calificación en las escalas APACHE II y SOFA, tipo de paciente (médico o quirúrgico), tiempo de estancia en la UCI y condición clínica al egreso de la misma (vivo o muerto). El manejo del paciente se dejó a criterio del médico tratante. Para determinar la presencia de potenciales interacciones farmacológicas se revisaron diariamente las indicaciones médicas durante la estancia del paciente en la UCI y los fármacos prescritos, confrontándolos con la hoja de seguimiento de enfermería para capturar únicamente aquellos medicamentos que se administraron al paciente. Los fármacos administrados se introdujeron en la base de datos Micromedex® versión 2.0 (anexo 1), que consiste en una base de datos de la empresa Thomson Healthcare, actualizada con información al día de todos los medicamentos que se pueden usar en un servicio de salud, tanto en dosis, vías de administración, indicaciones y efectos adversos producidos. Dentro de sus herramientas se utilizan las bases de datos Drug REAX y Drug DEX, que indican de forma general las posibles interacciones que pudiesen presentarse con la asociación de medicamentos y las clasifican de acuerdo a su grado de gravedad como: contraindicado, grave, moderada y leve. Mediante esta base de datos se identificó el número y el tipo de potenciales interacciones medicamentosas, registrando aquellas que la base de datos señale como graves, en donde la interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves. En el momento de identificar alguna interacción farmacológica de cualquier tipo, se notificó al médico tratante, quedando a su consideración la modificación o continuación de la prescripción, sin intervención alguna de los investigadores.

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables numéricas con distribución normal se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar y como mediana con rango intercuartil (RIC) para aquellas con distribución no normal. Las nominales se expresan como porcentaje. La forma de calcular la incidencia se realizó dividiendo el número de sujetos que presentaron alguna interacción farmacológica entre el número total de sujetos expuesto a desarrollar una interacción medicamentosa durante su estancia en la UCI en el periodo de estudio. Se realizó análisis de regresión logística para determinar la asociación entre la presencia de una interacción farmacológica y la condición clínica al egreso de la misma. En el modelo de regresión se incluyeron además edad, sexo, calificación en la escala APACHE II y calificación en la escala SOFA. En todos los casos, un valor de  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico Statistical Package for Social Science versión 20.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 20.0 para Windows, Armonk, NY) para el análisis de los datos.

## RESULTADOS

En total, 107 pacientes fueron ingresados al estudio, la edad promedio fue de  $46 \pm 17$  años y 51.4% (55/107) fueron hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (33.6%, 36/107), diabetes mellitus (30.8%, 33/107) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3.7%, 4/107). La mayoría fueron pacientes quirúrgicos (63.6%, 68/107). El 73% (79/107) tenía ventilación mecánica invasiva al ingreso a la UCI, 26.2% (28/107) insuficiencia renal aguda, 18.7% (20/107) inmunocompromiso, 15.9% (17/107) insuficiencia renal crónica y 5.6% (6/107) insuficiencia hepática aguda. El 7.5% (8/107) se encontraban con terapia de reemplazo renal previa. El promedio de fármacos prescritos durante el periodo de seguimiento fue de  $6.98 \pm 2.11$ . Las calificaciones promedio en las escalas APACHE II y SOFA a las 24 horas de estancia en la UCI fueron de  $9.91 \pm 5.77$  y  $5.95 \pm 3.58$ , respectivamente. La mortalidad global fue del 16.8% (Tabla 1).

Las causas de ingreso a la UCI se muestran en la Gráfica 1, destacan la patología cardiovascular (39%, 42/107), postquirúrgico de alto riesgo (20%, 21/107), enfermedades neurológicas (13%, 14/107) y enfermedades metabólicas (11%, 12/107).

En la Tabla 2 se muestra la comparación de las variables demográficas y clínicas entre los sujetos con y sin interacciones farmacológicas. Las interacciones se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes médicos en comparación con los quirúrgicos (30 vs 9, respectivamente) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0.02$ ). La insuficiencia renal aguda al ingreso a la UCI fue significativamente más frecuente en los pacientes con interacciones farmacológicas (22 vs 6,  $p = 0.04$ ) y el promedio de fármacos prescritos fue significativamente mayor en los enfermos con interacciones farmacológicas, en comparación con los que no las tuvieron ( $7.96 \pm 1.82$  vs  $5.37 \pm 1.49$ , respectivamente), con  $p < 0.0001$ . No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de las características de la población.

En relación a las variables pronósticas, se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la estancia en la UCI, con mayor número de días (4, RIC 2 - 8 días) en aquellos que presentaron interacciones farmacológicas en comparación con los que no las presentaron (2, RIC 2 - 3.5 días,  $p < 0.0001$ ). Del mismo modo, la mortalidad fue mayor en los sujetos con interacciones que en los sujetos sin interacciones farmacológicas (25.37% vs 2.5%, respectivamente) con  $p = 0.002$  (Tabla 3).

Durante los primeros 5 días de estancia en la UCI, el número de fármacos prescritos por día fue significativamente mayor en los sujetos que presentaron interacciones farmacológicas que en aquellos que no las presentaron. En los dos últimos días, las diferencias no alcanzaron significancia estadística (Tabla 4).

La incidencia acumulada de interacciones farmacológicas durante el periodo completo de seguimiento, es decir, la probabilidad de que un paciente presente una interacción farmacológica durante su estancia en la UCI fue del 66.28% (Tabla 5).

Del total de interacciones farmacológicas, se encontraron 182 eventos clínicamente relevantes (Tabla 6). En esta tabla se describe también la consecuencia clínica y/o farmacológica de la interacción, así como el número de eventos en cada tipo. Además, se menciona si existen guías de práctica clínica que recomienden su prescripción. Destacan las interacciones que tienen una recomendación por alguna guía de práctica como son ácido acetil salicílico (ASA) con clopidogrel o enoxaparina, clopidogrel - enoxaparina, fentanilo - midazolam y fentanilo - propofol. Entre las que no tienen recomendación por alguna guía de práctica clínica para su prescripción, destacan por su mayor número de eventos las interacciones digoxina - norepinefrina, ciprofloxacino - insulina, amikacina - furosemide y amiodarona - digoxina.

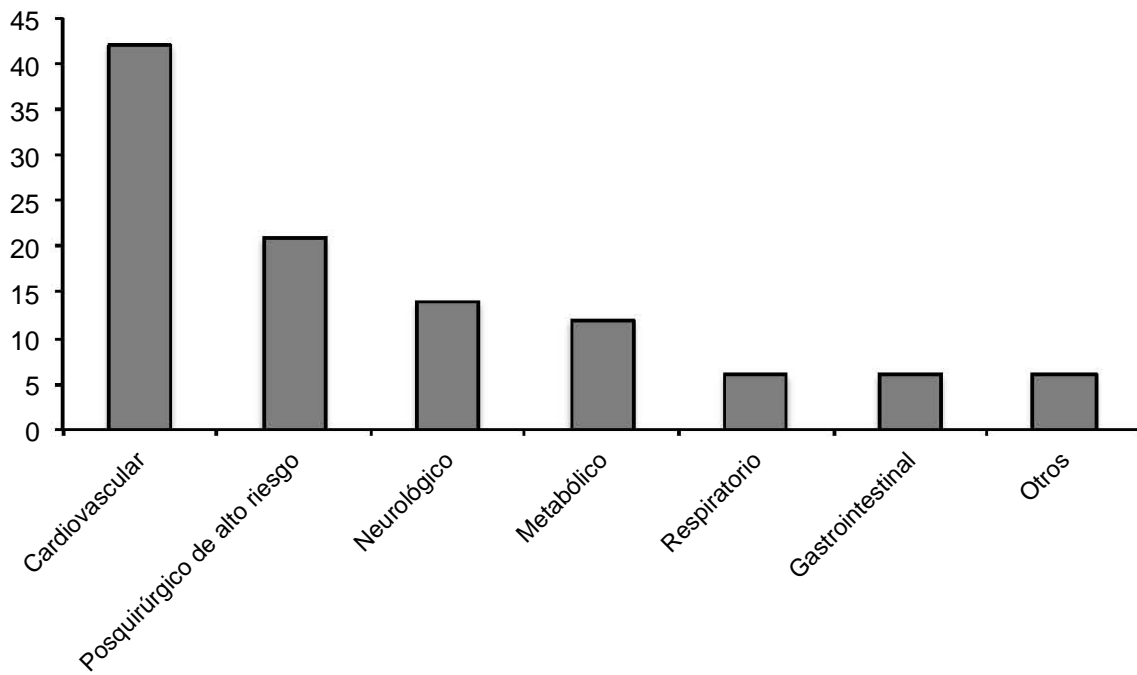
En el análisis de regresión logística univariado, las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con mortalidad fueron el uso de ventilación mecánica al ingreso a la UCI, la presencia de insuficiencia renal aguda, la presencia de interacción farmacológica durante todo el periodo de seguimiento y en los días dos y tres de estancia en UCI, la calificación en la escala SOFA al ingreso a la UCI y la calificación en la escala APACHE II.

Para el análisis multivariado se realizaron dos modelos de asociación. En el primero se incluyeron todas las variables que tuvieron asociación significativa en el univariado, encontrando que la presencia de interacción farmacológica durante todo el periodo de estudio tuvo un riesgo relativo de 15.78 (IC95% 1.72 - 144.73), con  $p = 0.015$ , ajustado para el uso de ventilación mecánica al ingreso a UCI, la presencia de insuficiencia renal aguda al ingreso a UCI y las calificaciones en las escalas APACHE II y SOFA (Tabla 8). En el segundo modelo se incluyó solamente la interacción farmacológica y la presencia de insuficiencia renal aguda al ingreso a la UCI, manteniéndose la asociación estadísticamente significativa para ambas variables con la mortalidad en la UCI (Tabla 9).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población de estudio

N	107
Edad (años)	46.91 ± 17.77
Sexo, n (%)	
Hombres	55 (51.4)
Mujeres	52 (48.6)
Comorbilidades, n (%)	
Hipertensión arterial sistémica	36 (33.6)
Diabetes mellitus	33 (30.8)
EPOC	4 (3.7)
Tipo de paciente, n (%)	
Quirúrgico	68 (63.6)
Médico	39 (36.4)
Ventilación mecánica al ingreso, n (%)	79 (73)
Insuficiencia renal aguda, n (%)	28 (26.2)
Insuficiencia renal crónica, n (%)	17 (15.9)
Terapia de reemplazo renal previo al ingreso a UCI, n (%)	8 (7.5)
Insuficiencia hepática aguda, n (%)	6 (5.6)
Inmunocompromiso, n (%)	20 (18.7)
Promedio de fármacos prescritos	6.98 ± 2.11
Calificación APACHE II a las 24 horas de estancia en la UCI	9.91 ± 5.77
Calificación SOFA al ingreso a la UCI	5.95 ± 3.58

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, UCI = unidad de cuidados intensivos, APACHE = acute physiology and chronic health evaluation, SOFA = sequential organ failure assessment



Gráfica 1. Causas más frecuentes de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos



Tabla 2. Comparación de las características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin interacciones farmacológicas

	Con interacciones	Sin interacciones	p
N	67	40	p
Edad (años)	44.57 ± 17.70	50.85 ± 17.42	0.07*
Sexo, n			
Hombres	36	19	
Mujeres	31	21	
Comorbilidades, n			
Hipertensión arterial sistémica	21	15	0.53°
Diabetes mellitus	21	12	0.88°
EPOC	2	2	0.63
Tipo de paciente, n			
Quirúrgico	37	31	0.02°
Médico	30	9	
Ventilación mecánica al ingreso, n	50	29	0.82°
Insuficiencia renal aguda, n	22	6	0.04°
Insuficiencia renal crónica, n	11	6	0.85°
Terapia de reemplazo renal previo al ingreso a UCI, n	4	4	0.44
Insuficiencia hepática aguda, n	3	3	0.67
Inmunocompromiso, n	14	6	0.45°
Promedio de fármacos prescritos	7.96 ± 1.82	5.37 ± 1.49	0.0001*
Calificación APACHE II a las 24 horas de estancia en la UCI	10.09 ± 6.26	9.6 ± 4.87	0.67*
Calificación SOFA al ingreso a la UCI	6.28 ± 3.67	5.4 ± 3.39	0.21*

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, UCI = unidad de cuidados intensivos, APACHE = acute physiology and chronic health evaluation, SOFA = sequential organ failure assessment

\* Prueba T de Student, ° Prueba Ji cuadrada, | Prueba exacta de Fisher

Tabla 3. Variables pronósticas de los pacientes con y sin interacciones farmacológicas

	Con interacciones	Sin interacciones	p
N	67	40	
Días de estancia hospitalaria previo al ingreso a la UCI	0 (0 - 4)	1.5 (0 - 9.75)	0.066*
Días de estancia en la UCI	4 (2 - 8)	2 (2 - 3.5)	0.0001*
Mortalidad en la UCI, n (%)	17 (25.37)	1 (2.5)	0.002°

UCI = unidad de cuidados intensivos, \* U de Mann Whitney, ° Ji cuadrada

Tabla 4. Comparación del número promedio de fármacos prescritos durante la estancia en la UCI

	Con interacciones	Sin interacciones	p
N	67	40	
Día 1	7.22 ± 2.32	5.45 ± 2.17	0.0001°
Día 2	7.88 ± 2.42	5.48 ± 1.57	0.0001°
Día 3	8.23 ± 2.43	6 ± 1.78	0.0001°
Día 4	8.67 ± 2.49	5.73 ± 2.49	0.001°
Día 5	9.08 ± 2.06	5.10 ± 2.92	0.002°
Día 6	9 ± 2.13	8 ± 2.64	0.58°
Día 7	8.96 ± 2.40	6*	0.23°

UCI = unidad de cuidados intensivos, \* un solo sujeto, ° T de Student

Tabla 5. Incidencia de interacciones farmacológicas en la UCI

	N	Sin interacción	Con interacción	Riesgo del periodo	Incidencia acumulada	Incidencia (%)
Día 1	107	58	49	0.46	0.458	45.80
Día 2	107	47	11	0.19	0.561	56.07
Día 3	83	26	4	0.09	0.598	59.81
Día 4	60	16	2	0.08	0.629	62.90
Día 5	47	11	0	0.00	0.629	62.90
Día 6	33	3	1	0.09	0.663	66.28
Día 7	26	1	0	0.00	0.663	66.28

UCI = unidad de cuidados intensivos

Tabla 6. Frecuencia de interacciones farmacológicas identificadas y su relevancia clínica

Interacción	¿Existe Guía de práctica clínica que recomienda su prescripción?	Consecuencia	No. Eventos
Ácido Acetilsalicílico-Clopidogrel	Si	El uso concomitante de aspirina y clopidogrel puede resultar en un incremento del riesgo de sangrado.	21
Ácido Acetilsalicílico-Enoxaparina	Si	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y agentes antiinflamatorios no esteroideos puede resultar en un incremento del riesgo de sangrado.	19
Clopidogrel-Enoxaparina	Si	El uso concomitante de clopidogrel y anticoagulantes puede resultar en un incremento del riesgo de sangrado.	19
Digoxina-Norepinefrina	No	El uso concomitante de digoxina y norepinefrina puede resultar en un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (arritmias).	16
Ciprofloxacino-Insulina	No	El uso concomitante de fluoroquinolonas y agentes antidiabéticos puede resultar en cambios en la glucosa sanguínea e incrementar el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.	13
Amikacina-Furosemida	No	El uso concomitante de amikacina y furosemida puede resultar en un incremento de la concentración plasmática y tular de amikacina, efectivo aditivo de ototoxicidad y/o nefrotoxicidad.	12
Amiodarona-Digoxina	No	El uso concomitante de digoxina y amiodarona puede resultar en toxicidad por digoxina (nauseas, vómito, arritmias cardiacas).	12
Nimodipino-Difenilhidantoína	No	El uso concomitante de nimodipino y fenitoina resulta en la disminución de la concentración plasmática y reducción del efecto del nimodipino.	8
Ciprofloxacino-Fluconazol	No	El uso concomitante de ciprofloxacino y fluconazol puede resultar en un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.	7
Enoxaparina-Indometacina	No	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y agentes antiinflamatorios no esteroideos puede resultar en un incremento del riesgo de sangrado.	5
Fluconazol-Haloperidol	No	El uso concomitante de fluconazol y antipsicóticos puede resultar en un incremento de cardiotoxicidad (prolongación del QT, torsada de pointes, paro cardiaco).	5
Fentanilo-Midazolam	Si	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede resultar en un incremento del riesgo de depresión del SNC.	3
Amiodarona-Ranitidina	No	El uso concomitante de amiodarona y ranitidina puede resultar en un incremento de la exposición a amiodarona.	3
Ciprofloxacino-Haloperidol	No	El uso concomitante de ciprofloxacino y haloperidol puede resultar en un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.	3
Clopidogrel-Omeprazol	No	El uso concomitante de clopidogrel y omeprazol puede resultar en reducción de la eficacia clínica del clopidogrel e incrementar el riesgo de trombosis.	3
Dexametasona-Nimodipino	No	El uso concomitante de dexametasona y nimodipino puede resultar en disminución de la concentración plasmática y reducción del efecto del nimodipino.	3
Haloperidol-Metoclopramida	No	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede resultar en un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.	3
Nifedipino-Difenilhidantoína	No	El uso concomitante de nifedipino e inductores de CYP3A4 puede resultar en una disminución de la exposición de nifedipino.	3
Bromocriptina-Metoclopramida	No	El uso concomitante de bromocriptina y metoclopramida puede resultar en un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, taquicardia, hipertermia, mioclonus, cambios en el estado).	2
Enalapril-Losartan	No	El uso concomitante de IECA y ARA II puede resultar en un incremento del riesgo de eventos adversos (Ejemplo hipotensión, síncope, hiperkalemia, cambios en la función renal y falla renal aguda).	2
Ketorolaco-Difenilhidantoína	No	El uso concomitante de ketorolaco y anticonvulsivantes puede resultar en una disminución de la eficacia anticonvulsivante.	2
Vancomicina-Gentamicina	No	El uso concomitante de vancomicina y gentamicina puede resultar en Nefrotoxicidad.	2
Fentanilo-Propofol	Si	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede resultar en un incremento del riesgo de depresión del SNC.	1
Amikacina-Vecuronio	No	El uso concomitante de aminoglucósidos y bloqueadores neuromusculares no despolarizantes puede resultar prolongar el bloqueo neuromuscular y producir depresión respiratoria y parálisis.	1
Amiodarona-Amlodipino	No	El uso concomitante de amiodarona y bloqueadores de canales de calcio puede resultar en bradicardia, bloqueo AV, paro sinusal.	1
Amiodarona-Metoprolol	No	El uso concomitante de amiodarona y bloqueadores beta adrenérgicos puede resultar en Hipotensión, bradicardia o paro cardiaco.	1
Amiodarona-Nifedipino	No	El uso concomitante de amiodarona y bloqueadores de canales de calcio puede resultar en bradicardia, Bloqueo AV, paro sinusal.	1
Azitromicina-Haloperidol	No	EL uso concomitantes de azitromicina y haloperidol puede resultar en un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.	1
Buprenorfina-Fentanilo	No	El uso concomitante de fentanil y depresores del SNC puede resultar en un incremento del riesgo de depresión del SNC.	1
Enoxaparina-Ketorolaco	No	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y agentes antiinflamatorios no esteroideos puede resultar en un incremento del riesgo de sangrado.	1
Fentanilo-Difenilhidantoína	No	EL uso concomitante de fentanil e inductores de CYP3A4 puede resultar en disminución concentración plasmática del fentanil.	1
Fluconazol-Ondansetrón	No	El uso concomitante de fluconazol y ondansetrón puede resultar en un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.	1
Gabapentina-Ketorolaco	No	El uso concomitante de ketorolaco y anticonvulsivante puede resultar en una disminución de la eficacia anticonvulsiva.	1
Lidocaina-Difenilhidantoína	No	El uso concomitante de lidocaina y fenitoina puede resultar en efectos aditivos depresivos cardiacos; Disminución de la concentración sérica de la Lidocaina.	1
Midazolam-Fenobarbital	No	El uso concomitante de barbitúricos y benzodiazepinas puede resultar en depresión respiratoria aditiva.	1
Nifedipino-Prednisona	No	El uso concomitante de nifedipino e inductores CYP3A4 puede resultar en una disminución de la efectividad de nifedipino.	1
Ondansetrón-Octreotide	No	El uso concomitante de octreotide y ondansetrón puede resultar en un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.	1
Piperacilina/tazobactam-Vecuronio	No	El uso concomitante de piperacilina y vecuronio puede resultar en una mayor / prolongar el bloqueo neuromuscular que puede conducir a depresión respiratoria y parálisis.	1

Total: 182

Tabla 7. Análisis de regresión logística univariado para identificar variables asociadas con mortalidad en los pacientes hospitalizados en la UCI

	RR	IC95%	p
Uso de ventilación mecánica al ingreso a la UCI	4.435	0.941 - 20.91	0.06**
Insuficiencia renal aguda al ingreso a la UCI	4.931	1.702 - 14.287	0.003**
Insuficiencia renal crónica al ingreso a la UCI	2.468	0.745 - 8.173	0.139
Insuficiencia hepática al ingreso a la UCI	2.656	0.448 - 15.742	0.282
Interacción farmacológica durante todo el período	13.26	1.69 - 104.016	0.014**
Interacción farmacológica el día 1 de estancia en la UCI	2.109	0.748 - 5.946	0.158
Interacción farmacológica el día 2 de estancia en la UCI	4.487	1.369 - 14.712	0.013**
Interacción farmacológica el día 3 de estancia en la UCI	6.5	1.362 - 31.018	0.019**
Interacción farmacológica el día 4 de estancia en la UCI	2	0.531 - 7.539	0.306
Interacción farmacológica el día 5 de estancia en la UCI	3.789	0.707 - 20.297	0.12
Interacción farmacológica el día 6 de estancia en la UCI	3.176	0.33 - 30.622	0.317
Interacción farmacológica el día 7 de estancia en la UCI	1.077	0.156 - 7.42	0.94
Calificación SOFA al ingreso a la UCI	1.345	1.144 - 1.58	0.0001**
Calificación APACHE II a las 24 horas de estancia en la UCI	1.17	1.061 - 1.289	0.002**
Días de estancia hospitalaria previo al ingreso a UCI	0.951	0.864 - 1.047	0.306

UCI = unidad de cuidados intensivos, RR = riesgo relativo, IC95% = intervalo de confianza del 95%, SOFA = sequential organ failure assessment, APACHE = acute physiology and chronic health evaluation

\* Incluidas en el modelo multivariado

Tabla 8. Análisis de regresión logística multivariado para identificar variables asociadas con mortalidad en los pacientes hospitalizados en la UCI

	RR	IC95%	p
Uso de ventilación mecánica al ingreso a la UCI	4.483	0.572 - 35.115	0.153
Insuficiencia renal aguda al ingreso a la UCI	1.49	0.374 - 5.928	0.572
Interacción farmacológica durante todo el período	15.783	1.721 - 144.73	0.015
Calificación SOFA al ingreso a la UCI	1.246	1.001 - 1.551	0.037
Calificación APACHE II a las 24 horas de estancia en la UCI	1.082	0.954 - 1.227	0.22

UCI = unidad de cuidados intensivos, RR = riesgo relativo, IC95% = intervalo de confianza del 95%, SOFA = sequential organ failure assessment, APACHE = acute physiology and chronic health evaluation

Tabla 9. Análisis de regresión logística multivariado para identificar variables asociadas con mortalidad en los pacientes hospitalizados en la UCI

	RR	IC95%	p
Insuficiencia renal aguda al ingreso a la UCI	3.937	1.296 - 11.955	0.016
Interacción farmacológica durante todo el período	10.91	1.362 - 87.373	0.024

UCI = unidad de cuidados intensivos, RR = riesgo relativo, IC95% = intervalo de confianza del 95%



## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de interacciones farmacológicas en el contexto de la UCI en nuestro país. La presencia de interacciones fármaco-fármaco resultó muy frecuente en la muestra analizada, 66.28%, siendo así una condición que requiere la atención de los médicos tratantes. Las interacciones clínicamente relevantes también fueron frecuentes y con consecuencias clínicas importantes, además de que mostraron una fuerte asociación con el riesgo de muerte durante la estancia en UCI.

Previamente ya se ha descrito en algunos estudios que la presencia de interacciones fármaco-fármaco puede contribuir a la morbilidad y mortalidad del paciente en estado crítico, siendo en muchos casos prevenibles.<sup>4</sup>

Los pacientes críticamente enfermos tienen diferentes factores que los hacen susceptibles de sufrir interacciones farmacológicas. Por un lado las alteraciones fisiopatológicas propias del enfermo grave y por el otro la polifarmacia.<sup>2</sup> Este aspecto no ha sido suficientemente evaluado en este grupo de pacientes y existe poca conciencia en nuestro medio de su real importancia.

La evaluación de las potenciales interacciones farmacológicas se ha realizado de diferentes maneras a lo largo del tiempo. Se han empleado manuales de farmacología especializados en el reporte de interacciones o mediante sistemas electrónicos con fuentes locales o internacionales de información, a través de los cuales se confrontan con la evidencia actual en la literatura médica, para identificar las potenciales interacciones, su relevancia y sus consecuencias clínicas.<sup>3, 20, 21</sup>

Nosotros empleamos el programa Micromedex<sup>20</sup> con sus herramientas Drug REAX y Drug DEX, el cual identificó un total de 182 interacciones fármaco-fármaco como potencialmente relevantes (graves), presentes en 67 de los sujetos estudiados. De las características relevantes en nuestra población resaltan la presencia de insuficiencia renal aguda en los sujetos con interacciones, lo cual podría ser un factor que potencie la consecuencia de algunas de las interacciones identificadas.

El tiempo de estancia en la UCI (4 contra 2 días) y la mortalidad (25.37% contra 2.5%) fueron mayores en la población con interacciones que en aquellos sin interacciones farmacológicas, con diferencias estadísticamente significativas. En el análisis multivariado, se mantuvo la asociación con la mortalidad, sin que esto signifique que existe una asociación causal entre ellas.

Nuestros resultados coinciden con otras publicaciones, en donde se documenta que hay una correlación significativa entre el número de fármacos empleados y la incidencia de interacciones farmacológicas,<sup>18</sup> así como la asociación entre interacción farmacológica y mayor estancia en UCI.<sup>6</sup>

Un aspecto importante a discutir es el haber identificado interacciones fármaco-fármaco que tienen una recomendación basada en alguna guía de práctica clínica, como la combinación de fármacos empleados en la atención de cardiopatía isquémica y de analgesia y sedación en el paciente críticamente enfermo.

Las consecuencias de estas interacciones son principalmente el incremento del riesgo de sangrado para los fármacos con acción de anti-agregación plaquetaria y/o anticoagulante utilizados en la atención de la cardiopatía isquémica, y el incremento en el riesgo de depresión de sistema nervioso central (SNC) para los fármacos sedantes y analgésicos. El resto de las interacciones farmacológicas que no cuentan con guía de práctica clínica para su prescripción, corresponden a fármacos que actúan a nivel de sistema cardiovascular, SNC y antibióticos. Un estudio reportó que los fármacos con acción en el aparato digestivo fueron lo que presentaron mayor frecuencia de interacciones farmacológicas, seguidos de los medicamentos antiinfecciosos, con acción en el aparato cardiovascular y en el SNC.<sup>8</sup>

La presencia de interacción fármaco-fármaco no es sinónimo de prescripción inadecuada, como se demuestra con las interacciones que se encuentran relacionadas con una recomendación de práctica clínica. Sin embargo, si obligan al médico que las prescribe a prestar mayor atención a sus potenciales consecuencias y/o asociaciones.

Las desventajas del presente estudio son que se realizó únicamente en un centro hospitalario, con muestra reducida. Sin embargo, este estudio puede ser empleado como referencia para la generación de próximas investigaciones en esta área. Otra desventaja o limitación que hay que destacar son las propias del programa Micromedex,<sup>20</sup> que no alerta sobre la duplicidad del grupo ni las interacciones entre 3 o más fármacos.

El reconocimiento de la existencia de interacciones farmacológicas, como parte de la farmacovigilancia, se convierte en una herramienta eficaz para su prevención. A pesar de que no todas las interacciones farmacológicas pueden ser prevenidas, la difusión del conocimiento para los profesionales de la salud, en lo que se refiere a los principales factores de riesgo, así como el mecanismo de acción de las interacciones, permitirá disminuir la frecuencia de estos eventos y limitar sus efectos deletéreos.

## CONCLUSIONES

- Las interacciones fármaco-fármaco en la unidad de cuidados intensivos tiene una incidencia alta.
- Las Interacciones fármaco-fármaco clínicamente relevantes fueron frecuentes.
- Las consecuencias clínicas más relevantes fueron el aumento de riesgo de sangrado y depresión del SNC.
- Las interacciones fármaco-fármaco se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en la UCI.
- Los resultados encontrados en este estudio pueden ayudar a mejorar el proceso de atención del paciente críticamente enfermo, mejorando la calidad de la prescripción farmacológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hartshorn EA. Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 2006;40:112-3.
2. Hammes J, Pfuetzenreiter F, Koenig S, et al. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20:349-54.
3. Hasten P, Horn J. The top 100 drug interactions. A guide to patient management 2013 edition. Applied Therapeutics Inc. USA.
4. Rosas-Carrasco O, Garcia-Peña C, Sánchez-García S, et al. Potential DDIs and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011;63:564-73.
5. Goldberg R, Mabee J, Chan L. et al. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14:447-50.
6. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit. *Clin Drug Investig* 2011;31:309-16.
7. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sei* 2006;9:427-33.
8. Fontenele R, De Bortoli S. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2009;17:1-7.
9. Karas S. The potential for drug interactions. *Ann Emerg Med* 1981;10:627-30.
10. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, et al. Drug related admissions to an australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:341-7.
11. Classen DC, Pestotnick SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997;277:301-6
12. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995;274:35-43.
13. Dubaybo BA, Dingell JD. Adverse drug reactions in the ICU: lessons learned. *Chest* 2005;128:1100-1.
14. Moreira A, De Bortoli S. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics* 2011;66:9-15.
15. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:773-7.
16. Smith AM, Eslami S, Louws M, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharm Drug Safety* 2013;22:430-7.

17. Hammes J, Pfuetzenreiter F, Koenigg S, et al. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20:349-54.
18. Ray S. Prospective observational evaluation of incidences and implications of drug-drug interactions induced adverse drug reactions in critically ill patients. *Indian J Pharm Sci* 2010;72:787-92.
19. Moreira A, De Bortoli S. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics* 2011;66:9-15.
20. DRUGDEX System. Greenwood Village: Thompson Micromedex; 2006.
21. Lorenz-Indermitte J. Potential drug interactions-exposure and management in hospital and ambulatory settings. Universidad Basel Suiza 2006.
22. Norma Oficial Mexicana NOM 220-SSA1-2012 instalación y operación de la farmacovigilancia.
23. Roa-Bernal J, Uribe-Granja C, Pardo-Herrera J, et al. Intoxicaciones por medicamentos. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Proyecto ISS ACOFAME Colombia.
24. Classen DC, Pestotnick SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997;277:301-6.

# Anexo 1

## Base de datos Micromedex® versión 2.0



Micromedex® 2.0 | MÓVIL

MI SUSCRIPCIÓN | PUERTA DE ENLACE DE MICROMEDEX |

- Herramientas de fármacos
- Interacciones
- Compatibilidad IV de Trissel's™2
- Identificación de fármacos
- Búsqueda de productos tóxicos y fármacos
- Comparación de fármacos
- Calculadoras
- CareNotes®

Entre un o varios términos de búsqueda  **SEARCH** Búsquedas de ejemplo

Escriba el nombre del fármaco (marca o genérico) en el campo de búsqueda. Seleccione el fármaco y haga clic en el botón (Añadir).

Introducir término de búsqueda:

Nombres de fármacos coincidentes: (500)

- A & D
- A & D Jr.
- A & D Ointment
- A Thru Zinc
- A To Z
- A+D

Fármacos por comprobar:

Añadir alergias

Micromedex® 2.0 | MÓVIL

MI SUSCRIPCIÓN | PUERTA DE ENLACE DE MICROMEDEX | CERRAR SESIÓN | AYUDA

- Herramientas de fármacos
- Interacciones
- Compatibilidad IV de Trissel's™2
- Identificación de fármacos
- Búsqueda de productos tóxicos y fármacos
- Comparación de fármacos
- Calculadoras
- CareNotes®

Entre un o varios términos de búsqueda  **SEARCH** Búsquedas de ejemplo

Redefinir por: Fármacos:  Gravedad:  Documentación:  Tipo:

Salta a: FÁRMACO-FÁRMACO (2) | Duplicación de ingrediente (0) | ALERGA (0) | COMIDA (3) | ETANOL (1) | LABORATORIO (2) | TABACO (0) | EMBARAZO (5) | LACTANCIA (5)

### Drug-Drug Interacciones (2)

Fármacos:	Gravedad:	Documentación:	Resumen:
FUROSEMIDE – HYDROCORT SONE	Moderate	Fair	Concurrent use of FUROSEMIDE and HYDROCORT SONE may result in hypokalemia.
MILAZOLAM HYDROCHLORIDE – OMEPRAZOLE	Moderate	Fair	Concurrent Use of MILAZOLAM and OMEPRAZOLE may result in benzociazepine toxicity (CNS depression, ataxia, lethargy).