



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Estudio descriptivo de potenciales
interacciones fármaco-fármaco de
relevancia clínica en pacientes
pediátricos hospitalizados

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Sandra Ivette Román García

TUTORES:

M.C. Luis Jasso Gutierrez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y desarrollo académico



Dr. Luis Jasso Gutierrez
Tutor de tesis



Dra. Olga Magdala Morales Ríos
Tutor de tesis

Dedicatoria

Durante esta larga trayectoria de largos periodos de estudio, privaciones de sueño, ausencia de eventos familiares, desgaste físico, viviendo una experiencia inolvidable que es la residencia médica, siempre estuvieron ahí con su apoyo incondicional, dándome fuerzas y motivos para continuar con este difícil camino que elegí que es la medicina. Sin ustedes no podría haber logrado lo que hasta ahora llevo, su amor y comprensión siempre están presente en cada paso que doy. Este trabajo se los dedico a ustedes mi familia que hacen que mi esfuerzo valga la pena, me dan motivos para superarme día a día, los amo y estoy agradecida con la vida por tenerlos.

INDICE

I. ANTECEDENTES.....	5
II. MARCO TEÓRICO	8
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	9
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
V. OBJETIVOS.....	10
VI. METODOLOGÍA.....	10
VII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
VIII. RESULTADOS	16
IX. DISCUSIÓN	17
X. CONCLUSIÓN	18
XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	19
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
XIII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	23
XIV. ANEXOS.....	24

I. ANTECEDENTES

En la práctica médica, es común el uso de combinaciones de medicamentos con la capacidad de interactuar, y aunque no todas las IFF (Interacción Fármaco-Fármaco) detectados en un paciente pueden ocurrir, su identificación es relevante ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a los medicamentos, toxicidad o pérdida de eficacia al tratamiento, que además de consecuencias adversas para pacientes, pueden aumentar los días de estancia hospitalaria y los costos. El concepto de potenciales interacciones fármaco-fármaco (PIFF) se refiere a la posibilidad que tiene un medicamento de alterar los efectos de otro cuando son administrados simultáneamente. Los niños pueden ser más vulnerables a la aparición de PIFF que los adultos porque: a) los niños hospitalizados se les pueden administrar más de 25 medicamentos durante su estadía, b) pueden reaccionar de manera diferente a la administración de medicamentos que los adultos, lo cual se explica por cambios en absorción, distribución, metabolismo y excreción, y c) prescripción de fármacos sin licencia y fuera de etiqueta. En la población pediátrica, se encontró que la prevalencia de PIFF oscila entre 3.8% y 75%.

La interacción fármaco-fármaco, que se asignará como reales en el presente trabajo (RIFF), se define como: interacción farmacológica de dos o más fármacos que al interactuar, causen efectos clínicos cuantificables en el paciente, identificados por medio del médico pediatra, con la ayuda de estudios de laboratorio y gabinete. Estas RIFF podrían comprometer los resultados del tratamiento y ocasionalmente conducir a amenazas graves o incluso eventos mortales. (Girona L. *et al.* 2013). No todas la IFF tienen relevancia clínica y su efecto y severidad pueden variar de un paciente a otro debido a la variabilidad interindividual, por lo que la misma interacción puede o no tener la misma importancia en diferentes pacientes y puede o no presentarse (Mino-León *et al.* 2011). En la práctica habitual del médico al prescribir medicamentos, es necesario que siempre evalúen los beneficios potenciales de las combinaciones de medicamentos frente a la gravedad de la interacción, teniendo en cuenta la disponibilidad de alternativas terapéuticas (Becker, *et al.*; 2007). Fomentar el uso eficaz y seguro de los medicamentos en niños es una necesidad actual a nivel mundial (García-López *et al.* 2016) por lo que la evaluación de las RIFF en la población pediátrica es muy importante ya que puede conducir potencialmente a un evento adverso (Papadopoulus, *et al.*; 2010).

Sin embargo, debido a que estas tienen un determinado curso en el tiempo (inicio y duración), son predecibles y se pueden evitar (Mino-León *et al* 2011). Una importante colaboración que se realizó en un estudio piloto en el HIMFG (1) mediante la identificación de PIFF en el servicio de urgencias es el efecto de los días de estancia hospitalaria que tienen en las PIFF, ya que por cada día adicional de estadía, la probabilidad de una PIFF se reduce en un 4%, debido a la grave condición de los pacientes atendidos en el departamento de urgencias, los médicos tienen que priorizar la toma de decisiones para abordar la emergencia y salvar la vida del paciente, dejando aspectos farmacológicos relacionados con PIFF para un posterior momento llegando a la conclusión que los pacientes expuestos a PIFF tienen mayor probabilidad de presentar RAM, lo que resalta la importancia de realizar estudios prospectivos que evalúen RIFF.

En la literatura, se encontró la predominancia de los estudios que sólo reportan las PIFF, sin mencionar cuales fueron los efectos en los pacientes y el daño que les hubiera ocasionado (RIFF). Son escasos los estudios realizados en adultos en los que se hayan consignado en los expedientes clínicos si efectivamente se presentó una manifestación clínica en ellos. Al respecto, sólo se identificaron tres publicaciones que reportaron frecuencias de PIFF de 7.7%, 4.7% y 11.1% mientras que de las RIFF la frecuencia reportada osciló de 0.7%, 0.1% y 1% respectivamente (Ford *et al.* 1977, Puckett *et al.* 1971, Kwan *et al.* 1979). En otros dos estudios también en pacientes adultos hospitalizados se presentaron 0.95% y 8.8% de RIFF sin mencionar el porcentaje de las PIFF (Cruciol & Thomson 2006, y Blix H. S. *et al* 2004). No se identificaron estudios en niños que evaluaran las PIFF y posteriormente verificaran cuales se habían presentado en los pacientes. En el caso de las RIFF en población pediátrica sólo se encontraron dos publicaciones en las que una de ellas se menciona que causaron el 0.78 % de los internamientos (Easton *et al.* 2004), mientras que la segunda se informa que no fueron causales de consulta en el departamento de urgencias (Easton-Carter *et al.* 2003). Diferentes estudios sugieren, que las RIFF pueden causar hasta un 3 % de todas los ingresos hospitalarios (Moura *et al.* 2009).

La cantidad de medicamentos disponibles en la actualidad es enorme y la información sobre estos fármacos pueden ser abrumadoras. Las bases de datos electrónicos son útiles sistemas informáticos de apoyo a las decisiones de los médicos. Los sistemas de entrada pueden ser

diseñados para alertar al prescriptor de PIFF. No todas las PIFF son identificadas por cada herramienta de detección, lo que hace necesario que cada clínico se familiarice con las PIFF comunes en su área de práctica (Rodríguez-Terol *et al.* 2009). Con esa información los médicos deben de tener los conocimientos elementales para la comprensión de los mecanismos de las interacciones medicamentosas, así como la capacidad para evaluar la información relacionando la importancia clínica de la interacción y recomendando un sistema de gestión adecuado basado en la evidencia y en el paciente (Torres, 2005). Con dichos ejemplos, mejorará nuestra comprensión de la medicación, los patrones de uso para pacientes pediátricos críticamente enfermos y el diseño de sistemas más seguros de prescripción de medicamentos y la subsecuente vigilancia del fármaco (Aagaard L. *et al.* 2010, Harper M. B. *et al.* 2014), así como proporcionar un marco para dar prioridad a futuros estudios farmacoterapéuticos.

La base de datos Micromedex, la más utilizada a nivel mundial, Clasifica por severidad a cada PIFF y consta de cuatro categorías: “contraindicada” para los fármaco cuyo uso concomitante está contraindicado, “grave” cuando la PIFF amenaza la vida y/o necesita de una intervención médica para reducir o prevenir efectos adversos graves; “moderada” cuando se exagera la condición clínica del paciente y/o requiere cambio en el tratamiento y “menor” cuando se presentan efectos clínicos limitados y no ocasiona cambios importantes en el tratamiento.

Para confirmar las RIFF, se realizará por el médico pediatra una evaluación clínica y con la ayuda de algoritmos o escalas de probabilidad, que incluyen diferentes cuestiones clínicas en función de la respuesta, permiten establecer si el evento está producido o no por una interacción farmacológica, como es el caso del algoritmo de Horn (Horn *et al* 2007), el cual está diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Este algoritmo se basa en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Naranjo *et al* 1981), en la que se debe incluir la participación de dos fármacos en el evento, además de realizar preguntas específicas asociadas a los mecanismos de interacción de los fármacos. El algoritmo de Horn ya ha sido utilizado para evidenciar interacciones fármaco fármaco como es el caso de tracrolimus y clindamicina (Jouret *et al* 2010), Sirolimus y Ranolazina (Masters *et al.* 2014), Rifampicina y Warfarina (Fahmi A. M. 2016) entre otros, y se basa (el algoritmo) en 10 preguntas clínicas (tabla 1) que deben responderse atribuyendo

una puntuación independiente por respuesta y una puntuación global tras la suma de todos los resultados (Girona L. et al. 2013).

II. MARCO TEÓRICO

Las interacciones fármaco-fármaco se pasan por alto en muchos centros hospitalarios. Al ser identificadas se evita un daño colateral al paciente en su entorno biopsicosocial. Se revisaron metaanálisis, donde se encuentra que la prevalencia de las potenciales interacciones fármaco - fármaco que tienen repercusión clínica son más frecuentes en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos que en pacientes hospitalizados en otra área médica, además que no se han encontrado estudios que determinen la prevalencia de las interacciones clínicamente relevantes que ocasionan daño al paciente. Hay estudios que vinculan las PIFF con una mayor duración de estancia intrahospitalaria además que las PIFF pueden aumentar su presentación en pacientes con patologías de base, siendo estos susceptibles a presentar repercusión clínica.

Las potenciales interacciones fármaco- fármaco se obtiene a partir de una base de datos, la más utilizada a nivel mundial es Micromedex, en ella se vacían los fármacos de interés, posteriormente nos da como resultado el tipo de interacción clasificándola como menor, moderado o grave y la posible repercusión clínica que esperamos. Se realizó una búsqueda en la literatura, encontrando que en la minoría de los estudios que evalúan las PIFF, aproximadamente solo un 4%, se realizó con la ayuda de un médico que evaluará las PIFF y su repercusión clínica. Y solo se encontró un estudio a nivel mundial acerca del daño real que genera una PIFF. Ilevándonos a una gran falta de conocimiento en esta área. Los estudios sobresalientes de PIFF se encuentran en el área de la UCI, con una prevalencia entre 46 al 90% de presentar PIFF, pero no evalúan las reales interacciones fármaco-fármaco con repercusión clínica. De los cuatro estudios encontrados que analizan las reales interacciones fármaco-fármaco sugieren que la prevalencia de las PIFF no es confiable para predecir las RIFF por el tamaño de la muestra y el pobre seguimiento que se llevó en dicho estudio. Con la revisión de artículos se ha concluido que, a pesar de la ausencia de datos sólidos sobre la prevalencia de las RIFF, se encuentran actualmente sistemas electrónicos de prescripción

que ayudan a identificar las PIFF pero con el inconveniente de convertirse en una molestia por la dependencia exclusiva y errores de decisión.

Identificar las potenciales interacciones fármaco-fármaco tienen gran impacto en la seguridad terapéutica del paciente, la polifarmacia es un factor que contribuye a la ocurrencia del PIFF. Al contar con escasa información y no tener estudios nacionales de las PIFF y las RIFF en población pediátrica evaluados por médicos pediatras. Este trabajo será las bases para en un futuro realizar a gran escala e identificar las reales interacciones ayudando a administrar fármacos de manera segura.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Como se ha mencionado la prevalencia de las PIFF oscila entre 3.5 y 75%, a nivel internacional y en México se cuenta con escasas publicaciones en población pediátrica sobre las características de las PIFF y no se encuentra información sobre las RIFF, lo que propicia que en el paciente se presenten efectos no deseados, como toxicidad hasta incremento de costos por hospitalización. Al ser esta población más vulnerable a la aparición de PIFF que los adultos, es de suma importancia en el Hospital Infantil de México identificar estas PIFF y RIFF de repercusión clínica que pueden ser prevenidas ya que se cuenta con una población de manejo multidisciplinario por sus patologías de base.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

a).- ¿Cuál es la prevalencia y las características de las PIFF en pacientes pediátricos hospitalizados en un hospital pediátrico de tercer nivel en México?

b).- ¿Cuál es la prevalencia y las características de las RIFF en pacientes pediátricos hospitalizados en un hospital pediátrico de tercer nivel en México?

V. OBJETIVOS

- a) Estimar la prevalencia y describir las características de las PIFF en pacientes pediátricos hospitalizados en un hospital pediátrico de tercer nivel en México.
- b) Estimar la prevalencia y describir las características de las RIFF en pacientes pediátricos hospitalizados en un hospital pediátrico de tercer nivel en México

VI. METODOLOGÍA

Diseño

Se diseñó un estudio piloto, transversal, descriptivo. Se decidió realizar este estudio como piloto para encontrar magnitudes principalmente de RIFF en población pediátrica para posteriormente planear un estudio que nos permita conocer el impacto real de la RIFF.

Criterios de selección de la población de estudio

Población de estudio: La población de estudio incluyó pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y en el Hospital Pediátrico de Tacubaya

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos de ambos sexos
- Pacientes hospitalizados
- Pacientes con cualquier diagnóstico de base
- Pacientes que reciban al menos 1 medicamento durante su estancia hospitalaria

Criterios de exclusión. Ninguno

Muestreo y tamaño de muestra

Muestreo: El tipo de muestreo fue no probabilístico consecutivo. En este tipo de muestreo se desconoce la probabilidad que posee cada sujeto de ser incluido en la muestra, y la

selección se realiza mediante métodos en los que no interviene el azar. En el presente estudio, la muestra fue seleccionada por la estudiante de Pediatría en base a los criterios de selección que se mencionaron previamente y de acuerdo a las rotaciones asignadas.

Tamaño de la muestra. Por la naturaleza del estudio (piloto) el tamaño de muestra no es relevante. Sin embargo, para fines académicos se realizó un cálculo de tamaño de muestra de acuerdo con las prevalencias más bajas publicadas (**REFERENCIA**). El tamaño de muestra se calculó para la estimación de una proporción (variable cualitativa).

Para las PIFF: Se utilizó la prevalencia de 61% de un estudio realizado en el Departamento de Urgencias del HIMFG

$$n = \frac{Z\alpha^2 P(1 - P)}{i^2}$$

Sustituyendo:

$$n = \frac{(1.645)^2(0.61)(1 - 0.61)}{(0.04)^2} = \mathbf{403 \text{ pacientes}}$$

Donde:

n= Número de sujetos necesarios

P= Valor de la proporción que se supone existe en la población

Z α = Valor de Z correspondiente al riesgo α fijado ($\alpha = 0.05$, prueba unilateral)

i= Precisión con que se desea estimar el parámetro ($\pm 4\%$)

Para las RIFF: En adultos hay tres estudios que reportan prevalencias de 1%, 0.7% y 0.1% (**Ford et al. 1977, Puckett et al. 1971, Kwan et al. 1979**). Para fines del cálculo del tamaño de muestra se considerará el valor intermedio de 0.7%.

$$n = \frac{Z\alpha^2 P(1 - P)}{i^2}$$

Sustituyendo:

$$n = \frac{(1.645)^2(0.007)(1 - 0.007)}{(0.04)^2} = 12 \text{ pacientes}$$

Donde:

n= Número de sujetos necesarios

P= Valor de la proporción que se supone existe en la población

Zα= Valor de Z correspondiente al riesgo α fijado (α =0.05, prueba unilateral)

i= Precisión con que se desea estimar el parámetro (± 4%)

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Nombre	Definiciones
PIFF	Definición conceptual: Se refiere a la probabilidad que tiene un medicamento de alterar los efectos de otro, cuando se administran simultáneamente
	Definición operacional: Cada lista de medicamentos de cada paciente el médico residente las analizó con Micromedex. Todas las PIFF serán además categorizadas de acuerdo a su severidad en “contraindicada, grave, moderada y menor”. También se proporcionará una descripción de su mecanismo
	Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
	Unidades de medición: Sin unidades
RIFF	Definición conceptual: Potencial interacción farmacológica que tiene un efecto clínico en el paciente, lo que podría comprometer los resultados del tratamiento y ocasionalmente conducir a amenazas graves o incluso eventos mortales
	Definición operacional: El médico residente evaluará las manifestaciones clínicas de cada paciente, así como los estudios de laboratorio y gabinete, para buscar una relación entre ellos
	Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
	Unidades de medición: Sin unidades
Número de medicamentos	Definición conceptual: Es el número de medicamentos que se administraron a los pacientes durante su estancia hospitalaria

	<p>Definición operacional: El médico residente registró los nombres de todos los medicamentos que el paciente recibió durante su estancia hospitalaria</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa discreta</p> <p>Unidades de medición: Sin unidades</p>
Sexo	<p>Definición conceptual: Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos</p> <p>Definición operacional: El médico residente registró el sexo del paciente consignado en el expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Nominal dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Femenino o Masculino</p>
Edad de los pacientes	<p>Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de su ingreso al hospital</p> <p>Definición operacional: El médico residente registró la fecha de nacimiento de los pacientes o la edad consignada en el expediente clínico. Se recomiendan los siguientes puntos de corte de acuerdo a la International Conference on Harmonisation Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infantes \leq 23 meses - Niños 24 a 143 meses (11 años 11 meses) - Adolescentes \geq 144 meses (12 años) <p>Tipo de variable: Nominal</p> <p>Unidades de medición: Meses</p>
Peso de los pacientes	<p>Definición conceptual: Es una medida de la masa corporal total</p> <p>Definición operacional: El médico residente registró el peso consignado en el expediente clínico durante su estancia hospitalaria</p> <p>Tipo de variable: Continua</p> <p>Unidades de medición: Kilogramos</p>
Talla de los pacientes	<p>Definición conceptual: Es la distancia máxima entre la región plantar y el vertex en un plano sagital</p> <p>Definición operacional: El médico residente registró la talla consignada en el expediente clínico durante su estancia hospitalaria</p> <p>Tipo de variable: Continua</p> <p>Unidades de medición: Metros</p>
Puntaje Z de IMC de los pacientes	<p>Definición conceptual: Es el número de desviaciones estándar que un valor de IMC está arriba o debajo de la media</p>

	<p>Definición operacional: Se calculó con el programa WHO AnthroPlus. Se recomiendan los siguientes puntos de corte de acuerdo a la OMS: Para niños de 0 a 5 años 11 meses: - Obesidad: puntaje Z de IMC ≥ 3 (≥ 3) - Sobrepeso: puntaje Z de IMC ≥ 2 a < 3 (2 a 2.99) - Posible riesgo de sobrepeso: puntaje Z de IMC ≥ 1 a < 2 (1 a 1.99) - Normal: ≥ -1 a < 1 (-1 a 0.99) - Desnutrición: < -1 (< -0.99) Para niños de 6 a 18 años: - Obesidad: puntaje Z de IMC ≥ 2 (≥ 2) - Sobrepeso: puntaje Z de IMC $\geq +1$ a $< +2$ (1 a 1.99) - Normal: puntaje Z de IMC ≥ -1 a $< +1$ (-1 a 0.99) - Desnutrición: < -1 (< -0.99)</p>
	<p>Tipo de variable: Ordinal</p>
	<p>Unidades de medición: kg/m²</p>
<p>Diagnóstico de base</p>	<p>Definición conceptual: Es el arte de distinguir o identificar una enfermedad</p>
	<p>Definición operacional: El médico residente registrará los diagnósticos de los pacientes. Se clasificarán de acuerdo a la CIE 10</p>
	<p>Tipo de variable: Nominal</p>
	<p>Unidades de medición: Sin unidades</p>
<p>Reacción Adversa a Medicamentos</p>	<p>Definición conceptual: Reacción Adversa a Medicamentos (RAMs) se define como cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica</p>
	<p>Definición operacional: Durante su práctica clínica el médico residente identificará las RAM's que presenten los pacientes en su estancia hospitalaria</p>
	<p>Tipo de variable: Cualitativa dicotómica</p>
	<p>Unidades de medición: Sin Unidades</p>

VII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la captura de la información se diseñó una base de datos en Microsoft Office Excel 2007 la cual posteriormente se exportó a SPSS versión 20 para realizar los análisis estadísticos.

Calidad de la información: Se exportaron a SPSS versión 20 las variables: número de expediente, nombre del paciente, fecha de nacimiento, edad, sexo, peso, talla, diagnósticos, fecha de ingreso, fecha de egreso, presencia de RAM. Para cada paciente se calcularon las variables: número de medicamentos administrados durante su estancia hospitalaria y número de días de estancia. Posteriormente, se verificaron los valores extremos (mínimos y máximos). Se ingresaron a la base de datos 111 pacientes, en los cuales se identificó que no tenían faltantes en ninguna variable.

Análisis descriptivo y bivariado: La prevalencia de las PIFF se calculó como el número de pacientes con al menos una PIFF dividida entre el número total de pacientes del estudio y multiplicada por 100. La prevalencia de las RIFF se calculó como el número de pacientes con cualquier RIFF dividida entre el número total de pacientes del estudio y multiplicada por 100. Para describir las características de cada variable se realizó el análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión como el número de casos (%), media (IC 95%) y mediana (percentiles 25-75) de acuerdo a la naturaleza de cada variable (cuantitativa o cualitativa). Para el análisis bivariado las variables de edad, sexo, talla, peso, número de medicamentos, días de hospitalización, diagnósticos y presencia de RAMs se contrastaron entre el grupo de pacientes que presentaron al menos 1 PIFF y los que no presentaron PIFF. Se realizaron las pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) para analizar la distribución de las variables talla, peso, número de medicamentos y días de hospitalización y poder elegir entre las pruebas paramétricas (t de Student) o no paramétricas (U de Mann-Whitney). Para las variables categóricas de grupo de edad, sexo, diagnósticos y presencia de RAMs se realizó una prueba de Chi cuadrada. Se consideró $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Los análisis se realizaron con SPSS versión 20.

VIII. RESULTADOS

De la población pediátrica registrada en un periodo de mayo de 2017 a mayo de 2019, se obtuvo un total de 111 pacientes. De estos ninguno fue excluido, las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. El total de medicamentos administrados y los días de estancia intrahospitalaria se encuentra en la tabla 1, por lo tanto, la búsqueda de potencial interacción fármaco-fármaco y real interacción fármaco-fármaco se realizó con un máximo número de medicamentos por paciente de 13 y mínimo de dos. De los cuales la prevalencia de potencial interacción Fármaco-Fármaco fue del 61.3%, en general dentro de las variables de sexo no tuvo significancia estadística al igual que edad. Como se esperaba, el número de medicamentos administrados se relaciona de manera proporcional con la presentación de potencial interacción fármaco-fármaco. Dentro de las variables peso y talla no se encontró significancia estadística. El número de días de hospitalización y la presentación de potencial interacción fármaco-fármaco varía en relación con el número de medicamentos administrados, obteniendo una mayor prevalencia de PIFF en pacientes con mayor número de medicamentos administrados con los mismos días de estancia intrahospitalaria que los pacientes que no presentaron PIFF. El porcentaje de presentar reacción adversa a medicamentos no hubo variación en relación con los fármacos involucrados, en contraste, se obtuvo un valor constante en pacientes que presentaron PIFF que lo que no presentaron PIFF. Los diagnósticos de base y la prevalencia de presentar potencial interacción fármaco-fármaco se encuentra en la tabla 2. El mayor número encontrado de potencial interacción fármaco-fármaco fue en pacientes previamente sanos seguido de pacientes oncológicos.

Durante el periodo de estudio, se obtuvo un total de 111 pacientes de los cuales se encontró una prevalencia de Real interacción fármaco-fármaco del 3.6%, la edad, los días de estancia intrahospitalaria, los diagnósticos de base, el número de medicamentos administrados, la RAM y la descripción RIFF se encuentra en la tabla 3. Se obtuvo un total de 4 RIFF de los cuales los días de estancia intrahospitalaria fueron entre 18-302, la edad promedio fue de 4 años a 3 meses, en cuanto al número de medicamentos se encontró entre 13-33 administrados en el mismo periodo de estudio, también este grupo obtuvo de 3 a 34 potenciales Interacción fármaco-fármaco, ninguna RIFF puso en peligro la vida del paciente, los pacientes que presentaron RIFF fueron recuperados sin secuelas.

IX. DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como propósito estimar la prevalencia y describir las características de las PIFF y de las RIFF en pacientes pediátricos hospitalizados en un hospital de tercer nivel. Se realizó por el médico pediatra una evaluación clínica con la ayuda de escalas de probabilidad, que incluyen diferentes cuestiones clínicas en función de la respuesta del medicamento que permiten establecer si el evento está producido o no por una interacción farmacológica, utilizando el algoritmo de Horn, se identificaron las potenciales interacciones farmaco- farmaco y las reales interacciones farmaco-fármaco. De acuerdo con la literatura medica encontrada en los últimos 10 años sobre las potenciales interacciones fármaco-fármaco, solo se encontró un estudio a nivel mundial sobre el real daño que produce una interacción farmacológica, en ausencia de dichos estudios, se inicio el presente estudio observacional en pacientes pediátricos hospitalizados con la administración de mas de un medicamento. Se incluyeron un total de 111 pacientes de los cuales se obtuvo una prevalencia de PIFF del 61.3%. A pesar que el tamaño de la muestra fue pequeña, la población semeja a poblaciones estudiadas en estudios reportados en la literatura sobre PIFF. Se encontraron regímenes de tratamiento complejos, largas estancias intrahospitalarias, comorbilidades y manejo por diversas especialidades medicas.

En nuestra población dentro de los diagnósticos de base se pueden encontrar desde previo sano hasta pacientes con enfermedades terminales, llama la atención que la mayor prevalencia encontrada de PIFF fue en previos sanos esto se puede explicar por que dichos pacientes al debutar con una patología aguda que requiera manejo hospitalario se inicia con un abordaje extenso incluyendo la medicación de múltiples fármacos con el fin de preservar la vida sin tener presente las PIFF y las RIFF. En pacientes que tuvieron PIFF y los que no presentaron PIFF no se obtuvo significancia estadística en cuanto a la presentación de reacción adversa al medicamento.

La prevalencia de las Reales interacciones Fármaco-Fármaco fue de un 3.6%, las características en común de estos pacientes fue la larga estancia intrahospitalaria de 18 hasta 302 días, menores de 4 años, cursando con una gran variedad de comorbilidades entre ellos los diagnósticos de base.

Estos pacientes presentaron un numero importante de potenciales interacción fármaco-fármaco que durante su seguimiento, presentaron Reales interacciones fármaco-fármaco, que se detectaron a tiempo sin poner en peligro la vida del paciente, se inicio tratamiento con recuperación sin secuela. De estos pacientes uno presento PIFF, RAM y RIFF, de difícil control que durante el estudio no puso en peligro su vida. Este dato importante que se presencio durante el estudio son eventos que se pueden prevenir, por lo que la comunidad medica debemos de manejar con cautela la administración simultanea de varios medicamentos con el fin de disminuir dichos eventos e indirectamente los días de estancia intrahospitalaria, costos y daño a otros órganos. Al ser un estudio piloto no se encontró por tamaño de la muestra estadísticas significativas a pesar de este hecho es el primer trabajo de investigación sobre Reales Interacciones Fármaco-Fármaco y en pacientes pediátricos previamente sanos.

X. CONCLUSIÓN

El presente estudio piloto sobre interacciones farmacológicas por el tamaño de la muestra no se obtuvo estadísticas significativas, pero al ser un estudio con un seguimiento estrecho durante la estancia intrahospitalaria de los pacientes estudiados, evaluados por médico Pediatra por mas de 24 hr al día, lo hace ser un estudio de relevancia clínica al ser el primero en reportar reales interacciones fármaco-fármaco en pacientes pediátricos y al evaluar las potenciales interacciones fármaco-fármaco en pacientes previamente sanos y su repercusión clínica así como hallazgo y tratamiento. La comunidad medica debe de hacer conciencia del gran impacto que puede provocar en nuestros pacientes pasar por alto las PIFF, RAM y RIFF. Saber identificarlas y reportarlas con los debidos servicios de farmacovigilancia es una de las medidas iniciales que se debe quedar como hábito hospitalario.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	Actividad	
23-abril-18 al 20-mayo-18	Recopilar información	Iniciar el plan de metodología
21-mayo-18 al 17 junio-18	En el departamento de Urgencias	Identificar mi muestra de estudio, vaciar los fármacos administrados en la base de datos, Identificar potenciales interacción fármaco-fármaco, llevar seguimiento durante la estancia intrahospitalaria del paciente con exploracion fisica diaria, analisis de estudios de laboratorio y gabinete solicitado por servicio tratante. Identificar las reales interacciones y las reacciones adversas a medicamentos.
18-junio-18 al 15-julio-18	Infectología	Identificar mi muestra de estudio, vaciar los fármacos administrados en la base de datos, Identificar potenciales interacción fármaco-fármaco, llevar seguimiento durante la estancia intrahospitalaria del paciente con exploracion fisica diaria, analisis de estudios de laboratorio y gabinete solicitado por servicio tratante. Identificar las reales interacciones y las reacciones adversas a medicamentos.
16-julio-18 al 12-agosto-18	Oncología	A los pacientes hospitalizados en el servicio de oncología, identificar tratamiento farmacológico, vaciar información en la base de datos, llevar seguimiento. Identificar las potenciales interacciones fármaco-fármaco y las que tengan repercusión clínica.
13-agosto-18 al 09-sep-18	UCIN	Identificar mi muestra de estudio, vaciar los fármacos administrados en la base de datos, Identificar potenciales interacción fármaco-fármaco, llevar seguimiento durante la estancia intrahospitalaria del paciente con exploracion fisica diaria, analisis de estudios de laboratorio y gabinete solicitado por servicio tratante. Identificar las reales interacciones y las reacciones adversas a medicamentos.
10-sep-18 al 07-octubre-18	Cardiologia	Identificar mi muestra de estudio, vaciar los fármacos administrados en la base de datos, Identificar

08-octubre-18 al 04-noviembre-18	Endocrinología	<p>potenciales interacción fármaco-fármaco, llevar seguimiento durante la estancia intrahospitalaria del paciente con exploración física diaria, análisis de estudios de laboratorio y gabinete solicitado por servicio tratante. Identificar las reales interacciones y las reacciones adversas a medicamentos.</p>
05-nov-18 al 02-diciembre-18	Pediatria mixta	<p>Identificar mi muestra de estudio, vaciar los fármacos administrados en la base de datos, Identificar potenciales interacción fármaco-fármaco, llevar seguimiento durante la estancia intrahospitalaria del paciente con exploración física diaria, análisis de estudios de laboratorio y gabinete solicitado por servicio tratante. Identificar las reales interacciones y las reacciones adversas a medicamentos.</p> <p>Identificar mi muestra de estudio, vaciar los fármacos administrados en la base de datos, Identificar potenciales interacción fármaco-fármaco, llevar seguimiento durante la estancia intrahospitalaria del paciente con exploración física diaria, análisis de estudios de laboratorio y gabinete solicitado por servicio tratante. Identificar las reales interacciones y las reacciones adversas a medicamentos.</p>

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O (2018) Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLOS ONE* 13(1): e0190882.
2. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruíz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36(6):1160-9
3. Langerová P, Prokeš M, Konvalinka M, Fürstová J, Urbánek K. Incidence of potential drug interactions in medication prescriptions for children and adolescents in the University Hospital Olomouc, Czech Republic. *Eur J Pediatr.* 2013 May;172(5):631-8. doi: 10.1007/s00431-013-1933-7. Epub 2013 Jan 19.
4. Feudtner C, Dai D, Hexem KR, Luan X, Metjian TA. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Jan; 166(1):9-16. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.161. Epub 2011 Sep 5.
5. Yeh ML, Chang YJ, Yeh SJ, Huang LJ, Yen YT, Wang PY, Li YC, Hsu CY. Potential drug-drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):15-22. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.07.016. Epub 2013 Sep 25
6. Oshikoya KA, Oreagba IA, Ogunleye OO, Lawal S, Senbanjo IO. Clinically significant interactions between antiretroviral and co-prescribed drugs for HIV-infected children: profiling and comparison of two drug databases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9:215-21. doi: 10.2147/TCRM.S44205. Epub 2013 May 14.
7. Kwan TC, Wahba WW, Wildeman RA. Drug interactions: a retrospective study of its epidemiology, clinical significance and influence upon hospitalization. *Can J Hosp Pharm.* 1979 Jan-Feb; 32(1):12-6.
8. Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 May; 17(5):e218-28. doi: 10.1097/PCC.0000000000000684.
9. C. Santibáñez, J. Roque, G. Morales, R. Corrales Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría *Rev Chil Pediatr* 2014; 85 (5): 546-553 doi: 10.4067/S0370-41062014000500004
10. Puckett WH Jr, Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital. *Am J Hosp Pharm.* 1971 Apr; 28(4):247-53.
11. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 May;23(5):489-97. doi: 10.1002/pds.3592. Epub 2014 Mar 10
12. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, Riechelmann RP. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Sep; 42(3):342-53.

13. Easton KL, Chapman CB, Brien JA. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 May; 57(5):611-5.
14. Easton-Carter KL, Chapman CB, Brien JE. Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics. *J Paediatr Child Health*. 2003 Mar; 39(2):124-9.
15. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Dec; 61(6):515-20.
16. Ford DR Jr, Rivers NP, Wood GC. A computerized detection system for potentially significant adverse drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc*. 1977 Jun; 17(6):354-7.
17. Pintor, R., Carrasco, J. (1996). Impacto de un boletín informativo sobre interacciones en la prescripción médica. *Farm Hosp.*, 20 (4): 238-244.
18. Ramos, G., Olivares, G. (2010).Guía para las buenas prácticas de prescripción: Metodología para la prescripción racional de medicamentos ministerio de salud de chile.<http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/8da216aac06faeebe04001011e01297c.pdf>.
19. Girona Lourdes., 2013, Interacciones farmacológicas: descripción y mecanismos actitud clínica ante las interacciones farmacológicas, Introducción a las interacciones farmacológicas, Madrid, España: Sociedad Española de farmacia hospitalaria.
20. Becker, M., Caspers, P. (2007) Determinants of potential drug–drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands, *Pharm World Sci.*, 29:51–57. □
21. Papadopoulos J, Smithburger PL: Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: Management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med* 2010; 38:S126–S135
22. Kingsbury, S., Lotito, M. (2007).Psychiatric Polypharmacy: The Good, the Bad, and the Ugly. *BCPP* 1 de April de 2007 *Psychiatric Times*. Vol. 24 No. 4 □
23. Hovstadius, B., Hovstadius, K. (2010).Increasing polypharmacy - an individual- based study of the Swedish population 2005-2008, *BMC Clinical Pharmacology*, 10:16 <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/10/16>. □
24. Moura, C., Acurcio, F., et al. (2009). Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspsCanada.org) 12(3) 266 – 272.
25. Nies, AS. (2001).Principles of therapeutics. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill. Pág. 45-66. □
26. Bertoli, R., Bissig, M., et al. (2010). Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Medical Weekly* www.smw.ch – Early Online Publication, 23 July 2017.

27. Crowther, N., Holbrook, A. (1997). Drug interactions among commonly used medications, *Can Fam Physician*, 43:1972-1981.
28. Guerra, L. (2006). capítulo 31 manual Normon 8 edición, Ed laboratorios Normon.
29. Trujillo, J. (2009). Instructional design and assessment a Drug Interactions Elective Course. *American Journal of Pharmaceutical Education* 73 (4) Article 72
30. Linares, A., Milian, P., et al. (2002). Interacciones medicamentosas. *Acta Farm. Bonaerense* 21 (2):139-48
31. Mora, O, Lertxundi, U, et al. (2008). Mechanism of clinically relevant drug-drug interactions detected by a semi-automatic method. Volume 14 2008/5 *EJHP* is the Official Journal of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)
32. Juurlink, D., Mamdani, M. (2003). Drug-Drug Interactions among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity, *JAMA*. 289(13):1652-1658
33. Torres, A. (2005). Errores en la medicación: función del farmacéutico, *Rev. cubana farm.* 2005
34. Feinstein J, Dai D, Zhong W, et al: Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics* 2015; 135:e99–e108
35. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH: Information about adverse drug reactions reported in children: A qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:481–491
36. Harper MB, Longhurst CA, McGuire TL, et al; Children's Hospital Association CDS Working Group: Core drug-drug interaction alerts for inclusion in pediatric electronic health records with computerized prescriber order entry. *J Patient Saf* 2014; 10:59–63
37. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M Fernández-Llamazares C. [Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a pediatric intensive care unit]. *An Pediatr (Barc)*. 2017 Jan;86(1):28-36. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026. Epub 2016 Apr 14
38. A. Rodríguez-Terola, M.O. Caraballob, D. Palmab, B. Santos-Ramosc,*, T. Molinaa, T. Desonglesc y A. Aguilarav Calidad estructural de las bases de datos de interacciones *Farm Hosp.* 2009;33(3):134-46
39. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41:674-80.
40. Blix HS et al (2004) The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 60(9):651–658
41. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Jan;74(1):15-27.
42. Becker M. L. et al (2007) Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16(6):641–651.,
43. Branden Engord y Jaime Flerlage. Manual Harriet Lane de pediatría. 20th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.

XIII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

- Una limitación del estudio fue cuando alguna evidencia clínica de la RIFF sea consecuencia de dos o más interacciones por lo que no se podría determinar a qué interacción corresponde.
- No poder determinar ciertas consecuencias de la RIFF, que requieran estudios clínicos específicos ya que sólo nos basaremos en los que el servicio tratante solicite.

XIV. ANEXOS

Tabla 1.

	Pacientes con PIFF 68 (61.3%)	Pacientes sin PIFF 43 (38.7%)	Valor de <i>p</i>
Edad			
Infantes (≤ 23 meses)	25 (36.8%)	14 (32.6%)	0.707
Niños (24 a 143 meses)	31 (45.6%)	23 (53.5%)	
Adolescentes (≥ 144 meses)	12 (17.6%)	6 (14.0%)	
Sexo			
Femenino	29 (42.6%)	23 (53.5%)	0.330
Masculino	39 (57.4%)	20 (46.5%)	
Talla (cm)	95.1 (86.6-103)	98.7 (87.3-110)	0.580
Peso (kg)	19.26 (15.49-23.02)	20.57 (14.66-26.49)	0.952
Antecedentes de alergias			
Si	1 (1.5%)	7 (16.3%)	-
No	67 (98.5%)	36 (83.7%)	
Número de medicamentos administrados	7 (5-13)	3 (2-4)	0.000*
Días de hospitalización	11(7-16)	11(7-21)	0.393
Presentó RAM			
Si	2 (2.9%)	2 (4.7%)	-
No	66 (97.1%)	41 (95.3%)	

-: Hay casillas con una frecuencia menor a 5

Número de medicamentos administrados, Días de hospitalización: mediana (Percentiles 25-75).

Edad, Sexo, Antecedentes de alergias, Diagnósticos de base, Presentó RAM: n (%).

Talla, Peso: media (95% de intervalo de confianza para la media).

Tabla2.

DIAGNÓSTICOS DE BASE	Pacientes sin PIFF 43 (38.7%)	Pacientes con PIFF 68 (61.3%)
PREVIO SANO	7 (16.3%)	39 (57.4%)
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	11 (25.5%)	4 (5.9%)
RECIEN NACIDO PRETERMINO	3 (7.0%)	2 (2.9%)
HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS	3 (7.0%)	0 (0.0%)
COARTACION AORTICA	0 (0.0%)	2 (2.9%)
GASTROSQUISIS	1 (2.3%)	1 (1.5%)
OSTEOSARCOMA	1 (2.3%)	1 (1.5%)
RABDOMIOSARCOMA	2 (4.7%)	0 (0.0%)
ADENOCARCINOMA	0 (0.0%)	1 (1.5%)
ALTERACION DE LA MECANICA DE DEGLUCION	1 (2.3%)	0 (0.0%)
ASTROCITOMA	0 (0.0%)	1 (1.5%)
ATRESIA DE VIAS BILIARES	1 (2.3%)	0 (0.0%)
COLEDOCOLITIASIS	1 (2.3%)	0 (0.0%)
COMUNICACIÓN ANOMALA DE VENAS PULMONARES	0 (0.0%)	1 (1.5%)
DESNUTRICION AGUDA DE INTENSIDAD MODERADA	1 (2.3%)	0 (0.0%)
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	0 (0.0%)	1 (1.5%)
DRENAJE A SENOS VENOSOS	0 (0.0%)	1 (1.5%)
EPILEPSIA	1 (2.3%)	0 (0.0%)
ESCLEROSIS SISTEMICA	0 (0.0%)	1 (1.5%)
FIBROSIS QUISTICA	0 (0.0%)	1 (1.5%)
GLIOMA DIFUSO DE TALLO CEREBRAL	0 (0.0%)	1 (1.5%)
LEUCEMIA LINFOBLASTICA DE CELULAS T	1 (2.3%)	0 (0.0%)
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA M1	0 (0.0%)	1 (1.5%)
LINFANGIOMA	1 (2.3%)	0 (0.0%)
LINFOMA DE BURKITT	0 (0.0%)	1 (1.5%)
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	0 (0.0%)	1 (1.5%)
MACROADENOMA HIPOFISARIO	0 (0.0%)	1 (1.5%)
MALFORMACION ANORECTAL	0 (0.0%)	1 (1.5%)
NEUROBLASTOMA	1 (2.3%)	0 (0.0%)
OSTEOPETROSIS	0 (0.0%)	1 (1.5%)
RECIEN NACIDO TERMINO	1 (2.3%)	0 (0.0%)
SARCOMA DE EWING	1 (2.3%)	0 (0.0%)
SARCOMA MIELOIDE	1 (2.3%)	0 (0.0%)
SINDROME DE AICARDI	0 (0.0%)	1 (1.5%)
SINDROME DE DOWN/SINDROME DE WEST	0 (0.0%)	1 (1.5%)
SINDROME DE KEMPE	0 (0.0%)	1 (1.5%)
SINDROME DISMORFICO EN ESTUDIO	1 (2.3%)	0 (0.0%)
SINDROME INFILTRATIVO	0 (0.0%)	1 (1.5%)
TRANSPOSICION DE GRANDES ARTERIAS	1 (2.3%)	0 (0.0%)
TUMOR DE WILLMS	1 (2.3%)	0 (0.0%)
TUMOR GERMINAL SUPRASELAR	0 (0.0%)	1 (1.5%)
TUMOR WILLMS	1 (2.3%)	0 (0.0%)

Prevalencia de RIFF = (4 pacientes con RIFF/ 111 pacientes) * 100 = 3.6%