



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"**

"Frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas en pacientes que reciben tratamiento antibiótico por neumonía nosocomial en el HECMN Siglo XXI"

TESIS PARA OBTENER:
Título de la Especialidad de Medicina Interna

PRESENTA:
Carlos Mendivil Borbón

TUTOR:
Dr. Luis Alberto Guízar García
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD MX, OCTUBRE DEL 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



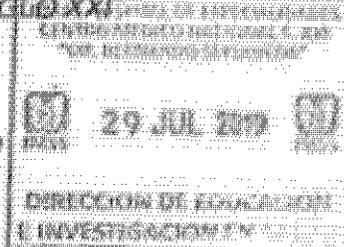
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

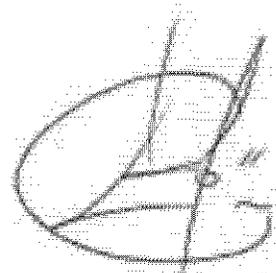
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**FRECUENCIA DE POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN
PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO POR NEUMONÍA
NOSOCOMIAL EN EL HECMN SIGLO XXI**




DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS


DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS


DR. LUIS ALBERTO QUIZAR GARCIA
TUTOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 016 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Miércoles, 03 de julio de 2019**

Dr. Luis Alberto Guizar Garcia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO POR NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN EL HECMN SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-137

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación de Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

(Firma)

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

INDICE

RESÚMEN	5
DATOS DE LA TESIS	6
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	
Objetivo principal	12
Objetivos secundarios	12
HIPÓTESIS	
Hipótesis afirmativo	12
Hipótesis de nulidad.....	12
MATERIAL Y METODO	
Diseño de estudio	12
Universo de trabajo	13
Tamaño de la muestra	13
Criterios de selección	
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	14
Criterios de eliminación	14
Variables de estudio	
Variables independientes	14
Variables dependientes.....	14
METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS	
Reclutamiento	15
Procedimientos	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	15
IMPLICACIONES ÉTICAS	15
RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD	
Recursos humanos	16
Recursos materiales	17
Recursos económicos	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	26
CONCLUSION.....	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS	32

1.- Resumen.

Título: Frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas en pacientes que reciben tratamiento antibiótico por neumonía nosocomial en el HECMN Siglo XXI.

Introducción:

Las interacciones farmacológicas entre medicamentos constituyen uno de los problemas de mayor prevalencia relacionados con la medicación, reportándose una frecuencia de entre 9 y 70% de los pacientes hospitalizados, dependiendo de la población estudiada, el número de fármacos y la metodología empleada para detectarlas. La neumonía nosocomial representa el 15% de todas las infecciones adquiridas durante la hospitalización, encontrándose en nuestra UMAE como la primera infección adquirida en el ámbito hospitalario. En esta población, el manejo antibiótico empleado aunado a los demás fármacos administrados por el estado de gravedad y comorbilidades puede dar lugar a potenciales interacciones farmacológicas, las cuales podrían modificar la biodisponibilidad de los mismo y alterar el pronóstico de los pacientes.

Objetivos: Describir la frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas en pacientes que reciben tratamiento por Neumonía nosocomial.

Objetivos específicos: Clasificar las posibles interacciones farmacológicas con la antibioticoterapia empleada.

Material y Método: Estudio de encuesta transversal, observacional, retrospectivo, abierto; Se tomo al total de pacientes ingresados al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, durante el período del 01 de Enero del 2016 al 30 de Junio del 2018, que cumplieran con la definición operacional de neumonía nosocomial (83 en total), ya que no se cuenta con estudios previos en el país que evalúen este tema, la búsqueda de potenciales interacciones farmacológicas se realizará mediante la base de datos de Micromedex.

Implicaciones éticas: Por el tipo de estudio, no se realizaron mediciones, ni toma de muestras de algún espécimen, se considera será sin riesgo para los sujetos de estudio.

Palabras clave: interacción fármaco-fármaco, neumonía nosocomial, antibióticos, mortalidad.

2.- Datos de la tesis

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Mendivil
Apellido materno	Borbón
Nombre	Carlos
Teléfono	55 62 50 03 65
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad de Medicina Interna
No. de cuenta	516227793
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno	Guízar
Apellido materno	García
Nombre	Luis Alberto
DATOS DE LA TESIS	
Título	Frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas en pacientes que reciben tratamiento antibiótico por neumonía nosocomial en el HECMN Siglo XXI.
No. de páginas	36
Año	2019.
Número de registro	R-2019-3601-137

3.- Introducción

Definiciones:

Una interacción farmacológica se define como las modificaciones medibles en magnitud o duración de la acción de un medicamento por la administración previa o conjunta de otra sustancia farmacológica, de origen natural o sintética (1,2). Esta interacción puede resultar en la disminución, anulación o aumento del efecto de uno o ambos fármacos (3,4). Esto nos puede llevar a presentar una reacción o evento adverso farmacológico, el cual es un efecto perjudicial y no deseado, que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico (5).

La neumonía nosocomial (NN) es definida como neumonía no incubada al tiempo de admisión hospitalaria, que ocurre en las 48 horas posterior a la admisión hospitalaria; siendo un subtipo la Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), definida esta como neumonía que ocurre posterior a las 48 horas de intubación endotraqueal (6).

Epidemiología:

Las interacciones farmacológicas entre medicamentos constituyen uno de los problemas de mayor prevalencia relacionados con la medicación. En estudios internacionales realizados en pacientes hospitalizados se reporta una incidencia de entre 9 y 70% de riesgo potencial de interacciones farmacológicas. De estas, alrededor del 30% desarrollan algún evento o reacción adversa, presentándose interacciones farmacológicas graves en un 5% al 14% (7). En un estudio realizado en un servicio de medicina interna en España, se hallaron potenciales interacciones farmacológicas en el 43% de los pacientes estudiados, siendo el 12% de estas clasificadas como interacciones graves (7). En el caso de nuestro servicio se tiene el precedente de un estudio previo en el cual se reporta una incidencia del 63% de potenciales interacciones farmacológicas, de los cuales el 33.5% de éstas se clasificaron como mayores, el 53% como moderadas y el 13.5% como menores (8). Sin embargo, la metodología para la detección de interacciones entre fármacos es diversa con resultados variables, lo que hace que la incidencia de las interacciones sea una cuestión polémica (9).

Actualmente, la neumonía nosocomial representa el 15% de todas las infecciones adquiridas durante la hospitalización y el 27% en Unidad de Cuidados Intensivos (UCIs) de Estados Unidos de América (EUA) (10). En nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS), en el 2013 reportó una tasa de neumonía asociada a la ventilación mecánica en Hospitales de segundo nivel de 18 a 29 casos/1000 días ventilador y en Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) de 10.07 casos/días ventilador. En nuestra UMAE Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI también representa la primera infección adquirida en el ámbito hospitalario, con una incidencia en el 2016 de 59.15 casos/1000 días de hospitalización y en el 2017 de 43.29 casos/1000 días de hospitalización y de enero hasta mayo del 2018 se reportó una tasa de 36.7 casos/1000 días de hospitalización; la incidencia de NAVM en el 2016 fue 19.36 casos/días ventilador, en el 2017 de 14.44 casos/días ventilador y de enero hasta mayo del presente año se han registrado 15.5 casos/días ventilador (11).

Factores de riesgo:

Existen factores de riesgo relacionados al paciente, al fármaco y a la prescripción médica. En lo que respecta al paciente, algunas poblaciones son más vulnerables a las interacciones farmacológicas, como los pacientes geriátricos, pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, estancia en unidades de cuidados intensivos y pacientes inmunodeprimidos (9). Como factores de riesgo relacionados al fármaco se destacan la potencia como inductor e inhibidor enzimático y el margen terapéutico del fármaco. En cuanto a la prescripción médica el principal factor es el número de fármacos prescritos, sobre todo en el caso de polifarmacia (12).

En el estudio realizado en nuestra unidad se encontraron como factores de riesgo para presentar una potencial interacción farmacológica el ser hombre, con un 20% más de probabilidad en comparación como las mujeres, así como el número de fármacos administrados, con un 9% más de riesgo de probabilidad por cada medicamento que reciba el paciente (8).

Tipos de interacciones:

Las interacciones farmacológicas pueden ser clasificadas de acuerdo al mecanismo de acción en farmacéutica (también llamadas fisicoquímicas), farmacocinéticas o

interacciones farmacodinámicas. Una interacción farmacéutica se considera a aquella en la que dos o más fármacos tienen incompatibilidades de tipo fisicoquímico, que impiden mezclar los fármacos en una misma solución. Las interacciones farmacodinámicas se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergismo, antagonismo o potenciación, debido a la interacción de los fármacos en los receptores farmacológicos, en los procesos moleculares subsiguientes y en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí. La interacción farmacocinética se debe a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación de otro fármaco cuyo efecto es modificado (13).

Las interacciones entre antibióticos con otros fármacos se consideran de importante relevancia, existiendo diferentes mecanismos y en algunas ocasiones puede estar involucrado más de un efecto. Se considera las de mayor importancia la inactivación por contacto directo, por ejemplo, la interacción química entre el grupo amina de los aminoglucósidos y el anillo beta lactámico de las penicilinas y cefalosporinas, con la que se forman amidas biológicamente inactivas. Otro mecanismo se debe a la disminución de la absorción gastrointestinal de los antibióticos, como es el caso cuando se administran con colestiramina, subsalicilato de bismuto el cual disminuye la biodisponibilidad de las tetraciclinas y por el sucralfato que afecta a absorción de las fluoroquinolonas. Dentro de este grupo de antibióticos, un estudio retrospectivo identificó que pacientes que recibieron de manera concomitante levofloxacino y antiácidos catiónicos vía oral presentaron un mayor riesgo de aislamiento de cepas de bacterias resistentes, dentro de las que se incluían diferentes especies de *Enterococcus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *S aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*, las cuales son patógenos importantes en infecciones intrahospitalarias, incluyendo la neumonía nosocomial (14).

A su vez la mayor de antibióticos puede alterar la flora intestinal por lo que puede reducir la circulación enterohepática de otros fármacos. También se puede alterar la concentración de antibióticos por el uso de fármacos que causan inducción o inhibición enzimática, sobre todo los que intervienen en el sistema enzimático CYP3A4. Por último, puede existir aumento de la toxicidad de los antibióticos por potenciación con otros

medicamentos que tengan efectos similares, por ejemplo, el caso del alargamiento del intervalo QT de macrólidos, fluoroquinolonas, trimetoprima con sulfametoxazol, antimaláricos y azoles, que se puede intensificar si se asocian con antiarrítmicos, antipsicóticos y antidepresivos (15). Se ha descrito de manera extensiva las interacciones de antibióticos con anticonvulsivantes en combinaciones específicas, principalmente la de los macrólidos con carbamazepina, carbapenémicos con ácido valproico, y menos frecuente la combinación de fluoroquinolonas con fenitoína (16). Pueden incluso existir interacciones entre diferentes antibióticos, como es el caso de la combinación de linezolid y meropenem, los cuales han mostrado antagonismo farmacológico en estudios *in vitro* causando disminución del efecto bactericida de meropenem aparentemente por la inhibición de síntesis de proteínas y el efecto bacteriostático del linezolid. Este efecto puede llegar a ser de importancia clínica ya que esta es una combinación es de uso frecuente como tratamiento empírico en infecciones nosocomiales (17).

Las interacciones farmacológicas también pueden ser clasificadas por gravedad. Se consideran leves aquellas que presentan manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no justifican suspender el tratamiento. Como moderada son aquellas que presentan manifestaciones clínicas importantes que no representan una amenaza inmediata para la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento. Las interacciones graves son aquellas en las que se producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos neoplásicos malignos. Para evaluar la gravedad de una reacción adversa a los medicamentos, siempre se debe tener en cuenta su intensidad, duración y el contexto general en el que se produce (18).

4.- Justificación.

Las interacciones farmacológicas se consideran un problema de salud, no solo por la elevada incidencia en pacientes hospitalizados, sino también porque pueden ser la causa de fracaso terapéutico en pacientes en los que no hay modificación clínica evidente inmediata tras presentarse las interacciones (15). Por otra parte, las interacciones farmacológicas se encuentran entre las principales causas evitables de los eventos adversos por medicamento, los cuales pueden llegar a ser clínicamente relevantes hasta en el 80% de los casos, principalmente en personas de edad avanzada (12). Se tiene documentado también que las interacciones farmacológicas están asociadas al aumento de los costos de los sistemas de salud y pueden ser responsables del 3 al 5% de todas las reacciones adversas a medicamentos prevenibles en los hospitales (18).

Neumonía nosocomial representa el 15% de todas las infecciones adquiridas durante la hospitalización y el 27% en UCIs de EUA (10); representando la primera causa de infección adquirida en el ámbito hospitalario, en países desarrollados y subdesarrollados; contribuyendo a un aumento de los gastos hospitalarios; se ha reportado que por cada caso de NAVM el costo hospitalario se incrementa aproximadamente US\$ 40,000 (19); aunado a un incremento de morbilidad asociada a complicaciones como insuficiencia respiratoria, derrame paraneumónico, choque séptico; con una mortalidad atribuible de 13% (20).

Acorde al informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) / Organización Panamericana de la Salud (OPS), *Alianza mundial para la seguridad del paciente*, entre los principales requisitos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes figuran la calidad y capacidad de reunir información sobre reacciones adversas y errores de medicación, mediante el establecimiento de un sistema de farmacovigilancia, de manera que dicha información constituya una fuente de conocimiento y sirva de base para futuras actividades de prevención. Es ahí donde radica la importancia del conocimiento médico sobre cuáles de los fármacos que se prescriben en nuestro servicio, presentan con mayor frecuencia interacciones farmacológicas, así como el conocer su incidencia permitirá implementar planes de manejo de riesgo que disminuyan la morbimortalidad asociada a la administración de fármacos (21).

5.- Planteamiento del problema o pregunta de investigación.

En pacientes hospitalizados en el HECMN Siglo XXI, que desarrollaron neumonía nosocomial:

¿Cuál es la frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas asociadas al tratamiento antibiótico?

6.- Objetivos.

Objetivo Principal

En pacientes hospitalizados en el HECMN Siglo XXI, que desarrollaron neumonía nosocomial:

- Describir la frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas.

Objetivos Secundarios:

En pacientes hospitalizados en el HECMN Siglo XXI, que desarrollaron neumonía nosocomial:

- Clasificar en cuanto a gravedad las potenciales interacciones farmacológicas con la antibioticoterapia empleada.
- Identificar las potenciales interacciones farmacológicas con significancia clínica.
- Reconocer las potenciales interacciones farmacológicas más comunes en nuestro servicio.
- Buscar una posible asociación entre interacciones farmacológicas y la mortalidad.

7.-Hipótesis.

- No aplicable.

8.- Material y método

Diseño del estudio

- a. Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
- b. Por la obtención de la información: Retrolectivo.
- c. Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal

- d. Por el cegamiento en la evaluación de maniobras: Abierto
- e. Se trata de una encuesta transversal analítica.

Población y muestra

- Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años de edad que desarrollaron neumonía nosocomial.
- Población accesible: Pacientes mayores de 18 años que ingresaron al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI con diagnóstico de neumonía nosocomial, durante el período del 01 de Enero del 2016 al 30 de Junio del 2018.
- Tamaño de la muestra: Todos los pacientes que cumplieron con la definición operacional de Neumonía Nosocomial durante el periodo comprendido entre al 01 de enero de 2016 al 30 de Junio de 2018, que en total son 83 pacientes.

- Lugar de realización del estudio: El presente proyecto se llevó a cabo en sujetos que cumplan con los criterios de inclusión, de la población de pacientes ingresados al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI utilizando la base de datos electrónica Micromedex drug reax 2.0 para la identificación de potenciales interacciones farmacológicas y agrupación de fármacos de acuerdo a la clasificación ATC.

- Población accesible: Se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con el apoyo del archivo clínico, para la búsqueda de expedientes clínicos de los pacientes que desarrollaron Neumonía nosocomial.

- Criterios de selección:
 - a. Criterios de inclusión:
 - i. Sujetos mayores de 18 años de edad que desarrollaron neumonía nosocomial durante el periodo del 01 de Enero del 2016 al 30 de Junio del 2018.
 - ii. Cumplir con la definición operacional de Neumonía nosocomial.
 - iii. Cumplir con la definición operacional de Neumonía asociada al ventilador.
 - iiii. Pacientes en tratamiento antibiótico en conjunto con otros fármacos.

b. Criterios de exclusión:

- i. Pacientes embarazadas por la limitación del esquema de antibiótico empírico inicial relacionado a los efectos de teratogenicidad por los fármacos.
- ii. Pacientes manejados con un solo antibiótico sin otro tipo de fármacos.

c. Criterios de eliminación:

- i. Pacientes con datos incompletos de su expediente clínico.
- ii. Inexistencia de fármaco en la base de datos del analizador de interacciones.

Variables.

VARIABLES Y DEFINICIÓN				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	El sexo es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos)	Se clasifico de acuerdo a las características fenotípicas del sujeto	Cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Mediante la presentación de una identificación oficial	Cuantitativa discreta	años
Mortalidad general	El número total de defunciones estimadas en una población total o de determinado sexo y/o edad, dividido por el total en esa población.	Todos los pacientes que fallezcan durante su estancia intrahospitalaria por cualquier causa.	Cuantitativa discreta	Número de muertes
Mortalidad por neumonía nosocomial	Es la relación que existe entre el volumen de muertes ocurridas en un período dato y el tamaño de la población en la que estas se presentarían, considerando las posibles diferencias en la estructura, por edad sexo.	Defunción cuya principal causa sea atribuible a neumonía nosocomial.	Cualitativa Discreta	Número de muertes por neumonía nosocomial
Número de medicamentos	Cantidad de medicamentos prescritos al paciente.	Se determinará consultando el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Número de medicamentos
Número de interacciones farmacológicas	Potenciales interacciones farmacológicas de antibióticos con otros fármacos.	Se identifico la combinación de fármacos en la base de datos de Micromedex.	Cuantitativa Discreta	Número de interacciones
Gravedad de interacción farmacológica	Categoría de gravedad y relevancia de la interacción que otorga la base de datos de Micromedex.	Se identifico la combinación de fármacos en la base de datos de Micromedex.	Cualitativa Ordinal	Contraindicada Grave Moderada Leve
Número de enfermedades crónico-degenerativas	Enfermedades de larga duración que se acompaña de deterioro orgánico funcional.	Se consulto el expediente clínico, considerando aquellas que requieran medicación por un periodo mayor a 2 semanas.	Cuantitativa Discreta	Número de enfermedades crónicas que tiene el paciente.

9.- Metodología y procedimientos

-La técnica de recolección de datos:

Se realizó una encuesta transversal, con revisión de los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se creó una base de datos en el programa Excel, con las variables dependientes e independientes previamente comentados.

- El procedimiento

-Una vez completa la base de datos, se realizó el análisis de los datos, mediante el Software (IBM SPSS) de que permita estratificar y determinar prevalencia de la mortalidad en cada uno de los subgrupos.

10.- Análisis estadístico

Se realizó con el programa IBM-SPSS 18. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión acordes con la naturaleza de la variable en el caso de la estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas con distribución normal, se utilizó media y desviación estándar. Para las variables cuantitativas de distribución no normal se utilizó mediana y rango intercuartilar. Para las variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes. Se considerado con significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

11.- Implicaciones éticas.

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

Riesgo de la investigación: Esta investigación por ser de tipo observacional, descriptivo y no se realizaron mediciones ni toma de muestras de algún espécimen, se considera será sin riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y Potenciales Beneficios: los sujetos incluidos, no recibieron ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse una asociación significativa entre las interacciones farmacológicas y la mortalidad, se sentarán las bases para la vigilancia estrecha y modificación de terapéutica empleada en los pacientes que desarrollen neumonía nosocomial.

Confidencialidad: Se otorga la seguridad al participante de que no se identificaron sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

- 1) La hoja de registro, con los datos obtenidos del expediente clínico, contiene únicamente un número de identificación, sin nombre del participante.
- 2) Ya capturada la información, la base de datos con nombres y direcciones se mantuvo en archivos separados y ocultos para los usuarios, ésta estuvo accesible únicamente para la generación de cuestionarios suplementarios en forma ciega para el usuario.

12.- Recursos financieros y factibilidad:

Recursos humanos:

Tutor de la Investigación: 1

- Revisión de la metodología de la investigación
- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadístico y presentación de los resultados.

Alumno: 1

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.
- Elaboración de protocolo
- Selección de la población a estudiar de la cohorte de pacientes hospitalizados en HECMN Siglo XXI.
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.
- Elaboración de escrito con fines de publicación.

RECURSOS MATERIALES:

Se requirió un equipo de cómputo y software (office 2012) mismo que será proporcionado por el alumno de la residencia médica.

Hojas, lápices y bolígrafos; proporcionados por el alumno de la residencia médica.

RECURSOS FÍSICOS:

Se cuenta con un área de trabajo de oficina: Residencia médica de Medicina interna, equipada con internet inalámbrico.

Para la obtención de datos del expediente clínico se cuenta con el área de archivo clínico del HECMN SXXI.

RECURSOS ECONOMICOS:

No se requirió de financiamiento adicional, debido a que la obtención de los datos de los expedientes clínicos fue del área de archivo clínico del HECMN SXXI, por lo que se tiene acceso sin ningún tipo de costo y se realizó con colaboración del grupo de trabajo del mismo.

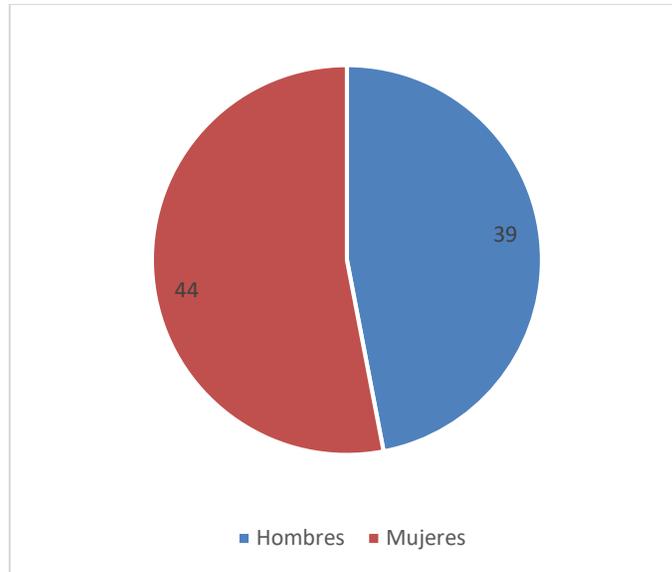
13.- Resultados:

De un total de 566 pacientes con neumonía nosocomial o neumonía asociada a la ventilación mecánica diagnosticados en el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2016 al 30 de Junio del 2018, se realizó revisión del expediente clínico de una muestra de 83 pacientes ingresados en los diferentes servicios del HE CMN Siglo XXI (Tabla 1).

Servicio	Frecuencia	Porcentaje
MEDICINA INTERNA	21	25.3
GASTROCIRUGIA	8	9.6
NEUROLOGIA	6	7.2
NEUROCIRUGIA	9	10.8
NEFROLOGIA	3	3.6
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	20	24.1
HEMATOLOGIA	5	6.0
OFTALMOLOGIA	1	1.2
CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO	2	2.4
GASTROENTOROLOGIA	1	1.2
CIRUGIA DE COLON Y RECTO	4	4.8
UNIDAD DE TRANSPLANTE RENAL	1	1.2
ENDOCRINO	1	1.2
CIRUGIA DE MAXILOFACIAL	1	1.2
Total	83	100.0

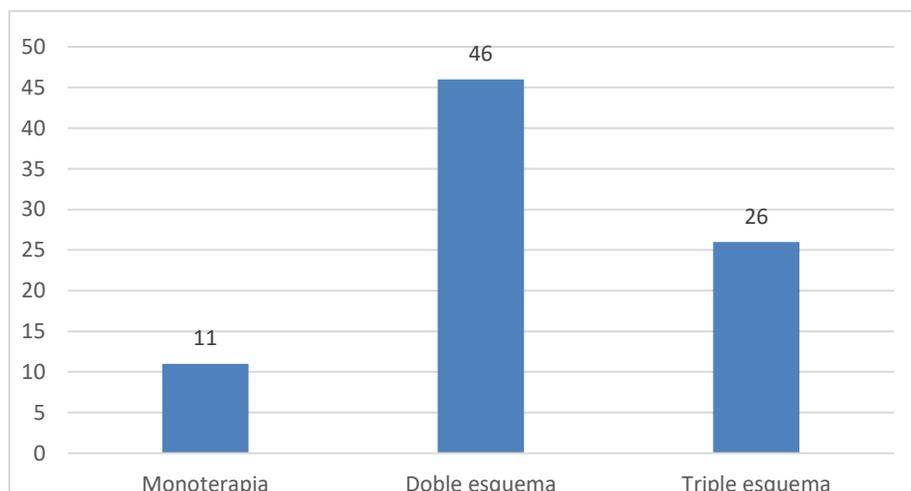
Tabla 1. Servicios a los que se atribuye la neumonía nosocomial.

De los 83 pacientes, el 53% (44 pacientes) fueron mujeres y el 47% (39 pacientes) fueron hombres (Grafico 1), con una edad promedio de 55 años en mujeres y 56 en hombres. Las comorbilidades encontradas fue en primer lugar diabetes mellitus en el 23% de los pacientes, seguida por enfermedad renal crónica con 14.5%, neumopatía crónica (EPOC, EPID, SAHOS) en el 9.6%, neoplasia en el 8.4% y el 2.4% presentaban infección por VIH.



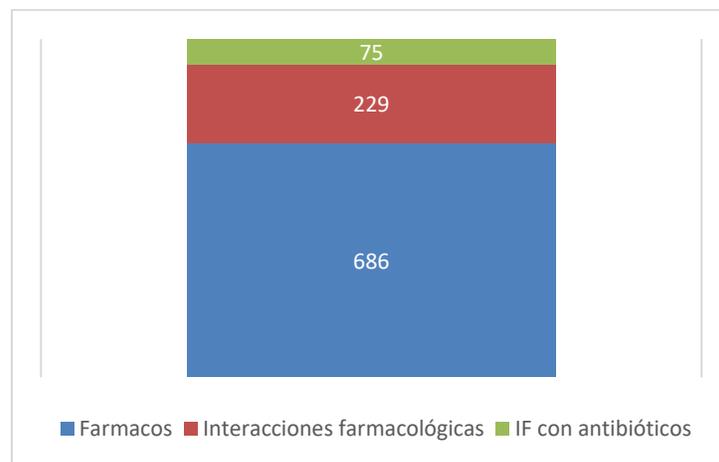
Grafica 1. Número de pacientes acorde a sexo.

Durante el periodo de estudio se prescribieron un total de 686 fármacos, con una mediana de 8 medicamentos (de 3 a 15 medicamentos) por paciente. Del total de medicamentos empleados, un 36.8% (253 fármacos) corresponde a los antibióticos empleados para el manejo de la neumonía nosocomial. De los 83 pacientes, 11 fueron manejados con esquema antibiótico en monoterapia, 46 como dobles esquema y 26 con triple esquema (Grafica 2).



Grafica 2. Esquema antibiótico empleado.

De los 686 fármacos prescritos con sus combinaciones respectivas se encontraron un total de 229 interacciones farmacológicas. Estas se presentaron en 68 pacientes, lo que representa la presencia de interacciones farmacológicas en el 81.9% de la muestra. De estos pacientes, el 51.8% (43 pacientes) la interacción se encontraba en relación con los antibióticos empleados para el manejo de la neumonía nosocomial, lo que equivale al 32% (75 interacciones farmacológicas) del total de las interacciones encontradas. Esto representa una la presencia de 1 interacción farmacológica por cada 3 medicamentos administrados (Grafica 3).



Grafica 3. Frecuencia de interacciones farmacológicas.

A su vez, la mediana de interacciones farmacológicas detectadas por paciente fue de 3; sin embargo, se identificó la presencia de una sola interacción en el 22.8% de los pacientes, 2 interacciones en el 14.4%, tres interacciones en el 13.3% y más de tres interacciones en el 31.4%, con un máximo de 11 interacciones farmacológicas en un solo paciente. Solamente el 18.1% de los pacientes no presentaron interacción farmacológica alguna con la combinación de medicamentos establecida (Tabla 2).

Número de interacciones	Frecuencia	Porcentaje
Sin interacción	15	18.1%
1	19	22.8%
2	12	14.4%
3	11	13.3%
Más de 3	26	31.4%

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de interacciones farmacológicas.

Se clasificaron las 229 interacciones farmacológicas acorde a su gravedad, encontrándose la mayoría de estas entre la categoría de grave con 121 interacciones y moderada con 86 interacciones, lo cual representa el 91% del total de las interacciones encontradas. El restante 9%, se dividió entre la categoría de leve con 12 interacciones, y, por último, pero no menos importante se encontraron 10 interacciones clasificadas como contraindicadas (Grafica 4).

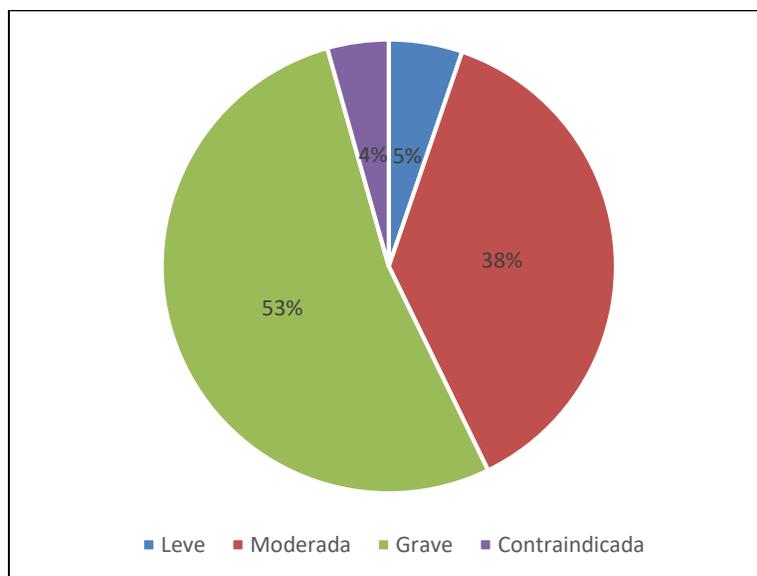


Gráfico 4. Interacciones farmacológicas de acuerdo a su gravedad.

En cuanto a la distribución en los pacientes, las interacciones contraindicadas se encontraron en 9 pacientes (un paciente presento 2 interacciones contraindicadas), sin embargo, tomando en cuenta la relevancia de las interacciones contraindicadas junto con las graves se observa que estas se presentaron en un total de 57 de los 68 pacientes que presentaron alguna interacción farmacológica. Dentro de las interacciones clasificadas como contraindicadas, 5 de ellas están relacionadas con el antibiótico empleado para el manejo de la neumonía nosocomial, encontrándose 2 de estas en un solo paciente, y el resto en relación a otros fármacos que no son parte del esquema antibiótico empleado (Tabla 3).

Interacción farmacológica	Descripción	Frecuencia de interacción
Linezolid + Norepinefrina	Puede resultar en aumento de efecto hipertensivo	2
Linezolid + Tramadol	Incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico o toxicidad por opioide por inhibición de la MAO	2
Fluconazol + Voriconazol	Aumento de niveles plasmáticos de voriconazol y riesgo de prolongación de intervalo QT	1
Linezolid + Sertralina	Riesgo de síndrome serotoninérgico	1
Metoclopramida + Olanzapina	Aumenta riesgo de síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno	1
Fluconazol + Ondansetron	Incrementa riesgo de prolongación de intervalo QT	1
Ketorolaco + Metamizol	Aumenta efectos adversos gastrointestinales (sangrado)	1
Fluconazol + Quetiapina	Aumenta concentraciones de quetiapina y riesgo de prolongación de intervalo QT	1

Tabla 3. Descripción de interacciones farmacológicas contraindicadas.

De las 121 interacciones farmacológicas clasificadas como graves, 54 de ellas estaban relacionadas con los antibióticos empleados, siendo las interacciones más frecuentes con el uso de amikacina más vancomicina, piperacilina más vancomicina y fluoroquinolonas (ciprofloxacino/levofloxacino) con múltiples fármacos (Tabla 4).

Tabla 4. Interacciones farmacológicas graves con el uso de antibióticos.

Interacción farmacológica	Descripción	Frecuencia de interacción
Amikacina + Vancomicina	Pueden resultar en ototoxicidad/nefrotoxicidad	16
Piperacilina + Vancomicina	Incrementa riesgo de LRA	12
Amikacina + Furosemina	Pueden resultar en ototoxicidad/nefrotoxicidad	4
Levofloxacin + Buprenorfina/Haloperidol/ Efavirenz / Octreotide	Prolongación de intervalo QT	4
Azitromicina + Metronidazol/Ondansetron	Incrementa riesgo de prolongación de intervalo QT	3
Ciprofloxacino + Buprenorfina/Haloperidol/Hidroxicina	Prolongación de intervalo QT, aumento de concentración de buprenorfina y depresión respiratoria	3
Meropenem + Valproato	Disminución de concentración de valproato y efecto anticonvulsivante	3
Levofloxacin + Esteroides	Aumenta riesgo de ruptura de tendón	2
Metronidazol + Buprenorfina/Ondansetron	Aumento en riesgo de prolongación del intervalo QT	2
Amikacina + Colistina	Puede causar depresión respiratoria	1
Claritromicina + Vincristina	Aumento en concentraciones plasmáticas de vincristina	1
Levofloxacin + Amiodarona	Riesgo de cardiotoxicidad, prolongación de intervalo QT, Torsades de pointes, paro cardíaco	1
Linezolid + Buprenorfina	Incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico o toxicidad por opioide por inhibición de la MAO	1
Piperacilina + Metotrexato	Riesgo de toxicidad por metotrexato	1

Del resto de interacciones clasificadas como graves en las que no se utilizaron antibióticos, el principal fármaco involucrado fue buprenorfina, encontrándose 19 interacciones con múltiples fármacos (amiodarona, fenitoína, haloperidol, midazolam, ondansetron, Propofol, tramadol, efavirenz), siendo el principal efecto el riesgo de depresión respiratoria, prolongación del intervalo QT, síndrome serotoninérgico y disminución de las concentraciones de buprenorfina. En segundo lugar, se encontró la fenitoína con 15 interacciones, principalmente en combinación con calcio antagonistas (nifedipino/nimodipino), con riesgo de disminución de concentraciones del calcio antagonista; en otros casos con riesgo de toxicidad por fenitoína cuando se utilizó en combinación con amiodarona y sertralina, y por último disminución de la concentración de fenitoína en combinación con rifampicina.

En el caso de las interacciones de grado moderado, solo una minoría se presentaron en relación al uso de antibióticos, representando 11 de las 86 interacciones moderadas, con efectos variables como riesgo de toxicidad por fenitoína, riesgo de hipoglucemia en combinación con insulina, riesgo de crisis convulsivas en el caso de levofloxacino más AINEs y disminución de concentración de caspofungina y metronidazol cuando se combina con fenitoína (Tabla 5). De las interacciones moderadas en las que no se encontraba uso de antibióticos, la interacción más frecuente fue con omeprazol (36 interacciones), sobre todo en combinación con fenitoína, incrementando el riesgo de toxicidad de la misma, disminuye las concentraciones de levotiroxina, riesgo de toxicidad por benzodiazepinas, y disminución en las concentraciones de omeprazol con el uso concomitante de fluconazol. La segunda interacción más frecuente se encontró con el uso de IECA (enalapril)/ ARA II (losartan) con 16 interacciones en total, con riesgo de hipotensión postural con el uso de furosemida, riesgo de hipoglucemia con el uso de insulina, y riesgo de lesión renal o hipertensión con el uso de AINEs. Otros antihipertensivos que presentaron interacciones fue el caso de metoprolol (7 interacciones), con riesgo de hipoglucemia en combinación con insulina, riesgo de hipotensión con el uso de prazocin y riesgo de crisis hipertensiva o taquicardia al usarlo junto con alfa metildopa.

Interacción farmacológica	Descripción	Frecuencia de interacción
Caspofungina + Fenitoína	Puede reducir niveles plasmáticos de caspofungina	2
Fenitoína + Trimetoprima /Sulfametoxazol	Incrementa concentración de fenitoína y aumenta riesgo de toxicidad	2
Levofloxacino + Ketorolaco	Riesgo de crisis convulsivas	2
Linezolid + Insulina	Aumenta el riesgo de hipoglucemia	2
Claritromicina + Prednisona	Aumento de concentraciones de prednisona y efectos secundarios	1
Insulina + Trimetoprima /Sulfametoxazol	Aumenta el riesgo de hipoglucemia	1
Metronidazol + Fenitoína	Aumento de toxicidad de fenitoína o disminución de niveles plasmáticos de metronidazol.	1

Tabla 5. Interacciones farmacológicas moderadas con el uso de antibióticos.

Por último, se encontraron solamente 11 interacciones farmacológicas catalogadas como leves, de las cuales en 3 se debían a interacción de antibióticos al utilizar la combinación de amikacina con piperacilina condicionando inactivación química de los aminoglucósidos ante la presencia de penicilinas. El resto de las interacciones se presentaron de nueva cuenta con fenitoína en combinación con furosemida, ranitidina y clonazepam (Tabla 6).

Interacción farmacológica	Descripción	Frecuencia de interacción
Fenitoína + Furosemida	Reduce efectividad de furosemida	6
Amikacina + Piperacilina	Inactivación química de aminoglucósidos en presencia de penicilinas	3
Fenitoína + Ranitidina	Aumenta concentración y riesgo de toxicidad de fenitoína	1
Clonazepam + Fenitoína	Alteración en concentraciones de ambos fármacos	1

Tabla 6. Interacciones farmacológicas leves.

En cuanto a los desenlaces, 65 pacientes se egresaron, mientras que 18 pacientes se reportaron como defunción, de los cuales el 77.8% (14 defunciones) presentaron alguna interacción farmacológica. En búsqueda de una posible asociación entre las interacciones farmacológicas y la mortalidad se realizaron cálculos con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney con un resultado de 0.464, lo cual se puede interpretar que no existe asociación entre la presencia de interacciones farmacológicas y los casos de defunción.

14.- Discusión:

En el presente estudio descriptivo observacional realizado en 83 pacientes hospitalizados en un tercer nivel con diagnóstico de neumonía nosocomial se logró identificar la presencia de potenciales interacciones farmacológicas en el 81.9% de la muestra, lo que contrasta con reportes previos realizados en el mismo hospital de un 62% de interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados (8). En total se cuantificaron 229 interacciones farmacológicas, lo que equivale a 1 interacción farmacológica por cada 3 fármacos administrados. La gran mayoría se encontraron en la categoría de interacciones de moderadas y graves, representando el 91% del total de las interacciones. Cabe mencionar que en la mitad de los pacientes con interacciones farmacológicas se encontraban relacionadas con los antibióticos empleados para el manejo de la neumonía nosocomial, lo que equivale al 32% (75 interacciones farmacológicas) del total de las interacciones encontradas, lo cual no se había documentado en estudios previos, sin embargo, al realizar el análisis estadístico no se

encontró relación con entre los casos de defunción y la presencia de interacciones farmacológicas con o sin los antibióticos empleados. Aunque se desconoce la relevancia clínica real de las interacciones farmacológicas, es de importancia notar la cantidad de interacciones contraindicadas y graves asociadas a los antibióticos usados, en especial con amikacina, vancomicina, piperacilina, linezolid y fluoroquinolonas, causando ototoxicidad, nefrotoxicidad y alteraciones cardiacas con prolongación del intervalo QT principalmente. El principal fármaco encontrado en interacciones fue omeprazol, seguido de fenitoína y buprenorfina con efectos sobre en intervalo QT, toxicidad por fenitoína y depresión respiratoria. El último grupo de fármacos encontrados de manera frecuente fueron antihipertensivos (enalapril, losartan) en combinación con diuréticos (furosemida) y AINEs (ketorolaco) condicionando riesgo de hipotensión ortostática y lesión renal, lo cual a sido documentados en otros estudios sobre interacciones farmacológicas sobre todo en población con cardiopatía y neumopatía (22). Con estos hallazgos sería prudente la inclusión de personal capacitado en el área de farmacología clínica o la implementación de un programa electrónico de farmacovigilancia para brindar el apoyo necesario con información oportuna y actualizada sobre los efectos farmacológicos y potenciales interacciones farmacológicas de los esquemas terapéuticos empleados y así poder disminuir el riesgo de los pacientes ante los efectos del tratamiento empleado, como ya ha sido documentado en estudios previos (23,24).

15.- Conclusión:

Se determinó que las interacciones farmacológicas en pacientes con neumonía nosocomial en un hospital de tercer nivel se presentan en una elevada frecuencia. La mayoría de estas interacciones se clasificaron entre moderadas y graves. Hasta una tercera parte de las interacciones se presentaron en relación a los antibióticos utilizados para el tratamiento de la neumonía nosocomial, sin embargo, no se encontró asociación de estas con una mayor mortalidad. Es necesario la implementación estrategias para disminuir el riesgo de estas interacciones como son la incorporación de personal capacitado en farmacología clínica y sistemas de farmacovigilancia electrónicos.

16.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad Mes	Diciembre 2019	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019
Identificación de Problema	X	X								
Búsqueda de información		X	X	X	X	X	X	X	X	
Elaboración del Protocolo		X	X	X	X	X				
Presentación al comité de investigación						X	X			
Aprobación del protocolo							X			
Recolección de muestras							X	X		
Análisis de datos obtenidos								X		
Presentación final								X	X	
Envío para publicación										X

17.- Bibliografía:

1. Helling M, Venulet J. Drug recording and classification by the WHO research centre for international monitoring of adverse reactions to drugs. *Methods Inf. Med* [Internet]. 1974 [citado 21 Abr 2019]; 169-178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4607443>
2. Machado J E, Giraldo C. Farmacovigilancia de interacciones medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. *Inv. Andina*. [Internet]. Abr 2011 [citado 21 Abr 2019]; 13(22):151-161. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inan/v13n22/v13n22a05.pdf>
3. Cebrian-Cuevas E, Lorenzo-Garcí J M, *Interacciones de Fármacos*. Elsevier. 2012: 23-31.
4. Plaza J, Alamo M, Torres P, Fuentes A, López F. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. *Rev. Med. Chile* [Internet]. 2010 [citado 21 Abr 2019]; 138: 452-460. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000400009.
5. Organización Mundial de la Salud. WHO department of essential drugs and medicines. The Uppsala monitoring centre. The importance of pharmacovigilance, safety monitoring of medicinal products, Ginebra. 2001.
6. Kallil, Andre C. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* [Internet] 2016 [citado 21 Abr 2019]; 63 (5): e 61-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
7. Ibáñez A, Alcalá M, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp* [Internet]. 2008 [citado 21 Abr 2019]; 32 (2):294-298. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmaciahospitalaria-121-articulo-interacciones-medicamentosas-pacientes-un-servicio-S1130634308759506>
8. Mino LD, Galván PM, Doubova SV, Flores HS, Reyes MH. Estudio farmacoepidemiológico de potenciales interacciones farmacológicas y sus

- determinantes, en pacientes hospitalizados. *Revista de Investigación Clínica* [Internet]. 2011 [citado 21 Abr 2019]; 63 (2): 170-178. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41195>
9. Cremades J, Gonzalo M, Arebola I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes. *Pharmacy Practice* [Internet] 2009 [citado 21 Abr 2019] Jan-Maz. 7(1):34-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147590>
 10. Snyderman David R. et al. Empiric Antibiotic Selection Strategies for Healthcare-Associated Pneumonia, Intra-Abdominal Infections, and Catheter-Associated Bacteremia. *Journal of Hospital Medicine* [Internet]. 2012 [citado 21 Abr 2019], Vol 7, No. 1, Supplement 1. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jhm.980>.
 11. Dirección de prestaciones médicas. IMSS. MIPRIN Modelo Institucional para Prevenir y Reducir las Infecciones Nosocomiales. Prevención de Neumonía asociada a ventilación mecánica.
 12. Homero GE. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *Rev. Med. Clin Condes* [Internet]. Dic. 2012 [citado 21 Abr 2019]; 23(1): 31-35. Disponible en: http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imágenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2012/1%20enero/Polifarmacia-6.pdf
 13. Cos M A. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. *Farmacología Humana*. Ed. Masson, 2003; 165-175.
 14. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol* [Internet]. 2015 [citado 21 Abr 2019]; 11(1): 25-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423877>
 15. Bonafont X, Bosch M, Alba M, Costa J. Interacciones farmacológicas con los antibacterianos. *Cedimcat* [Internet]. Oct. 2010 [citado 21 Abr 2019]; 22(8): 48-55. Disponible en: <https://www.cedimcat.info/images/bit/2010/esbit810.pdf>
 16. Carnovale C, Pozzi M, Mazhar F. Interactions between antiepileptic and antibiotic drugs: A systematic review and meta-analysis with dosing implications. *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. Nov. 2018 [citado 21 Abr 2019]; 11(6): 22-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406474>

17. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol* [Internet]. 2015 [citado 21 Abr 2019]; 11(12): 1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457865>
18. Caribé R, Chaves G, Pocognoni J. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. *Farm Hosp. Oct* [Internet] 2013 [citado 21 Abr 2019]; 37(5):383-387. Disponibles en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000500007
19. Li Bassi Gianluigi et al. Ventilator-Associated Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2014 [citado 21 Abr 2019], 35(4):469-81. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/264795250_Ventilator-Associated_Pneumonia
20. Le Artur et al. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2016 [17 May 2019], Issue 10. Art No. CD004267. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27763732>
21. OMS/OPS. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No 5. 2010.
22. Roblek T1, Trobec K2, Mrhar A1. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci* [Internet]. 2014 Oct 27 [17 May 2019];10(5):920-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395943>
23. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health-Syst Pharm* [Internet]. 2002 [17 May 2019];59:2089-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12434722>
24. Kane GS, Forsberg EA, Verrico MM. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting. A retrospective and prospective evaluation of ADRs. *Drug Saf* [Internet]. 2012 [17 May 2019]; 35(8): 645-653. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22720659>

18.- Anexos.

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____	Hb: _____	Intermedio: _____	Número de paciente: _____
NSS: _____	Leucocitos: _____	Terapia	Infección por C. difficile
Teléfono: _____	Plaquetas: _____	1. Mono	Rectosigmoides/Colonos
Servicio: _____	HbA1C: _____	2. Doble	0. No
Sexo:	Creatinina: _____	3. Triple	1. Positiva.
1. Mujer	PCR: _____	Tx antibiótico 1: _____	2. Negativa.
2. Hombre	VSG: _____	Fecha de inicio: _____	Taxinas AB
Edad: _____	Kirby(Pa/FID): _____	Días: _____	1. Positiva
Fecha de ingreso: _____	Procalcitonina: _____	Tx antibiótico 2: _____	0. Negativa
Fecha de egreso: _____	2da PCT: _____	Fecha de inicio: _____	Tx C. difficile
Días de estancia: _____	APACHE: _____	Días: _____	1. Sí
Fecha de diagnóstico de NN: _____	SOFA: _____	Tx antibiótico 3: _____	0. No
Tipo de neumonía:	Cultivo 1	Fecha de inicio: _____	No. de fármacos administración concomitante: _____
30. NN.	Tipo de cultivo: _____	Días: _____	Grupos de fármacos:
101. NAV.	Germen 1A: _____	Tx antibiótico 4: _____	Anticomiciales: _____
IT: _____	BLEE:	Fecha de inicio: _____	Estatinas: _____
Vacuna Influenza:	0. Sí	Días: _____	Antihipertensivos: _____
1. Sí	0. No	Tx antibiótico 5: _____	Antiarrítmicos: _____
0. No	1. No aplica	Fecha de inicio: _____	Antidepresivos: _____
Vacuna neumococo:	Carbapenemasa:	Días: _____	IBP: _____
1. Sí	1. Sí	Desescalamiento terapéutico:	Anticoagulantes: _____
0. No	0. No	0. No	Diuréticos: _____
IMC:	2. No aplica	1. Sí	Antifúngicos: _____
1. 18-24	Resistencia:	Estrategia de desescalamiento:	
2. 25-29	Susceptibilidad:	1. Cultivo	
3. >30	Intermedio:	2. Procalcitonina	
4. 30-34.9	Germen 2A: _____	3. Mejoría clínica	
5. 35-39	BLEE:	Días al cambio de AB: _____	
6. >40	2. Sí	Desenlace clínico:	
Neumopatía (EPOC/EPID/SAOS):	2. No	1. HGZ	
1. Sí	3. No aplica	2. Domicilio	
0. No	Carbapenemasa:	3. Defunción.	
VIH:	3. Sí	4. Se ignora	
1. Sí	1. No	5. Continua hospitalizado.	
0. No	3. No aplica	MIPRIN	
Tx inmunosupresor:	Resistencia:	1. Sí, %: _____	
1. Sí	Susceptibilidad:	2. No.	
0. No			
Diabetes			
1. Sí			
0. No			

Cultivo 2

Tipo de cultivo:

Germen 2A:

BLEE:

- 0. Si
- 0. No

1. No aplica

Carbapenemasa:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Resistencia:

Susceptibilidad:

Intermedio:

Germen 2B:

BLEE:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Carbapenemasa:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Resistencia:

Susceptibilidad:

Intermedio:

Cultivo 3

Tipo de cultivo:

Germen 3A:

BLEE:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Carbapenemasa:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Resistencia:

Susceptibilidad:

Intermedio:

Germen 3B:

_____ BLEE:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Carbapenemasa:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Resistencia:

Susceptibilidad:

Intermedio:

Cultivo 4

Tipo de cultivo:

Germen 4A:

BLEE:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Carbapenemasa:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Resistencia:

Susceptibilidad:

Intermedio:

Germen 4B:

BLEE:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Carbapenemasa:

- 1. Si
- 0. No
- 2. No aplica

Resistencia:

Susceptibilidad:

Intermedio:

Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Servicio Medicina Interna
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: "FRECUENCIA DE POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO POR NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN EL HE CMN SIGLO XXI"

1. Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito determinar la incidencia y describir las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes con Neumonía nosocomial en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico nacional Siglo XXI.

Con base en el expediente clínico del servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades, donde se le brindó atención, la información contenida en esa atención cumple con las características necesarias y de información que nos permita llevar a cabo éste estudio, por lo que pensamos que usted es un buen candidato para participar en el proyecto.

Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar. Su participación en éste estudio es **completamente voluntaria**. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

1) Previa autorización suya y por parte del archivo clínico de la institución se procederá a recopilar información que nos permita establecer si cumplió con los criterios diagnósticos de Neumonía nosocomial, durante su hospitalización en cualquier servicio del Hospital de Especialidades.

3. Posibles riesgos y molestias: en este estudio no habrá ningún tipo de riesgo para su salud o molestias, ya que no será sometido a alguna intervención, tampoco se le dará algún tratamiento, los exámenes paraclínicos utilizados son los que se han tomado de forma rutinaria durante su atención médica. La

información recopilada de su expediente clínico será tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales ya que no son necesarios para el análisis.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Los resultados obtenidos del estudio servirán para establecer la frecuencia y las características de potenciales interacciones farmacológicas y su posible asociación en la mortalidad. Usted directamente no recibirá ningún beneficio en el momento. Los resultados de este estudio brindarán información relevante para mejorar el manejo de personas como usted y brindará información para elaborar nuevos estudios encaminados a optimizar la atención médica de los pacientes con el diagnóstico de neumonía nosocomial.

5. Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar y hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

6. Privacidad y confidencialidad: la información que recopilamos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, al igual que sus resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Luis Alberto Guizar García, el Dr. Juan Carlos Anda Garay, quienes son los investigadores responsables del estudio, a los teléfonos: 56-27-69-00, ext. 21544, en el Servicio de Medicina Interna de este hospital.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Teléfono

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Teléfono

Firma del encargado de obtener el consentimiento

Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Teléfono

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

Teléfono