



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

TESIS:

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS
QUE RECIBEN TRATAMIENTO
ANTIMICROBIANO EN EL HOSITAL DE
PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

**DRA. JOHANNA MARGARITA HERNÁNDEZ
MURO**

Médico residente de Tercer año de Pediatría
Médica

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS

Jefe del servicio de Infectología Pediátrica



CIUDAD DE MÉXICO, 2024



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.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Nombre: Johanna Margarita Hernández Muro

Adscripción: Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Cargo institucional: Médico Residente de Tercer año de la Especialidad de Pediatría

Correo: johannahdezmuero@gmail.com **Teléfono:** 311 8478094

TUTOR DE TESIS:

Nombre: Daniel Octavio Pachecho Rosas

Adscripción: Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Cargo institucional: Jefe del servicio de Infectología Pediátrica

Correo: drdanielpacheco@gmail.com **Teléfono:** 56276900 exT 22462

**ÍNDICE**

RESUMEN.....	4
MARCO TEORICO	5
Interacciones farmacéuticas.....	6
Mecanismo farmacocinético	6
Absorción.....	6
Distribución	7
Metabolismo	7
Excreción.....	10
Mecanismo farmacodinámico.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	23
HIPOTESIS	23
OBJETIVOS	24
General	24
Especificos	24
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES	25
MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
DISEÑO DEL ESTUDIO:	30
POBLACION EN ESTUDIO:.....	30
CRITERIOS SELECCIÓN	31
Criterios de inclusión	31
Criterios de exclusión	31
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO	32
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	33
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.	34
FACTIBILIDAD Y RECURSOS HUMANOS FISICOS Y FINANCIEROS	34
Recursos humanos:	34
Recursos materiales:	34
Recursos financieros:.....	34
ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN	35
Riesgo de la investigación.....	35
Beneficios posibles	35
Balance riesgo beneficio.....	35
Confidencialidad y privacidad	36
RESULTADOS.....	37



DISCUSIÓN..... 44

BIBLIOGRAFÍA 49

ANEXO NO. 1 52

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 52

ANEXO NO.2 53

¿QUÉ ES DRUGS.COM? 53

ANEXO NO. 3 54

Cronograma de actividades 54

ANEXO NO. 4 55

Dictamen aprobación comité de investigación..... 55

ANEXO NO. 5 56

Dictamen aprobración comité de bioética 56

ANEXO NO. 6 57

**Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas y sus efectos
 potenciales..... 57**



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI

RESUMEN

Antecedentes: En pediatría existen pocos estudios que describen la frecuencia y severidad de las interacciones medicamentosas (IM), se estima una prevalencia entre 3.8-78%. Los antibióticos corresponden al segundo lugar de fármacos con mayor número de IM con frecuencia de 17%. **Objetivo:** Identificar las interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados que reciben tratamiento antibiótico en el hospital de pediatría. **Material y métodos:** Estudio transversal descriptivo. Se incluyeron a pacientes de área hospitalaria con tratamiento antimicrobiano indicado por el servicio de infectología de primera vez, ocurridos entre el período de septiembre a diciembre de 2021. **Resultados:** Se incluyeron un total de 88 pacientes, predominando mujeres en 52% y escolares en 35%. En 58% de los pacientes tuvieron 3 a 5 medicamentos y en 34% más de cinco con una prevalencia de 50% de IM en los pacientes con un total de 86 IM. Predominaron las IM moderadas en 80%, siendo las más comunes las ocurridas entre antibiótico y medicamentos concomitantes en 76.7%. La combinación amikacina/omeprazol (6/86) y amikacina/cefalotina (6/86) fueron las más relacionadas a IM. Las cefalosporinas fueron las mayormente relacionadas a IM (21.1%), mientras que las ureidopenicilinas, aminoglicosidos y glucopeptidos fueron las más asociadas IM graves (3.8% respectivamente). **Conclusiones:** Se recomienda de manera rutinaria identificar las potenciales IM en la prescripción de medicamentos y antimicrobianos para detectar oportunamente efectos graves en los pacientes especialmente con polifarmacia. **Aspectos éticos:** Estudio sin riesgo. La confidencialidad de los datos se mantendrá en todo momento

Key Words: interacción medicamentosa, clasificación, gravedad, frecuencia, antibiótico, niños



MARCO TEORICO

La acción de un medicamento puede verse alterada por el mecanismo de acción de alimentos, otros fármacos o incluso las características del paciente. Una de las definiciones de interacción medicamentosa es la que se produce cuando el efecto de un medicamento se ve alterado por la presencia de otro; en todas las interacciones de fármaco-fármaco, uno de ellos (denominado objeto) se verá modificada por el efecto del otro (llamado precipitante), sin embargo algunas ocasiones ambos medicamentos pueden ser precipitantes y objetos a la vez. (1)

Existen varias formas de definir una interacción medicamentos, una de ellas es la modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto, que se relaciona con la administración previa o simultánea de medicamentos o alimentos, así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente . (2)

De acuerdo a la guía de la práctica clínica, las interacciones medicamentosas se definen como la modificación de la acción de un medicamento en magnitud o en duración debido a la administración previa o concomitante de sustancia. Deben aparecer manifestaciones clínicas que evidencien que la respuesta de uno de los fármacos se ha modificado, siendo relevante cuando ocurre entre dos fármacos que se utilizan frecuentemente y obligan a modificar la dosis de alguno de estos o a otro tipo de intervención médica. (3).

Según Jyrkkä J et al. Existen distintos mecanismos de producción de las interacciones medicamentosas desde los clásicos como la influencia del pH digestivo, la competencia del transporte a cargo de las proteínas plasmáticas, la inhibición o la inducción de las enzimas microcómicas hepáticas en la biotransformación, la influencia del pH de la orina en la excreción. (4)

Las interacciones medicamentosas se clasifican de diferentes formas: según la consecuencia de la interacción, el sitio de interacción o mecanismo por el que se produce. Esta última clasificación se considera la más útil. En cuanto a la



consecuencia de la interacción, se clasifican en dos tipos: Beneficiosa la cual se present cuando se observa un incremento de la efectividad terapéutica, por ejemplo la combinación de fármacos en tratamiento contra el cáncer, hipertensión o cuando disminuye la toxicidad de un fármaco. Interacción adversa, esta se presenta cuando disminuye la eficacia terapéutica o cuando aumenta la toxicidad de un medicamento. (5)

Las interacciones medicamentosas según su mecanismo de acción se clasifican en:

- Interacciones farmacéuticas
- Mecanismo farmacocinéticos
- Mecanismo farmacodinámicos

Interacciones farmacéuticas

La incompatibilidad fisico-química impide mezclar dos o más fármacos en la misma solución. (6)

Mecanismo farmacocinético

Se refiere a la modificación cuantificable de la magnitud y duración del efecto de un fármaco debido a un cambio en sus concentraciones plasmáticas que generado por el agente o la situación causante de la interacción, produciendo una variación en la concentración (por biodesintegración o disolución) o en la farmacocinetica de la sustancia, absorción, distribución, metabolismo o excreción. (6)

Absorción

Los medicamentos que se administran, excepto los que se hacen por vía endovenosa deben de absorberse. Primero los principios activos deben disolverse para poder ser absorbidos, hay que evitar que en la luz gastrointestinal existan compuestos que impidan su solución y posteriormente su absorción. Las IM



relacionadas con la absorción, suelen modificar la biodisponibilidad del fármaco, por la cantidad total de medicamento absorbido o por la variación de la velocidad con que lo hace, estos cambios pueden dar por cambios en el pH gastrointestinal, quelatos, compuestos no absorbibles, toxicidad gastrointestinal y la alteración de la absorción. (1)

Distribución

Los medicamentos una vez alcanzado el torrente circulatorio se desplazan de forma libre o unida a las proteínas; La albúmina es la principal proteína vehiculizadora de fármacos y constituye más de la mitad de las proteínas en sangre. La unión de la albúmina depende de la finidad de los fármacos, solamente el fármaco libre es activo, puesto que es el único capaz de atravesar barreras y difundir a tejidos. (1)

Metabolismo

Son los responsables de la eliminación del medicamento del organismo; Causa cambios en la estructura molecular de los medicamentos y produce metabolismo que son menos activos y más hidrosolubles para facilitar su eliminación. El metabolismo enzimático es el gran protagonista de las interacciones farmacocinéticas. La biotransformación de los fármacos se lleva en dos fases: Metabolismo fase 1 y fase 2. (1).

1) Metabolismo fase 1

- a) Las reacciones de la fase 1 consisten en reacciones de oxidación o reducción que crean nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen un aumento de la polaridad de la molécula y determinan: La conversión de un fármaco activo en otro inactivo; conversión de un fármaco inactivo a otro activo; Conversión de un fármaco activo en otro activo; Conversión de un fármaco activo en otro cuya actividad puede ser tóxica. Los grandes protagonistas del metabolismo oxidativo son las enzimas del citocromo P450 (CYP450).
- b) Las enzimas del CYP450, es un complejo enzimático que engloba una superfamilia de hemoproteína que se encuentran principalmente en el hígado



y en el intestino y en menor cantidad en el cerebro, riñones, pulmones y piel; Estas enzimas se caracterizan por su adaptabilidad. Las enzimas CYP450, se clasifican según la secuencia de ADN, pueden existir variantes alélicas, la presencia de estas variantes son responsables de la variabilidad de la respuesta farmacológica o de la diferente susceptibilidad a los medicamentos y a su toxicidad. Actualmente se han identificado más de 50 isoenzimas de CYP, las familias 1, 2 y 3 son las que realizan la mayor parte de las reacciones de biotransformación de los fármacos, tienen un papel destacado los CYP 1^a2, 2^a6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2C6, 2E1 y 3A4, siendo lo más importantes el CYP3A, CYP2D6 y CYP2C9.

- c) CYP3A4: Es la más predominante de todas, representa entre 30-40%, encontrándose principalmente en el hígado y en la mucosa del intestino delgado. Es una de las enzimas implicadas en el primer paso, responsable del 30% de la actividad metabólica realizada en el hígado (50% de los procesos oxidativos hepáticos) y del 70% de la realizada en el intestino delgado. El sitio activo del CYP3A4 acepta sustratos de elevado peso molecular y de distintas características estructurales; Es una enzima que puede inhibirse e inducirse. Similar al 3A4 es el 3A5, el cual presenta una secuencia de aminoácidos que es homóloga en 83% a 3A4.
- d) CYP2D6: Es responsable del 30% de las reacciones de oxidación. Su presencia en el hígado es relativamente baja. Es una enzima de baja capacidad y alta afinidad, que metaboliza preferentemente fármacos a bajas concentraciones y a medida que aumenta la concentración de un fármaco el metabolismo se traslada principalmente hacia 3A4 aunque esta será más lenta y menos eficiente, pudiendo elevar los niveles plasmáticos y el riesgo de toxicidad.
- e) CYP2C9: Tiene un papel más secundario, responsable de la metabolización de fármacos de intervalo terapéutico estrecho. En los sustratos de esta enzima se encuentran antidiabéticos orales, anticoagulantes orales y varios AINE's. (1)



2) Metabolismo fase 2

En esta fase los fármacos obtenidos en la primer fase se unen a una serie de moléculas endógenas, que los hacen más solubles. Las enzimas más conocidas son las glucuronosiltransferasas (UGT), la N-acetiltransferasa (NAT), la sulfotransferasa (ST) y las metiltransferasas (MT). La glucuronidación es la más importante, de las moléculas implicadas las más abundantes son las de la familia UGT. Tras la glucuronidación, las B-glucuronidasas bacterianas del intestino descomponen los productos de esta reacción y la porción de fármaco no conjugada llega a la circulación enterohepática. Es un sistema de reciclado, que depura lentamente los compuestos conjugados y libera el glucurónido para su reutilización. Existen varias subfamilias de las que la más importante es la 1ª, de esta se han identificado varios compuestos UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A9 y UGT1A10. A pesar de que se sabe que actúan sobre varios fármacos, todavía no se ha establecido el verdadero papel que tienen en el metabolismo de los medicamentos y en las interacciones farmacológicas. (1)

3) Variabilidad metabólica de la inhibición e inducción enzimática

Las enzimas metabólicas (fase 1 y fase 2), pueden variar por la presencia de otras moléculas, entre ellas algunos fármacos o por la propia clínica del paciente. Debido a esta variación puede disminuir o aumentar la actividad enzimática, este fenómeno se denomina inhibición o inducción enzimática y la consecuencia puede ser una interacción farmacológica.

- a) Inhibición enzimática: Es la pérdida de la capacidad metabólica que presenta un isoenzima ante la presencia de inhibidores enzimáticos. La inhibición más frecuente es la competitiva, que se da cuando dos fármacos van al mismo sitio activo, el de mayor afinidad se une al receptor, impidiendo que lo haga el otro y que se metabolice, también puede ocurrir cuando la unión se en otra zona y modifica el receptor, impidiendo que el sustrato, fármaco objeto se metabolice. Es una inhibición no competitiva. En caso de inhibición irreversible



se precisa una nueva síntesis enzimática, por lo que las consecuencias pueden ser mayores. La inhibición tiene un efecto inmediato.

- b) Inducción enzimática: La inducción es el efecto contrario a la inhibición, puede deberse a un aumento de la síntesis de las enzimas proteicas o a una disminución de su degradación proteica. En la mayoría de los casos, la inducción de las enzimas CYP conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. Una vez asociado el inductor al receptor, el complejo se traslada al núcleo, donde interactúa como un elemento de respuesta específico para cada CYP. Existen 5 receptores relacionados con la inducción enzimática: Receptor AHR, receptor PXR, receptor CAR, receptor PPAR- α , receptor GR. La inducción se manifiesta más tardíamente que la inhibición. (1)

Excreción

Es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo. Los órganos encargados son los riñones, hígado, sistema biliar e intestinos.

- a) Excreción renal: El riñón es el órgano más importante en la excreción, especialmente de los fármacos y metabolitos hidrosolubles; Los tres principales sistemas utilizados son la filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. Estas alteraciones pueden deberse a variación del pH de orina, secreción tubular de fármacos y variación flujo renal; Estas interacciones son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo o con la absorción, ya que las interacciones clínicamente significativas sólo se producirán si afectan a moléculas farmacológicamente activas.
- b) Excreción biliar: Se realiza por transporte activo en el epitelio biliar en contra de un gradiente de concentración. La glucuronidación del fármaco a nivel hepático facilita la excreción biliar. Al depender de un receptor, puede ser bloqueado, lo que favorece la aparición de interacciones farmacológicas.



Este tipo de excreción se da en fármacos de peso molecular superior a 300 y lipófilos.

- c) Excreción intestinal: Los fármacos pasan directamente de la sangre al interior del intestino por difusión pasiva. Los fármacos que se eliminan sin transformar a la luz intestinal a través de la bilis o epitelio intestinal, algunos metabolitos pueden reabsorberse pasivamente a favor de gradiente de concentración; Este proceso da lugar a la circulación enterohepática aumentando la exposición al fármaco (Considerada un proceso más de la distribución del fármaco). (1)

Mecanismo farmacodinámico

Son las que se producen en el mecanismo de acción de un fármaco, cuando otro actúa sobre el mismo receptor o modifica la respuesta del órgano efector. Las IM farmacodinámicas son relativamente predecibles ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. (1)

Este tipo de interacción puede realizarse en los receptores farmacológicos (ya sea por fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de receptores) en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores y en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o contraponen entre sí. (6)

Dentro de las definiciones a distinguir entre interacción medicamentosa es la de “efecto adverso medicamentoso”, que como su nombre lo dice se debe secundaria a la administración de un fármaco, pero por el contrario a la interacción medicamentosa esta sí tendrá una consecuencia para la salud del paciente no importa el fin con el que haya sido administrado. De acuerdo a la OMS debemos distinguir los efectos adversos de las reacciones adversas medicamentosas, donde: Efecto adverso medicamentoso (EAM) se define como cualquier daño resultante de la administración de un medicamento; y reacción adversa medicamentosa (RAM) es aquella que produce cualquier efecto perjudicial tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el



diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica. (7)

Otra definición a considerar de alto peso es la polifarmacia (variable que hay que incluir y medir), que como ya mencionamos es uno de los factores de riesgo asociados con las interacciones medicamentosas, se presenta cuando se usan múltiples medicamentos en un paciente, considerándose cuando existen cinco o más medicamentos recetados en cualquier momento incluyendo medicamentos halopatas y herbolarios. Debemos distinguir entonces que, se considera 0-4 medicamentos como no polifarmacia, 5-10 medicamentos polifarmacia y más de 10 medicamentos como polifarmacia excesiva (8). La posibilidad de que se produzcan interacciones aumenta con el número de medicamentos administrados simultáneamente al mismo paciente y puede fluctuar entre un 3% para los pacientes que toman pocos fármacos y más del 20% para los que reciben entre 10 y 20 principios activos (25). Existen algunas otras características que aumentan el riesgo de interacciones farmacológicas, con respecto al paciente que recibe polifarmacia, tales como: edad avanzada, sexo masculino, presencia de enfermedad crónica grave, insuficiencia renal, insuficiencia hepática; entre otros factores. (8).

Los pacientes pediátricos hospitalizados son expuestos a un extensa cantidad de medicamentos, llegando a exceder hasta 25 medicamentos en niños con estancias prolongadas. La polifarmacia implica un factor de riesgo mayor en la población para el desarrollo de eventos adversos relacionados con medicamentos (ADE) probablemente como consecuencia de la exposición a interacciones farmacológicas (9).

La relevancia clínica de una interacción medicamentosa consiste en determinar el grado de afección clínica y, en función de ello, decidir: a) no utilizar la combinación de fármacos o el fármaco (en el caso de las interacciones entre medicamento y enfermedad) porque se considera que hay una contraindicación absoluta; b) ajustar la posología y vigilar los parámetros de efectividad y seguridad del tratamiento, y c) utilizar la combinación, debido a que la interacción no es de relevancia clínica. (10).



Las distintas fuentes de información de IM, utilizan clasificaciones parecidas que básicamente simplifican en 3-4 categorías que oscilan entre: grave, moderada, leve y no determinado, en las que además se añaden los epígrafes de evidencia de escasamente documentadas, documentadas y bien documentadas. Desde el punto de vista de la gravedad del efecto generado por la IM, se podrían clasificar como (11):

- a) Interacción grave o mayor: la interacción puede ser potencialmente mortal y / o requerir asistencia médica. Intervención para minimizar o prevenir efectos adversos.
 - b) Interacción moderada: la interacción puede resultar en una exacerbación del paciente. Condicionar y / o requerir una modificación en la terapia.
 - c) Interacción medicamentosa menor: La interacción tendría efectos clínicos limitados. Las intervenciones pueden incluir un aumento en la frecuencia o severidad de los efectos secundarios, pero en general no requieren una modificación importante en la terapia.
 - d) No determinado: Se desconoce la gravedad y repercusión clínica de la IM, a falta de más evidencia, no se puede establecer recomendación de actuación.
- (12)

Las intervenciones recomendadas, de acuerdo a la clasificación:

- a) Interacción grave o mayor: Se recomienda evitar las combinaciones, ya que el riesgo de la interacción supera el beneficio.
 - b) Interacción moderada: Recomienda evitar las combinaciones y utilizarlas solamente bajo circunstancias especiales.
 - c) Interacción menor: Recomienda valorar riesgos y considerar medicamentos alternativos; Se deben tomar medidas para eludir el riesgo de interacción y/o instituir un plan de seguimiento.
 - d) Interacción no determinada: No existe información disponible de interacciones.
- (12)



Una terapéutica farmacológica efectiva, segura y racional en neonatos, lactantes y niños requiere del exhaustivo conocimiento de las diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los distintos fármacos, dichas características varían durante el crecimiento. Son escasos los estudios cuantitativos que demuestran la magnitud de las IM en pacientes pediátricos y sus distintos grupos estarios. Sin embargo, se realizó un estudio en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos

Dechanort S. Et al., realizaron una búsqueda sistemática de estudios observacionales (prospectivos y retrospectivos), en cualquier idioma, de pacientes de cualquier edad hospitalizados o que acudieron al servicio de urgencias debido a interacciones medicamentosas. Se utilizaron las siguientes bases de datos: ubMed, International Pharmaceutical Abstracts, EMBASE, CINAHL plus y la Base de Datos Cochrane, hasta octubre de 2013. Se revisaron un total de 2021 artículos, de los cuales 13 cumplieron los los criterios de inclusión, se analizaron un total de 47976 admisiones de las cuales únicamente 367 (prevalencia media de 1.1%) se atribuyeron interacciones medicamentosas; De estos, cuatro estudios aplicaron un enfoque retrospectivo para el cual la tasa de prevalencia fue de 1,8%. Otros cinco estudios emplearon un enfoque prospectivo con una tasa de prevalencia 0.6%. Sin embargo se incluyeron pacientes en todos los grupos de edad, sin definir específicamente la prevalencia en edad pediátrica. (13).

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, utilizando datos de recetas de un hospital escuela de referencia, de origen brasileño, con capacidad de 300 camas. Los casos y controles fueron identificados por una base de datos de interacciones medicamentosas (Micromedex® DrugReax® - Klasko, 2004). Se estudiaron aproximadamente 11250 adultos durante 4 meses de enero a abril de 2004. Solo se incluyeron pacientes mayores de 12 años, todas las recetas con 2 o mas farmacos, se consideraron a ambos géneros, todos los grupos de medicamosfueron incluidos y clasificados de acuerdo a la clasificación anatómico-terapéutica-química. Las interacciones medicamentosas fueron identificadas por los sistemas Micromedex® DrugReax®, que clasificaban las interacciones en mayor,



moderada y leve así como el inicio de la interacción ya sea rápido o tardío. Los resultados fueron los siguientes: se analizaron 1785 recetas en total, de las cuales 1089 (61%) fueron pacientes masculinos hospitalizados y 696 (39%) fueron mujeres, la edad promedio de los pacientes hospitalizados fue de $52,7 \pm 18,9$ años (rango: 12 a 98 años). Se reportó una media de 7 medicamentos (rango 2-26) por receta; Los analgésicos para trastornos gastrointestinales y antibióticos de uso sistémico fueron los medicamentos más recetados. De las 1785 recetas, se identificaron 887 IM (49.7%), Las especialidades de cardiología y oftalmología, demostraron la mayor prevalencia de Interacciones Medicamentosas (IM); Las recetas procedían de las siguientes especialidades: Cardiovascular 192 (21.6%), gastroenterología 101 (11.4%), cirugías de urgencia 94 (10.6%), neurología 73 (8.2%), neumología 50 (5.6%) y otros 287 (32.4%). Al menos 73% de las recetas presentaron más de una IM con diferentes reacciones adversas a los medicamentos, y en 26.4 al menos presentaron una IM. Se reportaron 30 (12.8%) recetas con IM de severidad mayor, 184 (78.6%) severidad moderada y 20 (8.6%) severidad menor. Algunos medicamentos como digoxina, aminofilina, amiodarona, fluoxetina, metoprolol o warfarina se relacionaron con mayor severidad de IM. (14).

Un estudio realizado, de forma retrospectiva, en el servicio de urgencias, incluyó pacientes adultos, con una población total de 528 entre los 17-95 años de edad. Identificaron además la medicación utilizada previo a su ingreso al servicio de urgencias y la agregada durante su estancia en el mismo. Para identificar las potenciales interacciones medicamentosas utilizaron Micromedix interaction checker. Reportaron que al momento de ingreso a hospitalización 6.4% de los pacientes utilizaban en casa medicamentos con riesgo de interacciones medicamentosas, durante su estancia se indicó medicamento adicional, dentro de esta encontraron que 5.4% de los casos, presentaron por lo menos 1 interacción medicamentosa, concluyeron que la edad no fue un predictor significativo ($P = 0.277$), únicamente el número de medicamentos que el paciente estaba utilizando a su ingreso más el número de medicamentos prescritos durante su estancia fueron considerados como predictores significativos con una P de 0.005; Dentro de los medicamentos prescritos durante su estancia que más se relacionaron a la presencia de IM se



reportan la teofilina, antibióticos como macrolidos, difilalicos, aminoglicosidos, AINE's y antihipertensivos como calcio antagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (15).

Existe otro estudio, que se realizó en población pediátrica en el país de Pakistan, en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de el Hospital de enseñanza Khyber (KTH), Peshawar, Pakistán. La identificación de IM fue mediante Micromedex Drug-Reax. La recolección de datos se realizó de forma retrospectiva, donde incluyeron pacientes pediátricos ingresados en la UCIP durante un período de un año. Se estudiaron en total 411 pacientes, identificaron un total de 990 de interacciones medicamentosas (54.9%), de las cuales el 37.8% fue de gravedad moderada y el 30.6% de gravedad mayor. Del total de pacientes estudiados (38.2%) eran mujeres 61.8% eran hombres. La mayoría de los pacientes eran menores de dos años 76,7%, con una estancia hospitalaria de cuatro o más días y con cuatro o más medicamentos recetados 91,2%. Concluyen que un número considerable de pacientes en UCIP está expuesto a interacciones medicamentosas.(16).

En México existe muy poca información de la frecuencia y gravedad de IM documentadas a nivel intrahospitalario. Entre 2012 a 2013 se llevó a cabo en el Hospital infantil de México "Federico Gomez", un análisis transversal; la población de estudio incluyó 915 pacientes que tuvieron como tratamiento durante su estancia dos o mas fármacos; los datos recopilados incluyeron: edad, sexo, peso, talla, diagnósticos, fecha de ingreso y alta, presencia de reacciones adversas a los medicamentos (ADR) y medicamentos recibidos durante la estancia. La lista de medicamentos de cada paciente se examinó con el software "Medscape Drug Interaction Checker". De acuerdo a sus datos, en el total de la población incluida se identificaron interacciones medicamentosas de 3,631 potenciales, 61% tenía al menos 1 interacción medicamentosa y de acuerdo a su tipo, se catalogaron como de tipo grave (mayor), significativo y de potencial menor en el 28%, 85% y 70%, respectivamente (17).



De acuerdo a la "European Agency for the evaluation of medicinal products" Los fármacos más frecuentemente implicados en interacciones farmacológicas son los que tienen alguna de las siguientes características: se biotransforman por una ruta metabólica única, sufren un elevado aclaramiento pre-sistémico, poseen una ventana terapéutica estrecha con concentraciones plasmáticas terapéuticas y tóxicas muy próximas o los fármacos cuyas reacciones adversas son dependientes de la dosis. (18).

Se ha estimado de diversas formas que los pacientes ingresados en las salas médicas reciben en promedio entre 5 y 14 medicamentos durante su estancia en el hospital. Paradójicamente, la verdadera importancia y los efectos de las interacciones farmacológicas en la práctica médica son casi completamente desconocidos. Los antibióticos se encuentran entre los fármacos que se prescriben con mayor frecuencia en pacientes pediátricos hospitalizados y como ya se ha mencionado de acuerdo a Olga MR et al los antibioticos son el segundo grupo de farmacos mas relacionado a la presencia de interacciones medicamentosas. No se encontraron más estudios que identifiquen la clasificación y gravedad de interacciones medicamentosas presentadas con antibioticos y por consecuencia que tan grave podrían ser las repercusiones clínicas. (17,19)

Existen muy pocos estudios realizados donde se expongan los signos y síntomas provocados por las interacciones medicamentosas en pacientes pediátricos, sin embargo se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes menores de 21 años internados en hospitales infantiles en todo Estados Unidos. Estratificaron a los pacientes de acuerdo con la gravedad de la interacción; recuentos diarios y acumulativos de exposiciones a interacciones medicamentosas; y caracterización de los posibles efectos adversos. Como resultado de 498 956 hospitalizaciones en 2011, el 49% se asoció con IM, "contraindicada" en el 5% de todas las hospitalizaciones, IM "mayor" en el 41%, una IM "moderada" en el 28% y una IM "menor" en el 11%. Dentro de los grupos farmacológicos los opioides participaron en el 25% de todas las IM, seguido de los antibióticos (17%), los



agentes neurológicos (15%), los agentes gastrointestinales (13%) y los agentes cardiovasculares (13%). Los eventos adversos potenciales más comunes incluyen la depresión respiratoria aditiva (en el 21% de los IM), el riesgo de sangrado (5%), la prolongación del intervalo QT (4%), la reducción de la absorción / disponibilidad de hierro (4%), la depresión del sistema nervioso central (4. %), hipercalcemia (3%) y efectividad diurética alterada (3%). (20).

La presencia de interacciones medicamentosas son un ejemplo de su uso inapropiado de medicamentos que puede poner en peligro la salud del paciente, esto podría ser evitado al tomar un mayor cuidado al momento de indicar cualquier medicación. El tomar consciencia del potencial de las interacciones medicamentosas permite el desarrollo de estrategias clínicas para prevenir su aparición. La identificación oportuna de las interacciones medicamentosas, con alguna fuente computarizada, es un punto crucial para su manejo. Se necesita una identificación adecuada de varios factores predictivos, como la polifarmacia, una estadía hospitalaria más prolongada y grupos de edad específicos para minimizar o prevenir las consecuencias negativas asociadas de las interacciones medicamentosas. En el caso de pacientes pediátricos, se cuenta con muy pocos estudios que midan la frecuencia de las IM, en especial por grupo medicamentos así como las repercusiones clínicas secundarias. (20, 21)

Las potenciales interacciones medicamentosas que se pudieran presentar por grupo de antimicrobianos se describe a continuación (1) consultar *Anexo 6*:

Grupo antimicrobiano	Posible interacción
B-láctamicos: Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemicos y monobactámicos	Disminuyen biodisponibilidad con antiácidos o antagonistas H2. Estrogenos orales: Hemorragias y embarazos con uso de contraceptivos orales y antibióticos (1%).

	<p>Vitamina K: Disminucion de vitamina K, incrementando efecto de warfarina y acenocumarol.</p> <p>Otras potenciales interacciones descritas: Exantema, riesgo de convulsiones por el uso de imipenem y cilastatina con anciclovir, asi como disminucion de niveles sericos de valproato.</p> <p>Ceftriaxona: Se precipita con calcio en lineas de infusion, asociandose a casos mortales en recién nacidos.</p>
Macrólidos, azalidas y ketólidos	<p>Interacciones que afectan CYP450 Y Gp-P. Lo que conlleva a incremento en concentraciones plasmáticas de los sustrato, como midazolam, lorazepam, ciclosporina y tacrolimus.</p> <p>Estatinas: Rabdomilisis por incremento en AUC y concentraciones de estatinas de 4-8 veces.</p> <p>Antagonistas de calcio: Incrementa concentraciones plasmáticas, asociandose a hipotensión, taquicardia, edema, mareos.</p> <p>Antiarrítmicos: Incrementa concentración plasmática de quinidina, sotalol, amiodarona. Pudiendo presentar prolongacion de QTc, torsade de points.</p> <p>Antipsicóticos: Incrementan concentraciones plasmáticas</p> <p>Se asocia además a priapismo (sildenafil), desorientación (clozapina), neutropenia (vinblastina), delirio (fluoxetina), uveitis (rifabutina).</p>
Fluorquinolonas	<p>Disminucion de biodisponibilidad de quinolonas con administración concomitante de Mg, Fe, Zn y Ca.</p> <p>Incremento riesgo de cardiotoxicidad por prolongacion de segmento QT.</p> <p>Tizadinidina: incrementa 10 veces AUC y aparición de efectos adversos.</p>

Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular; Las interacciones de estos medicamentos se asocian al riesgo sinérgico o aditivo de estos efectos adversos. Nefrotoxicidad: Sobre todo si se asocia al uso de anfotericina-B, cisplatino, ciclosporina, vancomicina o indometacina en neonatos. Ototoxicidad: Diurético de asa, ácido etacrínico
Glucopetidos	Vancomicina: Incremento de nefrotoxicidad con administración conjunta de aminoglucosidos; Inactivación de vancomicina por heparina (si se administra por la misma vía intravenosa), depresión neuromuscular si se administra con vecuronio; Disminución de su excreción en tratamiento conjunto con indometacina en neonatos. Daptomicina: Rabdomiólisis (estatinas y fibratos) Linezolid: Síndrome serotoninérgico (sertralina, paroxetina, citalopram y fluoxetina); Disminución de concentración linezolid si se administra con rifampicina.
Tetraciclinas	Absorción disminuida en 30 a 90% si se administra con Mg, Ca, Fe y Zn. Retinoides: Pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) por efecto aditivo. Reducción efecto terapéutico de penicilinas Incremento de efecto de warfarina, acenocumarol, digoxina y anticonceptivos orales. Clindamicina: Incrementa efecto de bloqueantes musculares, incrementa nefrotoxicidad.
Nitroimidazoles	Metronidazol: Puede ocasionar estado psicótico si se administra con disulfiram; Enrojecimiento, palpaciones, taquicardia, náuseas, vómitos (si se administra con alcohol).

Sulfamidas	<p>Incrementa concentraciones plasmáticas de amantadina, dapsona, digoxina, lamivudina y metotrexato.</p> <p>Inhibe canales sodio, puede producir hiperpotasemia si se administra con IECA, ahorradores de potasio; Puede producir hipopotasemia si se administra con diuréticos tiazídicos.</p> <p>Desplaza hipoglucemiantes como sulfonilureas y metotrexato, lo que puede llevar a hipoglucemia y depresión de la médula ósea.</p>
Antifúngicos	<p>Azoles: Disminución de su absorción si se administra con antiácidos e inhibidores de la bomba de protones. Disminución de su concentración plasmática si se administra con carbapenémicos y algunas anticomiciales como fenitoína; Riesgo de rhabdomiólisis si se administra con estatinas; Riesgo de hemorragias si se administra con anticoagulantes; Incrementa niveles plasmáticos de vincristina y sus toxicidad.</p> <p>Anfotericina B: Nefrotoxicidad e hipopotasemia dosis dependiente, dando como lugar acumulación de fármacos de eliminación renal.</p>

JUSTIFICACIÓN

Nuestro hospital es centro de referencia a nivel nacional de pacientes con múltiples patologías, aproximadamente por mes se otorgan 120 interconsultas de primera vez por el servicio de infectología en pacientes hospitalizados, en las cuales casi el 100% se indica el inicio o continuación de tratamiento antimicrobiano. Debido a la importancia clínica que pueden desencadenar las IM y siendo los antibióticos el segundo grupo que mayormente las presenta, es sumamente relevante identificar la frecuencia y tipo de las interacciones medicamentosas que puedan tener



repercusión clínica en el paciente, modificar la evolución de la enfermedad. Para anticipar al médico tratante y así aplicar las posibles correcciones y modificar el tratamiento de ser necesario.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las Interacciones medicamentosas (IM) deberían ser identificadas de forma rutinaria durante la práctica médica, para prevenir y dar resolución a las que tengan alta probabilidad de causar efectos negativos en la respuesta terapéutica o en la salud del paciente.

De acuerdo a encuesta locales realizadas en nuestra unidad, la prevalencia del uso de antibióticos oscila entre un 30-60%, de pacientes hospitalizados, siendo mayor en áreas críticas bajo tratamiento antimicrobiano con el resto de medicamentos prescritos, resaltando que prácticamente el total de los pacientes interconsultados por el servicio de infectología reciben algún tipo de tratamiento antimicrobiano.

Existen muy pocos estudios que analicen la frecuencia de las IM en pacientes ingresados a área de hospitalización, por lo que planteamos la siguiente pregunta:



PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las potenciales interacciones medicamentosas en pacientes que reciben tratamiento con antibiótico al momento de su indicación, hospitalizados en el hospital de pediatría CMN siglo XXI?

HIPOTESIS

De acuerdo a lo estudiado, esperamos encontrar como mínimo una frecuencia de 3.8-75% de interacciones medicamentosas, en pacientes pediátricos hospitalizados en el hospital de pediatría CMN siglo XXI.



OBJETIVOS

General

Identificar las potenciales interacciones medicamentosas entre antibióticos y otros fármacos al momento de su indicación en pacientes hospitalizados en el hospital de pediatría CMN siglo XXI.

Específicos

1. Describir la frecuencia de potenciales interacciones medicamentosas entre medicamentos y antibióticos indicados al momento de la prescripción.
2. Describir la frecuencia de el tipo de potenciales interacción medicamentosa de acuerdo a su clasificación por gravedad (leve, moderada, grave y no determinado) entre medicamentos y antibióticos indicados al momento de la prescripción.
3. Describir las combinaciones de medicamentos concomitantes y antibióticos más frecuentes que condicionan interacciones medicamentosas

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Sexo	Conjunto de los individuos que comparten una misma condición orgánica	La consignada en el expediente médico ubicado en la nota de ingreso de la hospitalización actual	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad del paciente registrada en el expediente médico al momento del ingreso de la hospitalización actual	Cuantitativa continua	Meses
Antibiótico	Molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos	Sustancia utilizada para el tratamiento de infecciones indicada por el servicio de infectología	Cualitativa nominal	Penicilina Ureidopenicilinas Cefalosporinas Carbapenemicos Inhibidores de la betalactamasa Glicopeptidos Lincosamidas Macrolidos Quinolonas Sulfamidas Tetraciclinas Antivirales Antifungicos
Interacción	Es aquella interacción	Presencia o ausencia de interacción	Cualitativa	Presente Ausente

medica- mento- sa	farmacología que que se produce cuando el efecto potencial de un medicamento se ve alterado por la presencia de otro	medicamentosa capaturada a partir de software: Drug interaction checker (https://www.drugs.com/drug_interactions.html)	Nominal	
Tipo de interacción	Es aquella interacción farmacología que que se produce cuando el efecto de un medicamento se ve alterado por la presencia de otro	Tipo de interacción medicamentosa de acuerdo a su gravedad partir de software: Drug interaction checker® Interacción grave o mayor: la interacción puede ser potencialmente mortal y / o requerir asistencia médica. Intervención para minimizar o prevenir efectos adversos. Interacción moderada: la interacción puede resultar en una exacerbación del paciente. Condicionar	Cualitativa Ordinal	Interacción grave o mayor. Interacción moderada Interacción medicamentosa menor No determinado:

		<p>y / o requerir una alteración en la terapia.</p> <p>Interacción medicamentosa menor: La interacción tendría efectos clínicos limitados. Las intervenciones pueden incluir un aumento en la frecuencia o severidad de los efectos secundarios, pero en general no requieren una modificación importante en la terapia.</p> <p>No determinado: Se desconoce la gravedad y</p>		
Enfermedad Infecciosa	Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos patógenos como las	Diagnóstico establecido por servicio de infectología, basado en criterios clínicos, laboratorio y microbiológicos en el	Cualitativa nominal	Neurológica Respiratoria Cardiovascular Gastrointestinal Genitourinaria Tejidos blandos y óseos

	bacterias, los virus, los parásitos o los hongos.	momento de la valoración.		
Enfermedad de base	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible	Afección o enfermedad por la cual el paciente ha sido hospitalizado consignada en el expediente médico, en la última nota por el servicio tratante.	Cualitativa nominal	Sistema nervioso central Respiratorio Cardiovascular Gastrointestinal Genitoruina Endocrinológica Reumatológico Hematológica Oncológica
Especialidad	Se refiere al área médica especializada en tratamiento quirúrgico de algún aparato o sistema	Es la especialidad a cargo del paciente, asignada en la hoja administrativa de ingreso a hospitalización en el expediente médico	Cualitativa nominal	Neurología pediátrica Neumología Cardiología Gastroenterología Cirugía pediátrica Otorrinolaringología

				<p>Oftalmología</p> <p>Traumatología</p> <p>Endocrinología</p> <p>Reumatología</p> <p>Hematología</p> <p>Oncología</p> <p>Pediatría</p>
Polifarmacia	Uso de 5 o más medicamentos en cualquier momento	Uso de 5 o mas medicamentos al momento de la indicación de tratamiento antimicrobiano por el servicio de infectología, conforme al expediente médico.	Cualitativa nominal dicotomica	Si No
Número de interacciones medicamentosas	Interacción farmacología que que se produce cuando el efecto de un medicamento se ve alterado por la presencia de otro	Se identificará numero interacciones medicamentosas a partir de software: Drug interaction checker® / (https://www.drugs.com/drug_interactions.html)	Cuantitativa discontinua	Número total de interacciones medicamentosas



MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal.

POBLACION EN ESTUDIO:

Pacientes hospitalizados en áreas clínicas no críticas que por padecimiento infectológico requieran inicio de antimicrobiano via intravenosa o via oral, en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI IMSS, en el periodo comprendido entre septiembre a diciembre 2021



CRITERIOS SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier edad y género

Pacientes con diagnóstico de enfermedad infecciosa de sospecha o comprobada.

Pacientes con uso de antimicrobianos vía oral o por vía intravenosa.

Pacientes con tratamiento antimicrobiano indicado por el servicio de Infectología en interconsulta de primera vez durante su estancia hospitalaria.

Criterios de exclusión

Pacientes que no cuenten con información completa en el expediente

Pacientes con uso de antibiótico profiláctico

Paciente hospitalizado en áreas críticas como unidad de cuidados intensivos neonatales, cuidados intensivos pediátricos y admisión continua.



PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central (media, mediana, moda) para variables cuantitativas, porcentajes y frecuencia para variables cualitativas.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

- 1.- La identificación de pacientes con uso de antimicrobianos durante el período de estudio, se realizó a partir de la libreta de registro de pacientes atendidos como interconsulta por el servicio de Infectología.
- 2.-Se consideró, para fines de este estudio, como único momento de medición el inicio de tratamiento antimicrobiano y que haya sido validado por el médico adscrito de Infectología.
- 3.- Se realizó la revisión correspondiente de cada uno de los expedientes, a causa de enfermedad infecciosa de sospecha o comprobada.
- 4.-Se registraron los antibióticos y medicamentos concomitantes indicados en los pacientes, al momento de la medición.
- 5.-Para establecer el número y gravedad de las potenciales interacciones medicamentosas, se empleó un software en línea denominado “Drug interaction checker”, de **uso gratuito**, que consiste en una aplicación disponible en sistemas IOs y Android, así como en línea Drug interaction checker® / (https://www.drugs.com/drug_interactions.html). Este software está conformado por una base de datos con la información de 4 proveedores líderes en información médica (Wolters Kluwer Health, American society of Health System pharmacists, ceder multum y IBM Watson Micromedex).
- 6.- En cada caso, se registraron las potenciales IM de antimicrobianos entre sí y con medicamentos concomitantes. Las interacciones resultantes entre el medicamentos concomitantes entre sí, no se describieron en este estudio.
- 7.-Se registró la clasificación de cada una de las probables interacciones encontradas



CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

No probabilístico de casos consecutivos, no requiere cálculo de tamaño de muestra.

FACTIBILIDAD Y RECURSOS HUMANOS FISICOS Y FINANCIEROS

Recursos humanos:

Tesista médico residente de pediatría médica, tutor asesor metodológico.

Recursos materiales:

Hojas blancas, lápices, computadora, impresora.

Base de datos en línea: "Drug interaction checker", del sitio web Drug interaction checker® / (https://www.drugs.com/drug_interactions.html) "

Recursos financieros:

Drugs.com la información proporcionada mismo es considerada precisa, además de ser un sitio independiente y gratuito, el material proporcionado está destinado solo para fines educativos, asesoramiento, diagnóstico o tratamiento médico. Nuestro estudio no está patrocinado por la empresa creadora del sitio web drugs.com, por lo que no existe conflicto de interés por parte de los autores.



ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Para realizar el presente proyecto de investigación hemos considerado las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17.

Riesgo de la investigación. Según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el artículo Núm. 17 este estudio se considera sin riesgo ya que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Al hacer una revisión de expedientes clínicos, sin identificar a los sujetos ni tratar aspectos sensitivos de su conducta.

Beneficios posibles. Con la realización de este trabajo de investigación se busca generar datos epidemiológicos en relación a existencia de la frecuencia y tipo de interacciones medicamentosas puedan tener repercusión clínica en el paciente, y modificar la evolución de la enfermedad. Para anticipar al médico tratante y así aplicar las posibles correcciones y modificar tratamiento de ser necesario.

Balance riesgo beneficio. Debido a que se trata de un estudio descriptivo, el riesgo para los pacientes es nulo, considerando la naturaleza observacional del estudio no se les someterá a ninguna maniobra que pudiera comprometer su integridad de alguna manera. Los beneficios se esperan sean mayores al obtener información acerca de la presencia de interacciones medicamentosas con uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en áreas no críticas y servir para anticipar al médico tratante así como referencia tanto para el desarrollo de nuevos estudios en donde



se estudien los efectos clínicos de estas posibles interacciones en pacientes pediátricos. Además de incluir como práctica clínica de rutina la revisión de presencia de interacciones medicamentosas con antibióticos y anticipar al médico tratante para aplicar correcciones y modificar tratamiento incluso antes de que éstas puedan presentarse.

Confidencialidad y privacidad. Los datos que pudieran ser utilizados para la identificación precisa del paciente (Nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono) no serán registrados en este estudio, sino que serán substituidos por un sistema de codificación mediante folio garantizando así la confidencialidad y privacidad de cada paciente. La información recopilada permanecerá en poder de los investigadores durante 2 años en sus dispositivos electrónicos y posteriormente será eliminada.

Por todo lo anterior se solicita la excención de la carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Cuadro 1: Características generales de la población

Características	Pacientes: n (%)
Genero	
Femenino	46 (52.27)
Masculino	42 (50)
Edad	
<1 mes	1 (1.13)
1 mes - 24 meses	18 (20.45)
25 meses - 60 meses	21 (23.86)
6 1meses - 144 meses	31 (35.22)
145 meses - 216 meses	17 (19.31)
Numero de medicamentos preescritos por paciente	
<3	6 (6.66)
3 a 5	53 (58.88)
>5	31 (34.44)
Polifarmacia	36 (40.90)
Diagnosticos infectologicos	
Neurológica	10 (11.36)
Respiratorio	18 (20.45)
Cardiovascular	0 (0)
Gastrointestinal	4 (4.54)
Genitourinario	4 (4.54)
Tejidos blandos y oseos	17 (19.31)
Sepsis	31 (35.22)
Otros	4 (4.54)
Especialidad	
Neurología pediátrica	15 (17.04)
Neumología pediátrica	5 (5.68)
Cardiología pediátrica	5 (5.68)
Gastroenterología pediátrica	12 (13.63)
Cirugía pediátrica	13 (14.77)
Hematología pediátrica	9 (10.22)
Oncología pediátrica	10 (11.36)
Nefrología pediátrica	9 (10.22)
Pediatria	10 (11.36)

pacientes (23.86%).

Con respecto al numero de medicamentos preescritos la mayoría de los pacientes tuvieron 3 a 5 medicamentos (58.88%) y en 34% de los casos con mas de 5 medicamentos indicados al mismo tiempo. 36 casos (40.9%) cumplieron polifarmacia. (Cuadro 1)

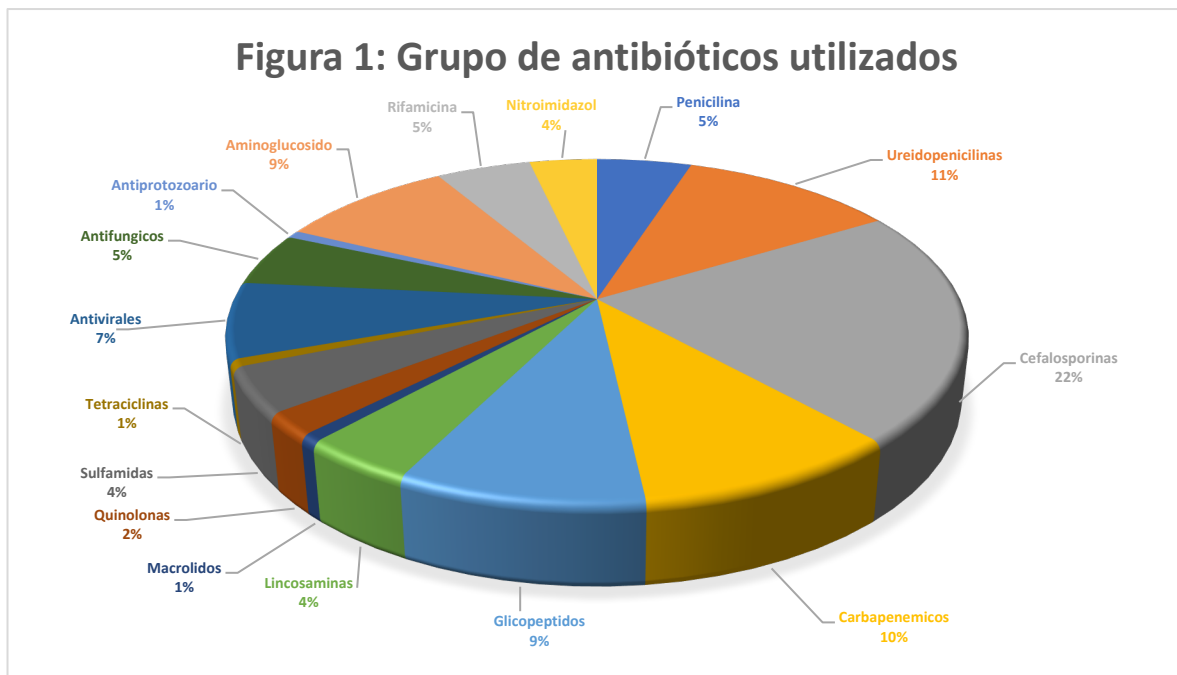
De un total de 302 pacientes interconsultados por el servicio de infectología, se realizó la búsqueda de los expedientes en archivo clínico en un periodo de 2 semanas del mes de junio de 2022, encontrandose únicamente 90 expedientes clínicos disponibles, ya que el resto fue depurado o se encontraba en uso durante ese momento para la consulta externa. De los 90 pacientes restantes, se excluyeron 2 pacientes por no haber sido indicado tratamiento antimicrobiano. Por lo que basados en los criterios mencionados se incluyeron un total de 88 pacientes en este estudio.

Del total de los pacientes estudiados (n=88), 46 (52.2%) fueron mujeres, 44 (48%) fueron hombres.

La mayoría de los pacientes se encontraban en el grupo etario de escolares con un total de 31 (35.22%), seguidos de los preescolares con 21

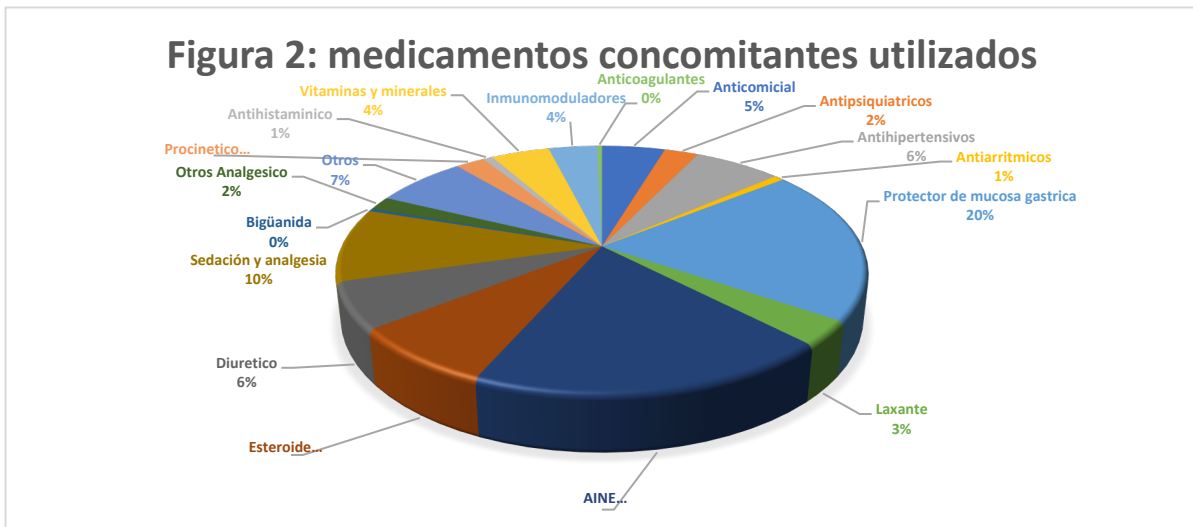
En cuánto a los diagnósticos infectológicos el más observado fue sepsis con 35%, seguido de las infecciones a nivel respiratorio e infecciones de tejidos blandos. La mayor parte de los pacientes correspondieron a pacientes ingresados a cargo de sub especialidades médicas y pediatría, representando solo 14% del total pacientes quirúrgicos . (Cuadro 1).

El grupo de antimicrobianos empleado con más frecuencia correspondió a las cefalosporinas con 22%, luego las ureidopenicilinas con 11% y carbapenemicos con 10%, glicopeptidos 9%, antivirales 7%, antifúngicos 5%, de los que se utilizaron con menor frecuencia fueron tetraciclinas y macrólidos con 1%. Ninguno de los pacientes incluidos recibió más de tres antibióticos; Se registraron con uso de un antibiótico 44 pacientes, uso de dos antibióticos 36 pacientes y uso de tres antibióticos 8 pacientes. (Figura 1)

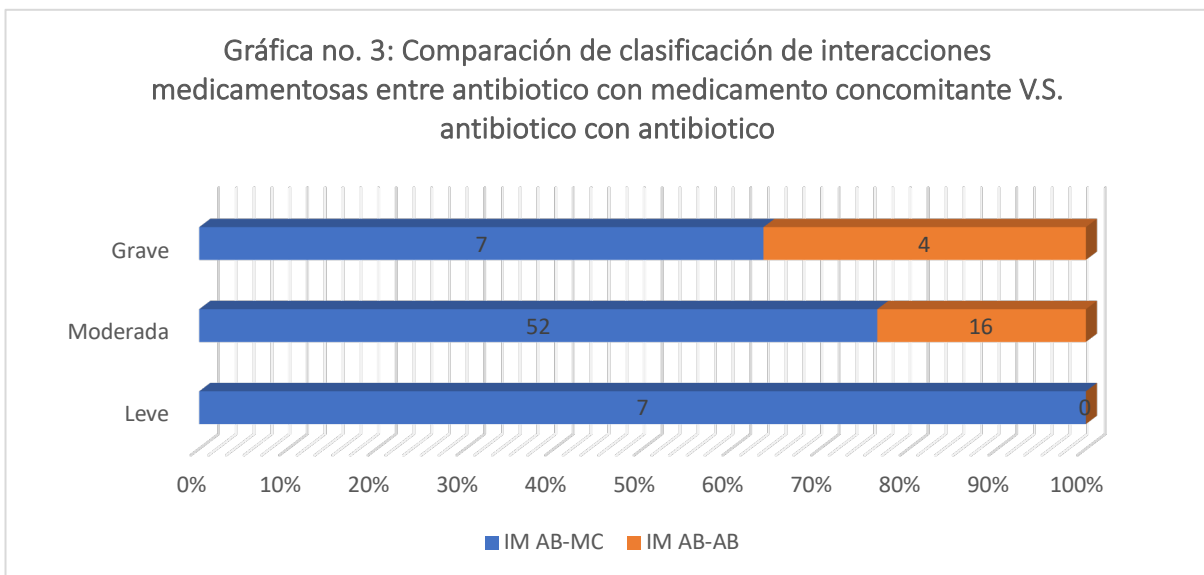


Respecto a los medicamentos concomitantes, los más utilizados fueron los protectores de mucosa gástrica con 20%, seguido de los AINE's con 19%, luego

medicamentos para sedación y analgesia con 10%, esteroides con 8%, diuréticos y antihipertensivos 6% cada uno y en 5% para los antimicrobianos. (Figura 2)



En 44 de los 88 pacientes se identificó al menos una potencial IM, registrándose un total de 86 probables IM. Las más comunes fueron las moderadas con 80%, luego las graves con 12% y leves en 8%. Se observaron que 66/86 (76.74%) de las interacciones medicamentosas potenciales se presentaron entre antibiótico y medicamentos concomitantes, el resto fueron entre antibióticos. Las probables interacciones graves ocurrieron en su mayoría entre antibióticos y medicamentos concomitantes un 62% de las 10 potenciales IM totales registradas. (Figura 3)



Los pacientes con uso de un antibiótico presentaron 16 IM potenciales en total, dentro de este subgrupo predominaron las moderada en 87.5% y solo 6.25% graves. Los pacientes con uso de 2 antibióticos presentaron un total de 31 probables interacciones medicamentosas de las cuales nuevamente las moderadas predominaron con 66.6% y 16.1% graves. En cuanto a los pacientes que utilizaron 3 antibióticos presentaron de 19 probables interacciones medicamentosas totales de las cuales las moderadas fueron la mayoría con 73.68% y solo se presentó 5.26% grave. Las interacciones entre antibioticos en los pacientes con 2 antimicrobianos, fueron un total de 17, de las cuales 82.35% fueron IMP moderas y 17.64% graves, solamente se reportarán 3 pacientes con uso de 3 antibióticos, quienes presentaron 33.3% grave y 66.6% moderadas. Cuadro 2.

Cuadro 2: Clasificación de interacciones medicamentosas entre AB-MC y AB-AB, de acuerdo al numero de antibióticos empleados.

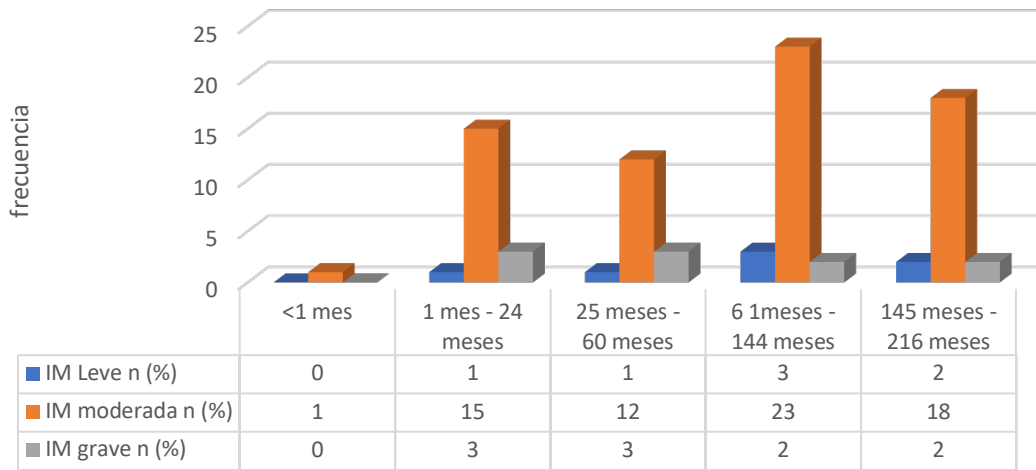
Numero de antibioticos (N)	Interaccion medicamentosa AB-MC		Interacciones medicamentosas AB-AB	
	Clasificacion de IM	n (%)	Clasificacion de IM	n (%)
1	Leve	1 (6.25)	Leve	0
	Moderada	14 (87.5)	Moderada	0
	Grave	1 (6.25)	Grave	0
	No determinada	0	No determinada	0
	Total	16	Total	0
2	Leve	2 (6.45)	Leve	0
	Moderada	24 (66.6)	Moderada	14 (82.35)
	Grave	5 (16.1)	Grave	3 (17.64)
	No determinada	0	No determinada	0
	Total	31	Total	17
3	Leve	4 (21)	Leve	0
	Moderada	14 (73.68)	Moderada	2 (66.6)
	Grave	1 (5.26)	Grave	1 (33.3)
	No determinada	0	No determinada	0
	Total	19	Total	3

** IM: Interaccion medicamentosa

***AB: Antibiotico

**** MC: Medicamento concomitante

Figura 4: Interacciones medicamentosas y su clasificación de acuerdo a la edad



En cuanto a las interacciones clasificadas por al grupo etario, se observó que los escolares presentaron más interacciones en comparación con el resto de los grupos etarios, con 28 interacciones medicamentosas potenciales en total de las cuales 27% moderadas; El grupo que más interacciones graves presentó con 4.65% fue el de los preescolares y lactantes. En todos los grupos etarios predominaron las IM potenciales moderadas. Figura 4.

En el cuadro 3. Se registraron las combinaciones de medicamentos que presentaron alguna probable IM. La más común fué amikacina + cefalotina 6.97% y amikacina + omeprazol con 6.97%; seguida de la combinación Rifampicina + omeprazol con frecuencia de 5 (5.81%); Luego Fluconazol + Omeprazol con 5 (5.81%); El resto de las combinaciones presentó una frecuencia de 3 a 1. Las potenciales interacciones medicamentosas, se describen en el el cuadro del anexo no. 6.

Dentro de las combinaciones que presentaron mayor numero de IM clasificadas como grave, fueron Amikacina + furosemide con 3.52% y Piperacilina + vancomicina con 3.52%. Cuadro 3.

Cuadro 3: Interacciones medicamentosas potenciales más comunes

Medicamentos	Frecuencia	Severidad
Amikacina + furosemide	3	Grave
Ciprofloxacino + Prednisona	1	Grave
Sulfametoxazol + Ciclosporina	1	Grave
Penicilina + Metoclopramida	1	Grave
Piperacilina + Vancomicina	3	Grave
Rifampicina + Isoniazida	1	Grave
Aciclovir + Fenitoína	2	Moderada
Amikacina + Ketorolaco	2	Moderada
Amikacina + Omeprazol	6	Moderada
Cefalotina + Furosemide	2	Moderada
Cefotaxima + Micofenolato	2	Moderada
Ceftriaxona + Furosemide	3	Moderada
Cefuroxima + Furosemide	4	Moderada
Cefuroxima + Omeprazol	3	Moderada
Cefuroxima + Oxido de magnesio	1	Moderada
Claritromicina + Hidroxido de magnesio	1	Moderada
Claritromicina + Omeprazol	1	Moderada
Clindamicina + Ciclosporina	1	Moderada
Fluconazol + Buprenorfina	2	Moderada
Fluconazol + Dexametasona	2	Moderada
Fluconazol + Hidrocortisona	1	Moderada
Fluconazol + Omeprazol	5	Moderada
Imipenem + Ciclosporina	1	Moderada
Imipenem + Micofenolato	1	Moderada
Isoniazida + Paracetamol	1	Moderada
Itraconazol + Omeprazol	1	Moderada
Linezolid + Espironolactona	1	Moderada
Linezolid + Furosemide	2	Moderada
Linezolid + Sildenafil	1	Moderada
Pirimetadina + Acido folico	1	Moderada
Rifampicina + Buprenorfina	2	Moderada
Rifampicina + Dexametasona	2	Moderada
Rifampicina + Omeprazol	5	Moderada
Rifampicina + Sertralina	2	Moderada
Sulfametoxazol + Fluoxetina	1	Moderada
Trimetoprim + Ciclosporina	2	Moderada
Vancomicina + Colestiramina	1	Moderada
Vancomicina + Furosemide	3	Moderada
Amikacina + Cefalotina	6	Moderada
Amikacina + Cefuroxima	2	Moderada
Amikacina + Piperacilina	1	Moderada
Cefotaxima + Vancomicina	1	Moderada
Ceftazidima + Trimetoprim	1	Moderada
Trimetoprim + Vancomicina	1	Moderada

Se indicaron un total de 143 antibióticos, se observó que el grupo de antibióticos que con más frecuencia se relacionó a la presencia de por lo menos una probable interacción medicamentosa fueron las cefalosporinas con 22/86 (25.5%), seguido de los aminoglucosidos con 19 (22%); Dentro de estos la clasificación que más se presentó fue la moderada con 22 (25.5%) en las cefalosporinas y moderada en los aminoglucosidos con 16 (18.6%); Los grupos que mas interacciones graves presentaron fueron las ureidopenicilinas con 3/86 (3.48%), glicopeptidos 3/86 (3.48%) y aminoglucosidos 3/86 (4.48%). Cuadro 4.

Cuadro 4: Frecuencia de grupo de antibióticos con sus potenciales interacciones medicamentosas.

Grupo antibiótico	n	Frecuencia	Leve	Moderada	Grave
Penicilina	7	1	0	0	1
Ureidopenicilinas	16	4	0	1	3
Cefalosporinas	31	22	0	22	0
Carbapenemicos	14	2	0	2	0
Glicopeptidos	13	9	0	6	3
Lincosaminas	6	1	0	1	0
Macrolidos	1	2	0	2	0
Quinolonas	3	1	0	0	1
Sulfamidas	6	6	0	5	1
Tetraciclinas	1	0	0	0	0
Antivirales	10	2	0	2	0
Antifungicos	7	9	0	9	0
Antiprotozoario	1	1	0	1	0
Aminoglucosido	13	19	0	16	3
Rifamicina	7	10	0	9	1
Nitroimidazol	5	0	0	0	0
Antimicobacterianos	1	1	0	1	0
Oxazolidinona	1	3	0	3	0



DISCUSIÓN.

Debemos de ser conscientes que el uso de medicamentos constituyen una parte fundamental en el tratamiento de cada paciente; Por consiguiente el riesgo de la existencia de una potencial interacción medicamentosa se encuentra latente, al utilizar cualquier tratamiento médico.

Se ha reportado una prevalencia de 3.8-75% de interacciones medicamentosas potenciales en estudios previos realizados a pacientes de todas las edades. De acuerdo a los datos recabados en México, en el hospital Federico Gomez, se realizó un estudio transversal entre el año 2012 a 2013, que incluyó 915 pacientes con un total de 3621 probables IM, donde se reportó que 61% presentaron por lo menos 1 interacción medicamentosa. (18). En nuestro estudio observamos por lo menos una potencial IM en 44 pacientes, con una prevalencia 50%.

De las potenciales IM reportadas por Olga MR de acuerdo a su clasificación 28% fueron menores, 86% moderadas y 70% graves (18); Otro estudio realizado en menores de 21 años en Estados Unidos, 49% se asoció a potenciales interacciones medicamentosas graves, 28% moderadas y 11% IM menores. (20). En nuestro estudio se reportaron 7 probables IM (8.23%) leves, 68 (80%) moderadas y 19 (22.3%) graves.

Los antibióticos se encuentran entre los fármacos que se prescriben con mayor frecuencia en pacientes pediátricos hospitalizados, de acuerdo a Olga MR et al y James F et al, los antimicrobianos fueron el grupo farmacológico que ocupó el segundo lugar en asociarse a las potenciales IM con una frecuencia de 17%. Únicamente precedidos por los opioides (17, 20).

A diferencia de nuestro estudio, no existen reportes previos que clasifiquen la severidad de las potenciales interacciones asociadas en los distintos grupos de medicamentos, incluyendo los antibióticos. Los estudios más semejantes que por lo



menos mencionan los medicamentos o combinaciones de los mismos que con mayor frecuencia se asociaron a riesgo de IM son los de Olga MR y Mohammad et al. (16, 17).

En nuestro estudio se realizó un análisis del total de probables interacciones medicamentosas presentadas independientemente del uso de antibiótico o no, encontrándose un total de 195 potenciales IM, de las cuales 86 (43.58%) se asociaron al uso de antibióticos y el resto 110 (56.41%) entre los medicamentos concomitantes. Sin embargo por el objetivo principal, no se analizaron ni clasificaron el resto de grupos de medicamentos.

Olga MR encontró potenciales interacciones medicamentosas moderadas con 85% fueron las más comunes; Muhammed et al encontraron 990 probables IM totales, de las cuales las moderadas con 37.8% fueron las más comunes; otro estudio realizado en pacientes pediátricos reportó un total de 260 IM potenciales, siendo las moderadas en general las más comunes con 41.5%. En nuestro estudio, de las 86 interacciones potenciales encontradas asociadas al uso de antibiótico, las moderadas fueron las de mayor prevalencia con 68 (80%). (16, 17, 22.)

Se ha observado que los pacientes pediátricos hospitalizados son expuestos durante su estancia a un gran número de medicamentos, algunos estudios afirman que estos llegan a exceder hasta 25 o más medicamentos. En nuestro estudio, encontramos que el 47.7% de los pacientes emplearon más de 5 fármacos y solo en 4 de ellos (4.54%) tuvieron registro 10 medicamentos de manera concomitante. Lo que apoya que el uso de polifarmacia es un factor predisponente a desarrollar para la presencia de interacciones medicamentosas potenciales. (22).

En otro estudio donde solo se incluyeron pacientes onco-hematológicos, los factores de riesgo identificados para potenciales interacciones medicamentosas fueron el género masculino, número de medicamentos prescritos (polifarmacia), etnias caucásicas, enfermedades de sistema circulatorio, anomalías congénitas,



enfermedades de sistema nervioso central, así como estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos. (23).

En nuestro estudio encontramos que 20 (22.7%) pacientes contaban con diagnóstico de base onco-hematológico, de los cuales 9 (45%) presentaron por lo menos 1 probable interacción medicamentosa, representando un 10.22% de la población total, de estas IM potenciales 2(2.2%) fueron leves, 15 (15.9%) moderadas y 1 (1.13%) graves. Considerando lo mencionado vemos que, hasta la mitad de la población hemato-oncológica presentó por lo menos una interacción medicamentosa potencial. (23).

En cuanto al grupo etario del paciente y la asociación a la presencia de interacciones medicamentosas potenciales, Mohammad et al, encontraron que las interacciones medicamentosas se asociaban estadísticamente de forma significativa con la edad. En nuestro estudio el grupo etario que más interacciones medicamentosas potenciales presentó fue el de los escolares con 28/86 (32.9%), seguido de los adolescentes con 22/86 (25.88%). En todos los grupos la mayoría de las interacciones fueron moderadas, sin embargo llamo la atención que el numero de interacciones graves no varió entre 3 a 2 independiente de la edad. (16).

Respecto al tpo de antibiótico empleado, en Pakistan reportaron que las las potenciales interacciones más frecuentes fueron entre la combinación de Ceftriaxona + Calcio con una frecuencia de 45, seguida de pirazinamida y rifampicina con 37 (16); En nuestro estudio, el grupo de antibióticos que más interacciones presentó fueron las cefalosporinas, con una frecuencia de 18 (21.1%), seguido de los amigluosidos y aunque las combinaciones con otros medicamentos no fueron semejantes, observamos que este tipo de antibiótico fue el más relacionado a potenciales IM, sin embargo no es despreciable que el 10% fueron asociadas a antibióticos, ubicandose en este rubro las ureidopenicilinas, glucopeptidos y amigluosidos.



El objetivo de este trabajo no contempló el medir riesgo estadístico y factores relacionados a la aparición de IM en población pediátrica, ya que en el expediente no se cuenta con los datos necesarios, para establecer si se presentaron interacciones medicamentosas o no, siendo necesario la realización de un estudio con diseño metodológico diferente y de tipo prospectivo en nuestra unidad, en donde se de seguimiento más cercano al paciente a lo largo de su padecimiento y se busque intencionadamente las potenciales interacciones medicamentosas y si estas se presentaron o no, recordando que algunas se pueden documentar a largo plazo y no en el periodo inmediato.

La presencia de interacciones medicamentosas son un ejemplo de uso inapropiado de medicamentos que puede poner en peligro la salud del paciente, esto podría ser evitado al tomar un mayor cuidado al momento de indicar cualquier medicación. El tomar consciencia del riesgo potencial de las interacciones medicamentosas permite el desarrollo de estrategias clínicas para prevenir su aparición. La identificación oportuna del riesgo de interacciones medicamentosas, con alguna fuente computarizada, es un punto crucial para su manejo. Se necesita una identificación adecuada de varios factores predictivos, como la polifarmacia, estancia intrahospitalaria prolongada y grupos de edad específicos para minimizar o prevenir las consecuencias negativas asociadas de las interacciones medicamentosas. En el caso de pacientes pediátricos, se cuenta con muy pocos estudios que midan la frecuencia de las IM, su clasificación y a la vez su asociación con los distintos grupos farmacológicos; En este estudio logramos demostrar que los antibióticos son un grupo de medicamentos mayormente asociados el riesgo potencial de interacciones medicamentosas y que suele asociarse incluso a riesgo IM de clasificación grave, que podrían llevar a la presencia de repercusión clínica significativa y la mala evolución del paciente.

Es por eso que se recomienda tomar como itinerario, la identificación de las potenciales interacciones y realizar las intervenciones correspondientes.



CONCLUSIONES

- La frecuencia de las potenciales IM encontrada en el estudio fue semejante a lo reportado en la literatura.
- Las de tipo moderado fueron las más frecuentes seguidas de las graves y el grupo de antibiótico más relacionado fueron las cefalosporinas.
- Se requiere implementar la búsqueda intencionada de potenciales interacciones medicamentosas, en pacientes con uso de múltiples antibióticos o polifarmacia.
- Se requiere de la creación de bases de datos o softwares diseñados especialmente para pacientes pediátricos, debido a que las IM podrían verse modificadas por las variación en el metabolismo durante el crecimiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. Girona Brumos L. Interacciones medicamentosas. 1st ed. Madrid: Sociedad española de farmacia hospitalaria; 2013
2. Morales Olivas F, Estañ L. Interacciones medicamentosas nuevos aspectos. Med Clin, 2006; (127): 269-275.
3. Guía de práctica clínica. Interacciones farmacológicas potenciales en la atención del adulto mayor
4. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. Leuk Res. 2009;26(12):1039-48.
5. Linares Borges A, Milían Vazquez PM, Jimenez Fernández L, Chala Tandrón JM, Alemán Aguilar H, Betancourt Rodríguez BY, et al. Interacciones medicamentosas. Acta farmacéutica bonaerense, 2002; (2): 139-48.
6. Flores J. Reacciones adversas a los medicamentos: En De Cos M, Flores J (eds) Farmacología humana. 3ra ed. Barcelona: MASSON S.A; 1998. p. 175-189.
7. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Technical Report Series N° 425. Geneva: World Health Organization; 1966. p. 1-24.
8. Castro Rodriguez JA, Orozco Hernández JP, Marin Medina DS. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. Risaralda. 2016; 22 (1): 52-57.
9. 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;166(1):9-16
10. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate Drug Interaction Cases. Ann Pharmacother, 2007; 41: 674-80.
11. David ST. Drug Interactions Facts: the authority on drug interactions. 2009. Londres: Wolters Kluwer Health; 2009.
12. Santibañez C, Roque J, Morales G, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. Rev Chil Pediatr. 2014; 85 (5): 546-553

13. 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; 23(5):489–497.
14. Cruciol-Souza JC, Thomso JC. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions and its Associated Factors In a Brazilian Teaching Hospital. *Pharm Pharmaceut Sci* 9 (3): 427-433, 2006
15. Heininger-Rothbucher D, Bischinger S, Ulmer H, Pechlaner C, Speer G, Wiedermann C. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. *Resuscitation* 2001; 49(3):283-8.
16. Mohammad I, Sana A, Sidra N, Iqbal H, Faryal S, Inamul H, et al. Potential drug-drug interactions in pediatric patients admitted to intensive care unit of Khyber Teaching Hospital. *Journal of Critical Care.* 2017; 40: 243–250
17. Olga MR, Luis JG, Alfonso RL, Juan GE, Onofre MH. 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.* 2018; 13(1): 1-14
18. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines Evaluation Unit. The investigation of drug interations. Londres: CPMP;1997:1-13.
19. Crookes. J, Stevenson IH, Shepherd AMM, Muir DC. The clinical significance and importance of drug interactions; En Grahame-Smith (Ed) *Drug Interactions.* Londres. Mac-Millan; 1977. p. 3-13.
20. James F, Dingwei D, Wenjun Z., Jason F, Chris F. Potential Drug Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals. *PEDIATRICS*; 2015; 135 (1): 99-108.
21. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:277–287.



22. Ismail M, Iqbal Z, Khan MI, Javaid A, Arsalan H, Farhadullah Khan F, et al. Frequency, levels and predictors of potential drug-drug interactions in a pediatrics ward of a teaching hospital in Pakistan. *Trop J Pharm Res* 2013;12:401–6.

23. 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 Dec;36(6):1160-9.

24. Rizack MA, Hillman CD. *The Medical Letter Handbook of Drug Interactions*. New Rochelle, New York, Medical Letter, 1987. p. 6–124.



ANEXO NO. 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio: _____

Genero		Edad
Diagnostico infectologico:		
Diagnostico de base:		
Antibióticos	Grupo	
Medicamentos concomitantes:		
Polifarmacia:		
Numero de interacciones:		
Tipo de interacciones		
No determinado Grave Modereada Leve		



ANEXO NO.2

¿QUÉ ES DRUGS.COM?

Drugs.com es un sitio de internet de medicina independiente considerado el mas grande y visitado; Que tiene como objetivo ser un recurso confiable acerca de farmacos e informacion de salud. Cuenta con una base de datos que esta conformada por varios proveedores lideres en información como American Society of health- System Pharmacists, Cercer Multum y IBM Watson Micromedix; Cuenta ademas con informacion proveniente de publicaciones de Harvard asi como articulos de la clinica Mayo.

Es por esto que la informacion proporcionada por el sitio Web es considerada precisa, además de ser un sitio independiente y gratuito su base de datos incluye más de 24,000 medicamentos de venta libre asi como productos naturales. El material proporcionado esta destinado solo para fines educativos, asesoramiento, diagnostico o tratamiento medico.

Nuestro estudio no esta patrocinado por la empresa creadora del sitio web drugs.com, por lo que no existe conflicto de interes por parte de los autores

ANEXO NO. 3

Cronograma de actividades

ÍTEM	ACTIVIDAD	1	2	4	3	4	5	6
		Julio- Agosto 2021	Septiem- bre 2021	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2022	Enero- Febrero 2023	Julio 2023
1	Delimitación del tema. Recolección y selección bibliográfica	x						
2	Elaboración del protocolo		X	x				
3	Envío a Comité Local de Investigación				x			
4	Recolección de los datos					x		
5	Análisis de resultados						x	
6	Informe y elaboración de tesis						x	
7	Presentación de tesis							x



ANEXO NO. 4

Dictamen aprobación comité de investigación

15/12/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Miércoles, 15 de diciembre de 2021

M.E. Daniel Octavio Pacheco Rosas


PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO, EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN 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-2021-3603-073

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 del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocio Cardenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir



ANEXO NO. 5

Dictamen aprobación comité de bioética



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Comité Local de Ética de la Investigación en Salud, UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Minuta de la sesión ordinaria del Comité Local de Ética de la Investigación celebrada el día 14 de noviembre de 2019 a las 11:00 horas, en la sala de juntas del 4° piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

1ª REVISIÓN

F-2019-3603-084

Interacciones medicamentosas en pacientes pediátricos hospitalizados que reciben tratamiento antimicrobiano, en el hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

REVISOR 1

Desde el punto de vista ético no tiene problemas ya que se trata de un estudio sin riesgo en el que se recabará información documental, aunque deberán mencionar cómo se mantendrá la confidencialidad de los datos. Sin embargo, desde el punto de vista metodológico el protocolo tiene varias inconsistencias además de múltiples errores tipográficos que deberán corregirse.

REVISOR 2.

Estudio aparentemente sin riesgo que tiene varias inconsistencias a lo largo del documento. La primera de ellas es la fecha de recolección de los datos, que se menciona será en 2017 y en otros apartados en 2019. En ambos casos son dos meses, lo cual parece insuficiente para dar respuesta a la pregunta. La definición operativa de las variables es confusa. Que el paciente tenga tratamiento antibiótico "validado por infectología " es innecesario. Lo importante es que el paciente haya recibido el tratamiento lo cual deberá verificarse en las hojas de enfermería. Desde el punto de vista ético el protocolo no tiene riesgo, pero metodológicamente debe corregirse antes de ser aprobado.

Recomendación.

Se debe modificar la metodología para que puedan responderse los objetivos. Desde el punto de vista ético queda aprobado. Deben agregar cómo se mantendrá la confidencialidad de los datos

ANEXO NO. 6

Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas y sus efectos potenciales

Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas y su efecto potencial.				
Medicamento 1	Medicamento 2	Efecto potencial	Frecuencia	Severidad
Amikacina	Furosemide	Hipoacusia, acúfenos, incrementa riesgo de daño renal	3	Grave
Aciclovir	Fenitoína	Disminución de niveles de fenitoína	2	Moderada
Amikacina	Cefalotina	Incrementa riesgo de daño renal; Disminución vida media de cefalotina.	6	Moderada
Amikacina	Cefuroxima	Incrementa riesgo de daño renal; Disminución de vida media de cefuroxima.	2	Moderada
Amikacina	Ketorolaco	Incrementa riesgo de daño renal particularmente si se usa por tiempo prolongado	2	Moderada
Amikacina	Omeprazol	Hipomagnesia, casos severos arritmias, espasmos musculares, tremos y convulsiones	6	Moderada
Amikacina	Piperacilina	Reducción de efectos de amikacina; Disminución de vida media de piperacilina.	1	Moderada
Cefalotina	Furosemide	Nefrototoxicidad a altas dosis de cefalotina	2	Moderada
Cefotaxima	Micofenolato	Reduce niveles séricos de micofenolato, riesgo de rechazo a trasplante	2	Grave
Cefotaxima	Vancomicina	Incremento de riesgo de daño renal; Convulsiones, entumecimiento, ardor y hormigueo de extremidades.	1	Moderada
Ceftazidima	Trimetoprim	Incremento de riesgo daño renal y riesgo de neuropatía (entumecimiento, ardor u hormigueo de extremidades).	1	Moderada
Ceftriaxona	Furosemide	Incremento de riesgo de daño renal	3	Moderada
Cefuroxima	Furosemide	Incremento de riesgo de daño renal.	4	Moderada
Cefuroxima	Omeprazol	Disminuye la absorción y niveles séricos de cefuroxima.	3	Moderada

Cefuroxima	Oxido de magnesio	Disminuye la absorción y niveles séricos de cefuroxima.	1	Moderada
Ciprofloxacino	Prednisona	Tendinitis y ruptura de tendón.	1	Grave
Claritromicina	Hidroxido de magnesio	Arritmia	1	Moderada
Claritromicina	Omeprazol	Incrementa concentración plasmática de omeprazol por inhibición de citocromo p450.	1	Menor
Clindamicina	Ciclosporina	Disminución de concentración plasmática de ciclosporina, riesgo de rechazo de organo por inhibición de CYP450 3A4.	1	Moderada
Fluconazol	Buprenorfina	Disminución de concentración plasmática y efecto farmacológico de buprenorfina por inhibición de CYP 450 3A4.	2	Moderada
Fluconazol	Dexametasona	Incrementa concentración plasmática y efectos de dexametasona.	2	Moderada
Fluconazol	Hidrocortisona	Incrementa concentración plasmática y efectos de hidrocortisona.	1	Moderada
Fluconazol	Omeprazol	Incrementa riesgo de diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y flatulencias. Uso prolongado incrementa riesgo de osteoporosis.	5	Moderada
Imipenem	Ciclosporina	Neurotoxicidad	1	Moderada
Imipenem	Micofenolato	Reduce niveles sanguíneos de micofenolato y sus efectos, por medio de interferencia de la recirculación enterohepática.	1	Mayor
Isoniazida	Paracetamol	Potencia efecto hepatotóxico de paracetamol	1	Moderada
Itraconazol	Omeprazol	Disminuye absorción gastrointestinal de itraconazol y reducción de sus efectos.	1	Moderada
Linezolid	Espironolactona	Efectos aditivos en hipotensión; Cefalea, náuseas, lipotimia, cambios en pulso y frecuencia cardíaca.	1	Moderada
Linezolid	Furosemide	Efectos aditivos en hipotensión; Cefalea,	2	Moderada

		naueas, lipotimia, cambios en pulso y frecuencia cardiaca.		
Linezolid	Sildenafil	Efectos aditivos en hipotensión; Cefalea, naueas, lipotimia, cambios en pulso y frecuencia cardiaca.	1	Moderada
Penicilina	Metoclopramida	Metahemoglobinemia	1	Grave
Piperacilina	Vancomicina	Incremento riesgo de nefrototoxicidad	3	Grave
Pirimetadina	Acido folico	Disminuye niveles plasmaticos y efectos de acido fólico.	1	Moderada
Rifampicina	Buprenorfina	Reduce niveles plasmaticos de buprenorfina y sus efectos.	2	Moderada
Rifampicina	Dexametasona	Reduce niveles plasmaticos de dexametasona y sus efectos.	2	Moderada
Rifampicina	Isoniazida	Hepatotoxicidad	1	Grave
Rifampicina	Omeprazol	Reduce niveles plasmaticos de omeprazol y sus efectos.	5	Moderada
Rifampicina	Sertralina	Reduce niveles plasmaticos de sertralina y sus efectos.	2	Moderada
Sulfametoxazol	Ciclosporina	Incrementa el riesgo de rechazo asociado a disminución de niveles de ciclosporina.	1	Grave
Sulfametoxazol	Fluoxetina	Prolongación de QT.	1	Leve
Trimetoprim	Ciclosporina	Disminuye los efectos de ciclosporina.	2	Moderada
Trimetoprim	Vancomicina	Incremento de riesgo daño renal y riesgo de neuropatía (entumecimiento, ardor u hormigueo de extremidades).	1	Moderada
Vancomicina	Colestiramina	Colestiramina interfiere en la absorción de vancomicina, reduciendo sus niveles plasmaticos y sus efectos.	1	Moderada
Vancomicina	Furosemide	Incrementa riesgo de daño renal y de ototoxicidad.	3	Moderada