

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY

MEDICAL CENTER, I.A.P

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA CLÍNICA

“EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA EN PACIENTES DE LA UNIDAD INTENSIVA.

EXPERIENCIA DEL CENTRO MÉDICO ABC”.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. GENOVEVA FUENTES CASILLAS

ASESOR: DR. JESÚS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ

ASESOR: DRA. MARÍA DEL ROCIO MUNIVE LIMA

CO-ASESOR: M.F.C. RICARDO OROPEZA CORNEJO

MÉXICO; D.F

OCTUBRE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

DR. JOSE HALABE CHEREM

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JESÚS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ

PROFESOR TITULAR Y ASESOR

DRA. MARÍA DEL ROCIO MUNIVE LIMA

ASESOR

M.F.C. RICARDO OROPEZA CORNEJO

CO-ASESOR

Esta tesis se realizo en el Laboratorio Clínico en conjunto con el Departamento de Farmacia Clínica del Centro Médico ABC.

Agradecimientos

A todo el personal del Laboratorio Clínico y de Banco de Sangre por su paciencia, enseñanza y apoyo.

A todo el personal del departamento de Farmacia Clínica por su ayuda en la realización de este trabajo.

A todos mis maestros por sus enseñanzas y consejos.

Dedicatoria

A mi madre, Socorrito, que me ha apoyado en todo momento. Máma, nunca te podre agradecer lo suficiente todo el amor, paciencia, orientación y lealtad. Has estado a mi lado en los buenos y en los malos momentos.

A mi padre, eres el mejor padre, me siento muy orgullosa de ti.

A mis fabulosas hermanas María del Socorro, Mari y Mago por su amistad y ejemplo.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de las interacciones farmacológicas de riesgo alto en la Unidad Coronaria y la Unidad de Cuidados Intensivos. **Método:** Se realizó un estudio prospectivo y observacional, en el cual se dio seguimiento farmacoterapéutico a todos los pacientes ingresados a la Unidad Coronaria y la Unidad de Cuidados Intensivos, en el Centro Médico ABC del 1 de mayo al 31 de julio del 2010. Una vez prescritos los medicamentos en el expediente clínico hospitalario, se ingresaron a una base de datos²⁵ que reporta las interacciones medicamentosas. Se registran en el perfil farmacoterapéutico de cada paciente, informando al personal médico las alteraciones clínicas y de laboratorio que pudieran manifestarse en el paciente. **Resultados:** En la Unidad Coronaria se prescribieron a 92 pacientes 1353 medicamentos, con un promedio de 14.7 medicamentos por paciente. El promedio de fármacos día paciente administrado fue de 2.77. De las 219 interacciones de riesgo alto el 53% fueron benéficas y el 47% no benéficas. El promedio de interacción por paciente fue de 3.08. Por mecanismo de producción en 43% fueron farmacocinéticas y el 57% farmacodinámicas. Las interacciones de relevancia clínica que se presentaron fueron enoxaparina más acenocumarina un caso y amiodarona más warfarina en dos casos manifestándose con alargamientos del INR y Tp. En la Unidad de Cuidados Intensivos se estudiaron un total de 164 pacientes, con 4324 prescripciones, el promedio por paciente fue de 26.4 medicamentos. Los medicamentos administrados día paciente fueron de 2.09. Del total de 483 interacciones el 38% fueron benéficas y el 62% no benéficas. Reportamos un promedio de 3.95 interacciones de riesgo alto por paciente. Por mecanismo de producción el 28% fue farmacocinéticas y el 72% farmacodinámicas. Las interacciones de relevancia clínica definidas fueron cuatro causadas por la administración de levofloxacino más insulina regular, midazolam más sulfentanilo, propofol más fentanilo y linezolid más norepinefrina. **Conclusiones:** En nuestro estudio la prevalencia fue menor a la reportada por otros autores, esto por que nosotros solo incluimos las interacciones de riesgo alto.

Índice	Páginas
1. Introducción	1
2. Marco Teórico	2
3. Justificación	15
4. Planteamiento del Problema	15
5. Objetivos	16
6. Método	17
6.1 Tipo de Estudio	17
6.2 Universo y muestra de estudio	17
6.3 Criterios de inclusión	17
6.4 Criterios de exclusión	17
6.5 Metodología	18
6.6 Variables	19
6.7 Análisis estadístico	19
7. Aspectos éticos	19
8. Resultados	20
9. Discusión	32
10. Conclusiones	37
11. Bibliografía	38
12. Anexos	40

1. Introducción

Los pacientes en estado crítico frecuentemente reciben múltiples medicamentos debido al tipo de diagnósticos que presentan por lo que se encuentran en alto riesgo de presentar interacciones medicamentosas que pueden ocasionar la presencia de alteraciones en diferentes órganos y aumentar su morbilidad.

Los datos publicados sobre la prevalencia de las interacciones medicamentosas en la unidad de cuidados intensivos son escasos. La relevancia clínica de las interacciones farmacológicas depende de varios factores, tales como las enfermedades específicas, la edad, el género, hábitos y factores genéticos.

Cada miembro del equipo multidisciplinario es responsable de la prevención y tratamiento de las interacciones farmacológicas. Los médicos deben justificar y revisar cada medicamento regularmente con la finalidad de investigar las interacciones cada vez que se adiciona o suspende un medicamento. Las enfermeras deben valorar y monitorear la administración de medicamentos y documentar los cambios en el estado del paciente. El farmacéutico debe revisar cada orden médica y ayudar en la selección, sustitución de fármacos, y monitoreo específico.

En este estudio haremos seguimiento de estos efectos con la finalidad de comprender como se originan, y cómo influyen algunos factores en el éxito de la terapia medicamentosa.

2. Marco Teórico

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se fueron introduciendo en la terapéutica numerosos antibióticos y fármacos para el tratamiento de diversa enfermedades, se trata de productos con capacidad de modificar profundamente la fisiología del organismo¹.

En la actualidad se emplean en el mundo más de 10,000 entidades químico farmacéuticas con finalidades terapéuticas. El consumo de medicamentos a nivel mundial ha crecido vertiginosamente y en los últimos diez años se ha triplicado¹.

Este progreso se ha acompañado de accidentes como la epidemia de focomelia atribuida a la Talidomida que se registro en Europa a finales de los sesenta. Desde entonces la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya se farmacológica o no².

Con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina en los años 30 y 40, inició la era de la terapéutica farmacológica, desde entonces ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podrían producir efectos adversos. El primer reporte se tiene en Estados Unidos con la comercialización de un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que produjo más de 100 muertes, en Francia ocurrió algo similar por stalinon, un compuesto orgánico de estaño para el tratamiento de forunculosis¹.

Sin embargo, pasaron 47 años para descubrir que la aminopirina causa reacciones adversas graves como depresión de médula ósea, y 15 años para reconocer que el cincophen causa icterica. La aspirina fue usada por 39 años hasta que se documento como causal de hemorragia digestiva¹.

En el mercado farmacológico mundial y en nuestro país existen múltiples medicamentos que a pesar de las investigaciones clínicas controladas, han producido reacciones adversas previamente desconocidas².

Cualquier efecto perjudicial no intencionado que ocurre tras la administración de un fármaco, a dosis estandarizadas para la profilaxis, el diagnóstico (medio de contraste), tratamiento de una enfermedad, o modificación de una función fisiológica se conoce como reacción adversa³.

Con finalidad de investigar el comportamiento de los medicamentos sobre la población muchos países han creado Sistemas de Farmacovigilancia destinados a recabar, analizar y distribuir información acerca de los beneficios y reacciones adversas.

La **Farmacovigilancia** es una nueva rama de la farmacología de reciente evolución, inicio en Inglaterra en 1964, y posteriormente La Organización Mundial de la Salud, fundo el Centro de Farmacovigilancia Internacional en 1968, que actualmente se encuentra en Uppsala, Suecia².

La aparición de gran cantidad de nuevos fármacos ha contribuido al incremento de la expectativa de vida, pero también es responsable de una nueva patología conocida como "Patología Farmacológica"¹.

En la actualidad la mayoría de pacientes reciben múltiples terapias por enfermedades agudas o crónicas, el número de medicamentos que toman se incrementa, causando **interacciones medicamentosas**, un tipo de reacción adversa asociada a la terapia farmacológica.

Cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa; cuando se administran tres es muy probable; cuando se administran cuatro, lo difícil es que no se produzca una interacción medicamentosa.

Cuando hablamos de interacción medicamentosa nos referimos a la modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro u otros medicamentos, alimentos o productos químicos presentes en el medio ambiente, que se traduce en la alteración de la eficacia o toxicidad de uno de los medicamentos implicados, las consecuencias pueden ser perjudiciales si la interacción causa aumento de la toxicidad del fármaco o reduce su eficacia terapéutica^{1,6}.

Esta definición concuerda con la utilizada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España desde finales de los años setenta, cuando decidió crear una base de datos de interacciones. Según esto, una interacción farmacológica se define como: cualquier alteración, en el sentido que sea, de la respuesta previsible a la acción de un fármaco, que sea consecuencia de la acción concurrente en el organismo, de otra sustancia química no producida por el mismo¹.

La primera interacción medicamentosa reportada fue en 1984 en un hospital de Nueva York cuando se le administró meperidina a un paciente de 18 años que era tratado con inhibidores de la monoaminoxidasa, ocasionándole la muerte a las pocas horas por depresión respiratoria aditiva en sistema nervioso central⁹.

A nivel mundial, la incidencia de las interacciones farmacológicas se reportan del 3% al 5% en pacientes que reciben 6 medicamentos, hasta un 20% en pacientes que reciben 10 medicamentos y en un 45% en los casos que reciben entre 20 y 25 fármacos¹⁰.

Sin embargo existen otras interacciones que son **benéficas y útiles**, como la coprescripción deliberada de fármacos antihipertensivos y diuréticos para lograr efectos antihipertensores que no se lograrían con la administración de uno u otro fármaco por separado.¹

Las interacciones se clasifican según su severidad, el sitio de la interacción, el mecanismo por el que se produce la misma, siendo esta última la más útil⁶.

Según el mecanismo de producción se clasifican en

a) Internas de **carácter farmacéutico**, se refiere a las incompatibilidades fisicoquímicas que impide mezclar dos o más fármacos en la misma solución.

b) Las de **carácter farmacocinético**, son aquellas que afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos (ADME).

c) Las interacciones de **carácter farmacodinámico**, son debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación, la interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, de sensibilización) o a nivel de los procesos moleculares en la activación de los receptores.

Según su comienzo se clasifican en

Rápidas: Los datos clínicos de la interacción se presentan dentro de las 24 horas posteriores a la administración de fármaco.

Tardías: Los efectos adversos se presentan después de las 24 horas de administrado el fármaco.

Según la Severidad se clasifican en

Riesgo Alto: La interacción amenaza la vida del paciente, y requiere intervención médica para reducir o evitar efectos adversos serios.

Riesgo Moderado: La interacción produce una exacerbación de la condición del paciente y es necesario hacer cambios en la terapia de los pacientes.

Riesgo Leve: La interacción produce efectos clínicos limitados, que no requieren cambios en la terapéutica de los pacientes⁵.

Las interacciones **físico químicas** producidas por los antihistamínicos H₂ y los antiácidos que cambian el Ph, afectando la disolución y absorción de otros fármacos como el ketoconazol. Las tetraciclinas quelan los iones de hierro, calcio, aluminio y bismuto formando complejos que imposibilitan la absorción, como en el caso de la digoxina en administración conjunta con colestiramina. Tal es el caso del carbón activado que es usado como tratamiento en las sobredosis de fármacos⁶.

Interacciones farmacocinéticas

Los cambios en la motilidad gástrica afectan la velocidad de **absorción** como la cantidad del fármaco absorbido, las interacciones que se producen por cambios en la motilidad dependen del inicio de acción del fármaco y su índice terapéutico. La metoclopramida aumenta la motilidad y vaciamiento gástrico lo que favorece concentraciones altas y tempranas de drogas que se absorben rápido. Los anticolinérgicos y analgésicos opiodes disminuyen la motilidad y vaciamiento gástrico, por lo tanto tenemos una absorción lenta y una disminución en la concentración máxima del fármaco y en consecuencia una concentración sérica más tardía. Muchos fármacos solo se absorben en el estomago, por lo que cualquier causa farmacológica, fisiológica o patológica que modifique el vaciamiento puede alterar la absorción y en consecuencia el patrón de respuesta. Las características anatómicas del intestino delgado son determinantes en la absorción de nutrientes y fármacos para acceder a la circulación sanguínea, por lo que la absorción depende del pKa del fármaco, liposolubilidad y del pH del contenido intestinal.

Los antiinflamatorios no esteroideos se absorben bien en el estómago a pH muy ácido, en cambio sustancias básicas como los alcaloides no se absorben bien por el pH en el que se encuentran disociados^{3,6}.

En la **mal absorción causada por fármacos**, el mejor ejemplo es la Noemicina que causa un síndrome similar al que se observa en el espure no tropical, en el que se altera la absorción de diversos fármacos como la digoxina y fenoximetilpenicilina.

Las interacciones **por cambios en la microbiótica intestinal** son importantes para síntesis de vitamina K, y para la activación de metabolitos, de esta manera la administración de antibióticos de forma crónica elimina la microbiótica intestinal evitando la activación de metabolitos y el efecto de la droga.

Los antibióticos que afectan la microbiótica intestinal inhiben la síntesis de vitamina K, aumentando el efecto de los anticoagulantes que compiten con la vitamina K. Aproximadamente el 10% de los pacientes son portadores de la bacteria entérica *Eubacteruin lentum* que metaboliza en el intestino la digoxina a dihidrodigoxina, la administración de eritromicina y tetraciclina destruyen la microbiótica intestinal, aumentando su absorción y por lo tanto su toxicidad^{3,6}.

El **daño a la mucosa** causado por drogas con toxicidad específica gastrointestinal como la colchicina, que bloquea el transporte activo, inhibe la metafase y a dosis altas evita que las células inicien la mitosis, afectando la tasa de división celular del epitelio intestinal, lo que es asociado a concentraciones altas en tubo digestivo y por lo tanto tóxico.

Interacciones por **desplazamiento de fármacos**; tras la absorción, los fármacos se distribuyen por el organismo mediante la circulación. Algunos fármacos se disuelven en el agua plasmática, otros se unen a proteínas plasmáticas especialmente la albumina, esta unión es reversible estableciendo un equilibrio entre las moléculas. Solo las moléculas libres son activas y las unidas a proteínas son farmacológicamente inactivas, conforme se metabolizan las libres, parte de las que se encuentran se liberan y actúan. Según las concentraciones y su afinidad por los sitios de unión, un fármaco puede competir con éxito frente a otro y desplazarlo, las moléculas del fármaco desplazado ahora se encuentran activas aumentando su concentración. Un ejemplo por desplazamiento ocurre en los pacientes tratados con Warfarina que reciben hidrato de cloral, cuyo principal metabolito es el ácido tricloroacético, siendo este más afín al sitio de unión, desplazando a la Warfarina aumentando los efectos anticoagulantes de esta³.

Las **modificaciones en el Ph sanguíneo** cambian el grado de ionización de algunos fármacos y en consecuencia la capacidad de penetrar la barrera hematoencefàlica (penetran los no ionizados) como las penicilinas, cefalosporinas de 3^{ra} generación, imipenem, ciprofloxacino, metronidazol y rifampicina⁶.

Interacciones en el metabolismo de los fármacos o biotransformación; son los cambios químicos que sufren algunos fármacos al ser eliminados del organismo, una parte de este metabolismo ocurre en el suero, riñones, piel e intestino, sin embargo la mayor proporción corre a cargo de las enzimas del CYP450 situadas en las membranas del retículo endoplasmico de las células hepáticas. Es el sistema de metabolismo de fármacos más utilizado, consta de dos fases.

La primera reacción o fase I comprende la oxidación, reducción o hidrólisis convirtiendo los fármacos en compuestos más polares, en la fase II; los fármacos se acoplan con otras sustancias formando compuestos inactivos. Las isoformas del CYP450 son: CYP 1 A2 (12%), CYP 2 A6 (4%), CYP 2 C9 (20%), CYP 2 C9, CYP 2 D6 (4%), CYP A E1 (6%), CYP 3 A4 (28%), CYP 3 A5, CYP A A11, CYP A A7. En orden decreciente las familias que más metabolizan son: 3 A, 2D6, y 2 C.

Las interacciones por **inducción enzimática** son tardías, tanto para su comienzo como para su finalización. El mecanismo de secreción tubular se considera el más importante de excreción de fármacos. Un paciente con sobredosis de fenobarbital se trata con bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina y lograr que se mantenga el fármaco ionizado y así disminuir la reabsorción. Si el fármaco es una base débil, la acidificación de la orina con cloruro de amonio permite protonizarla y aumentar su aclaramiento. La inducción enzimática es un mecanismo de interacción extremadamente frecuente.

El significado clínico de muchas interacciones de **inhibición enzimática** depende del grado de aumento de las concentraciones séricas del fármaco. Si dichas concentraciones se mantienen dentro de los márgenes terapéuticos, la interacción puede ser ventajosa; si no es así, se convierte en adversa al ascender las concentraciones séricas hasta límites tóxicos. La exposición aguda al alcohol, el cloranfenicol, la cimetidina, el disulfiram y el propoxifeno, son los inhibidores de mayor importancia clínica ^{3, 5, 6}.

Por **alteración del transporte activo en el sitio de acción**, en el cual se involucran alteraciones en la regulación de neurotransmisores. Los antidepresivos tricíclicos bloquean la captación de norepinefrina y aumentan las concentraciones postsinápticas del neurotransmisor. La guanetidina inicialmente disminuye la liberación de noradrenalina por antagonismo fisiológico con el calcio, bloqueando la exocitosis. De forma crónica se espera que los receptores postsinápticos estén supersensibles en compensación a los niveles bajos del neurotransmisor ⁶.

Cambios en el flujo sanguíneo hepático. Tras la absorción intestinal, la circulación porta conduce los fármacos directamente al hígado antes de ser distribuidos al organismo por la sangre. Existen indicios de que algunos fármacos administrados conjuntamente pueden ejercer un efecto notable sobre el grado del metabolismo y la modificación del flujo sanguíneo hepático. La cimetidina disminuye dicho flujo, y por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad del propranolol, este reduce su propio aclaramiento y el de otros fármacos como la lidocaína, otros fármacos ejercen el efecto opuesto y aumentan el flujo sanguíneo hepático, incrementando su metabolismo ³.

Las interacciones causadas por cambios en la excreción: Los compuestos muy polares, metabolitos hidrosolubles y liposolubles son excretados por los riñones y en menor cantidad por la bilis, sudor y leche materna. Los compuestos hidrosolubles en la circulación sufren excreción renal por filtración glomerular pasiva, secreción tubular activa, y por reabsorción tubular renal. Los fármacos que disminuyen la filtración renal, disminuyen la presión de la arteria renal, reduciendo el tono vascular de las arteriolas renales. La furosemida reduce la filtración glomerular limitando la filtración pasiva, precipitando el aminoglucósido e incrementando sus niveles. Así fármacos como los aminoglucósidos disminuyen la función de las nefronas y por lo tanto la filtración glomerular, con acumulación de otros fármacos como la digoxina. La interferencia de los fármacos en el Ph del líquido tubular, en los sistemas de transporte activo y en el flujo sanguíneo renal puede alterar la excreción de otros fármacos como en el caso de la quinidina y digoxina ⁷.

Por **cambios en la excreción tubular renal activa**: Los fármacos que emplean los mismos sistemas de transporte en los túbulos renales pueden competir con otros por la excreción. El provecid reduce la excreción de la penicilina y de otros fármacos compitiendo con éxito por un mecanismo excretor, de este modo la penicilina queda retenida, el provecid también queda retenido al ser reabsorbido pasivamente a lo largo del túbulo renal ³.

Cada vez resulta más evidente que algunas interacciones farmacológicas ocurren por **interferencia con la actividad de la glicoproteína P**. Esta se halla en las membranas de ciertas células, como bombas que impulsan metabolitos y a los fármacos fuera de las células y ejercen una considerable influencia sobre el grado de absorción intestinal o eliminación por la orina y bilis de los fármacos. La glicoproteína P actúa como barrera frente a la absorción, y puede bloquear la entrada de ciertos fármacos en el cerebro por acción de la barrera hematoencefalica. La inducción de la actividad de la glicoproteína P por la rifampicina en las células de revestimiento intestinal, da lugar a que la digoxina sea expulsada hacia el intestino con más intensidad, lo que origina un descenso brusco de sus concentraciones plasmáticas ³.

Interacciones Farmacodinámicas

Sinergismo

Si se administran conjuntamente dos fármacos que ejercen la misma acción, los efectos pueden ser aditivos, de suma, potenciación. En ocasiones los efectos aditivos son exclusivamente tóxicos, como ototoxicidad, nefrotoxicidad, depresión medular, y alargamiento del segmento QT en el trazo electro cardiográfico. Algunos ejemplos son midazolam en uso conjunto con diazepam, así como diazepam con el fenobarbital, los cuales causan depresión aditiva del sistema nervioso central. Los beta bloqueadores, el verapamil y la flecainida producen arritmias en uso conjunto con los digitalicos. Algunos fármacos en combinación con aspirina aumentan el riesgo de sangrado, otro ejemplo es la combinación de antimicrobianos para lograr un efecto sinérgico.

El **síndrome Serotoninérgico** es una reacción grave, potencialmente mortal, que se presenta en pacientes tratados con isoniazida a quienes se les administraban además metidina. Presentando alteraciones como: agitación, confusión, estado maniaco, diaforesis, diarrea, fiebre, escalofríos, hiperreflexia, incoordinación, mioclonias, y temblores. La mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones, pero se han descritos algunos casos mortales^{6,7}.

Antagonismo

Antagonismo fisiológico: cuando dos fármacos agonistas que actúan sobre receptores diferentes, producen efectos opuestos.

Antagonismo farmacéutico competitivo: Cuando dos fármacos con efectos opuestos actúan sobre el mismo receptor, se vence al antagonista aumentando las dosis del agonista, el flumazenil es antagonista de receptores para benzodiazepinas y se utiliza para revertir la sedación por benzodiazepinas; los opiáceos estimulan los receptores D2 de la zona quimiorreceptora disparando el reflejo emético bulbar y produciendo vomito.

Antagonismo farmacológico no competitivo: El fármaco antagonista bloquea el efecto del agonista más allá del sitio del receptor. Los anticalcicos evitan el influjo de calcio a través de la membrana celular, bloqueando la contracción del musculo liso inducido por otros fármacos.

Agonismo parcial: Ocurre cuando un fármaco se une al receptor y produce una respuesta suboptima. El pindolol es un agonista parcial, se comporta como un antagonista en ausencia del agonista total y como antagonista en presencia del agonista total.

Desensibilización de los receptores: Es la perdida de la respuesta de una célula a la acción de un ligando, mediante la desensibilización la célula se protege de la estimulación excesiva del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida se llama taquifilaxia y cuando se desarrolla de manera crónica tolerancia. Se presenta con el uso de betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Hipersensibilidad del receptor: Es el incremento de la respuesta de la célula, a la acción de un ligando como resultado de la falta de acción del ligando sobre la célula^{3,6,7}.

¿Cómo interpretar la información de las interacciones farmacológicas?

Para evaluar el grado de relevancia de una interacción específica se requiere un sistema de confirmación científica, uno de los factores más importantes es el entorno clínico del paciente: ambulatorio u hospitalizado.

En el ámbito hospitalario es más frecuente la polifarmacia, así mismo, los pacientes hospitalizados se encuentran en condiciones fisiopatológicas mucho más comprometidas que los pacientes ambulatorios, no obstante, el control clínico en el medio hospitalario es más estrecho que en el medio ambulatorio, lo que permite detectar, prevenir o paliar los efectos de muchas de las posibles interacciones. La evolución, y las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables, según los medicamentos empleados y las características del paciente en el que se produce la interacción, no todas las repercusiones clínicas de las interacciones tienen una evolución rápida, el tiempo preciso para que se establezca una interacción o se manifieste, puede variar enormemente. Hay casos en los que transcurren varias semanas antes de que haya manifestaciones clínicas observables. En ocasiones, las manifestaciones clínicas de una interacción solo se detectan cuando uno de los fármacos deja de administrarse al paciente, las dosis empleadas son determinantes en la mayoría de los casos para la aparición y la gravedad de las consecuencias clínicas. Una especial mención merece la interpretación de la ausencia de datos clínicos, ya que ello no supone que la misma no pueda llegar a producirse.

Las manifestaciones más evidentes son las que se traducen en manifestaciones tóxicas o patológicas **clínicamente constatables**, los métodos de valoración de reacciones adversas son algoritmos, estos consisten en una serie de preguntas que deben contestarse de acuerdo a los datos obtenidos de una probable interacción medicamentosa.

El algoritmo de Naranjo y colaboradores fue creado en 1981, contempla la secuencia temporal entre los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la reacción de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso, y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente, o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco⁴. Anexo 1

Algoritmos como el Karch –Lasagna (1977), se obtiene una puntuación que va de 1 a 2 puntos: valorando la secuencia temporal, respuesta conocida al fármaco, la probable explicación alternativa para la reacción, mejora al retirar el medicamento y si reaparece al reintroducirlo. Otros algoritmos como el de Venuller, Karch y Lasagana son utilizados, a aunque son menos prácticos, por lo que se prefiere los dos primeros a nivel mundial, por su sencillez¹¹.

Según los resultados de la aplicación del algoritmo, las interacciones farmacológicas se clasifican de acuerdo a su grado de probabilidad en:

Definidas: Reacciones comúnmente conocidas, con clara relación de asociación temporal a la exposición de los fármacos y confirmada por el laboratorio.

Probables: Reacciones comúnmente conocidas, con clara relación de asociación temporal y mejora tras la suspensión del fármaco.

Posibles: Reacciones conocidas, la reacción temporal es menos clara y existe otras etiologías posibles.

Dudosas: Existen otros fármacos más fuertemente relacionados con la reacción.

Experiencia del Centro Médico ABC

En el Centro médico ABC estamos conscientes de la importancia en el manejo y la seguridad de los medicamentos. En enero del 2008 se inauguró el Departamento de Farmacia Clínica quien es el encargado de garantizar que el proceso de medicación, sea seguro y eficiente para los pacientes, mediante el análisis de la prescripción médica, así como la preparación de productos requeridos para su tratamiento farmacológico. Garantizar un nivel de dispensación óptimo de medicamentos y materiales a nuestros pacientes y a los servicios clínicos, con base a las políticas y procedimientos establecidos por la institución y normas oficiales vigentes.

Perfil Farmacoterapéutico

En el departamento de farmacia clínica, el farmacéutico realiza el perfil farmacoterapéutico de cada uno de los pacientes hospitalizados. Este formato electrónico contiene el nombre completo del paciente, edad, diagnóstico, alergias, otros tratamientos, reacciones adversas previas, fecha de admisión, servicio, número de cama, y nombre del médico tratante. Este también contiene cada uno de los medicamentos prescritos y administrados al enfermo, con especificación de genérico, forma farmacéutica, horario y vías de administración así como dosis no administradas y los medicamentos suspendidos. Este perfil permite tener el control de la terapia medicamentosa, lo que conduce a la utilización racional de los medicamentos ¹. La identificación, revisión y monitoreo de las interacciones, tiene un enfoque multidisciplinario en el que participan el farmacéutico, quien es responsable de que los medicamentos prescritos que recibe el paciente sean los más efectivos y seguros. El laboratorio clínico que es una herramienta indispensable para el diagnóstico, detección selectiva, evaluación de la enfermedad, seguimiento de los efectos del tratamiento, determinación de los niveles y los efectos de los fármacos. Así los resultados analíticos y los hallazgos clínicos orientan al médico en la toma de decisiones en el plan farmacoterapéutico. Anexo 2.

3. Justificación

Las interacciones Farmacológicas son un problema mundial que es poco estudiado. El riesgo de desarrollar efectos adversos por interacciones se incrementa con el número de medicamentos que los pacientes tienen prescritos, cuantos más fármacos toma un paciente, mayor es la probabilidad de que se produzca una reacción adversa.

Se desconoce la frecuencia de las interacciones farmacológicas, su relevancia clínica, cuales son los fármacos que más se prescriben y causan interacciones, de acuerdo al mecanismo de producción cuales son las interacciones más frecuentes.

Es por eso que en este estudio haremos un seguimiento farmacoterapéutico con la finalidad de comprender los factores que influyen en el éxito de la terapia medicamentosa.

4. Planteamiento del Problema

¿Cuál es la prevalencia de las Interacciones Farmacológicas de riesgo alto en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos y la Unidad Coronaria del Centro Médico ABC?

5. Objetivos:

5.1 Objetivos Generales:

Determinar la prevalencia de las Interacciones Farmacológicas de riesgo alto en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos y la Unidad Coronaria en nuestro hospital.

5.2 Objetivos Particulares:

- Conocer la prevalencia de las Interacciones farmacológicas de riesgo alto.
- Conocer cuáles son los medicamentos que más frecuentemente causan interacciones.
- De acuerdo a su mecanismo de acción que tipo de interacciones se presentan con mayor frecuencia.

6. Métodos

6.1 Tipo de estudio

Es un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, transversal con componente analítico.

6.2 Universo y muestra de estudio:

El estudio se realizó en el Centro Médico ABC, institución de tercer nivel de atención, el cual es un hospital de enseñanza y de asistencia privada. Que cuenta con 172 camas censables.

La Unidad de Cuidados Intensivos cuenta con 23 camas, está a cargo de médicos y enfermeras con especialidad en medicina crítica. La Unidad Coronaria tiene 7 camas y el personal que está a su cargo son especialistas en cardiología clínica e intervencionista.

El hospital cuenta con una farmacia central atendida por personal especializado en farmacia clínica, así como el servicio de Laboratorio clínico que está integrado por las áreas de Química Clínica, Inmunología, Hematología, Coagulación, Microbiología, y Servicio de Referencia.

Como muestra de estudio se eligió a todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva y la Unidad Coronaria del 1 de mayo al 31 de julio de 2010.

6.3 Criterios de Inclusión:

Se analizó el perfil farmacoterapéutico de todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos y la Unidad Coronaria dando seguimiento prospectivo una vez ingresados a otros servicios, hasta su egreso de la institución.

6.4 Criterios de exclusión:

Ninguno.

6.5 Metodología

Se realizará un estudio de prevalencia para determinar las interacciones farmacológicas de riesgo alto, en el cual haremos el seguimiento farmacoterapéutico de todos los pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva y la Unidad Coronaria del 1 de mayo al 31 julio del 2010.

A las **interacciones de Riesgo alto** las definiremos, como aquellas que sus manifestaciones clínicas ponen en riesgo la vida del paciente, y muestran alteraciones específicas en las pruebas de laboratorio o por otros medios.

Según los resultados de la aplicación del algoritmo, las **interacciones farmacológicas definidas**, son reacciones comúnmente conocidas, con clara relación de asociación temporal a la exposición de los fármacos y confirmadas por laboratorio.

Una vez prescritos los medicamentos en el Expediente electrónico hospitalario, se elabora el perfil farmacoterapéutico, posteriormente estos datos se corroboran en el expediente clínico físico así como en las hojas de administración de medicamentos de enfermería.

Los fármacos prescritos son ingresados al programa Thomson Healthcare Evidence ® y Drug Interaction Search Micromedex 2.0 ® los cuales describen las probables interacciones medicamentosas y las afecciones más frecuentes por órganos y sistemas, que se pueden presentarse en el paciente, así como su referencia bibliográfica. Estas se documentan en el perfil de cada paciente y en el expediente electrónico hospitalario. Se le informa al personal médico la severidad, las alteraciones clínicas y de laboratorio que se pueden presentar en el paciente.

La actualización de las nuevas prescripciones o suspensiones se realiza por turno, haciendo los ajustes en el perfil de los cambios de horarios, dosis, y vías de administración.

El seguimiento es prospectivo, apoyándonos en el laboratorio clínico y notas de evolución, con el fin de detectar los problemas relacionados con los medicamentos prescritos.

6.7 Variables

Independientes:

- Días de estancia intrahospitalaria.

Dependientes:

- Edad
- Género
- Medicamentos Prescritos
- Número de interacciones farmacológica de Alto Riesgo por servicio
- Numero de interacciones según el mecanismo de producción
- Numero de interacciones según la alteración que producen
- Diagnostico

6.8 Análisis estadístico

Los resultados se almacenaran en una base de datos Excel para su análisis y cálculo de prevalencia.

7. Aspectos éticos

El presente estudio no representa riesgo alguno para el paciente, ya que no viola norma alguna de investigación clínica.

8. Resultados

En la **Unidad Coronaria** durante el periodo de estudio se prescribieron a 92 pacientes, 1353 medicamentos, es decir, cada paciente tuvo en promedio 14.7 medicamentos prescritos por paciente. El promedio de edad de los pacientes fue de 70.1 años (rango, 29-96 años), se estudiaron a 39 mujeres (42%) y 53 hombres (58%).

Las principales causas de ingreso fueron, Infarto al miocardio, arritmias, y angina inestable. Grafica 1.3

El promedio de días de estancia en la Unidad Coronaria fue de 5.3 días, con un rango de 1 a 20 días.

El 25 % de los pacientes estudiados no presentaron interacciones (21), grafica 1.1

Un total de 219 interacciones de alto riesgo, se presentaron en 71 pacientes, de las cuales 117 (53%) fueron interacciones benéficas y 102 no benéficas (47%).

En el 75% de los pacientes presento un promedio de 3.08 interacciones de alto riesgo.

Los fármacos día paciente administrados fueron de 2.77.

Como se puede apreciar en la tabla 1.1 las interacciones de alto riesgo benéficas más frecuentes fueron enoxaparina sódica mas clopidogrel (8.2%), seguida de amiodarona mas digoxina (4.5%) y espironolactona mas cloruro de potasio (3.1%).

Las interacciones de alto riesgo no benéficas presentadas fueron: omeprazol mas clopidogrel (7.3%), esomeprazol mas clopidogrel (3.1%), y atorvastatina mas diltiazem (2.2%). Tabla 1.2

Por mecanismo de producción el 43% (45) de las interacciones fueron farmacocinéticas, y 57% (59) farmacodinámicas, grafica 1.2

Al final del periodo de estudio en la **Unidad de Cuidados Intensivos** se analizaron a 164 pacientes a los cuales se les prescribieron 4324 medicamentos, en promedio 26.4 medicamentos por paciente. El rango de edad de los pacientes fue de 17 a 96 años, un promedio de edad de 63 años, se estudiaron a 80 mujeres (46%) y 84 hombres (54%).

El 24.4% (40) de los pacientes no presentaron interacciones, grafica 1.4

El diagnostico más frecuente fue cáncer, seguido de sepsis, hemorragia del sistema nervioso central y neumonía, grafica 1.6

La estadía promedio por paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 12.5 días, con un rango de 1 a 91 días.

Obtuvimos un total de 483 interacciones de riesgo alto, las cuales se presentaron en 124 pacientes, el 38% (183) de las interacciones fueron benéficas y el 62% (300) no benéficas.

Tabla 1.2

Reportamos un promedio de 3.95 interacciones farmacológicas de alto riesgo en el 75.6% de los pacientes (124).

Los medicamentos administrados día paciente fueron de 2.09.

Las interacciones benéficas más frecuentes en este caso fueron midazolam mas sufentanilo (4.5%), espironolactona mas cloruro de potasio (2.8%), y fentanilo mas sufentanilo (2.6%). Tabla 1.4

En el caso de las asociaciones no benéficas las más frecuentes fueron omeprazol mas clopidogrel (3.1%), fentanilo mas fluconazol (3.1%), y finalmente enoxaparina mas ketoprofeno (2.8%). Tabla 1.5

Por mecanismo de producción 28% (52) fueron farmacocinéticas y 72% (132) farmacodinámicas. Grafica 1.5

Interacciones de Relevancia Clínica Definidas

Detectamos en nuestro estudio 7 interacciones farmacológicas de alto riesgo, en todos los casos la interacción se manifestó por alteraciones clínicas o de laboratorio específicas.

Se registraron tres interacciones de alto riesgo en la **Unidad Coronaria**, un caso de enoxaparina más acenocumarina y dos casos de amiodarona más acenocumarina manifestadas en resultados de laboratorio fuera de rango.

En el caso de la enoxaparina más acenocumarina la probabilidad que se presente esta interacción en la Unidad Coronaria es de 0.16 y para amiodarona más acenocumarina de 1.

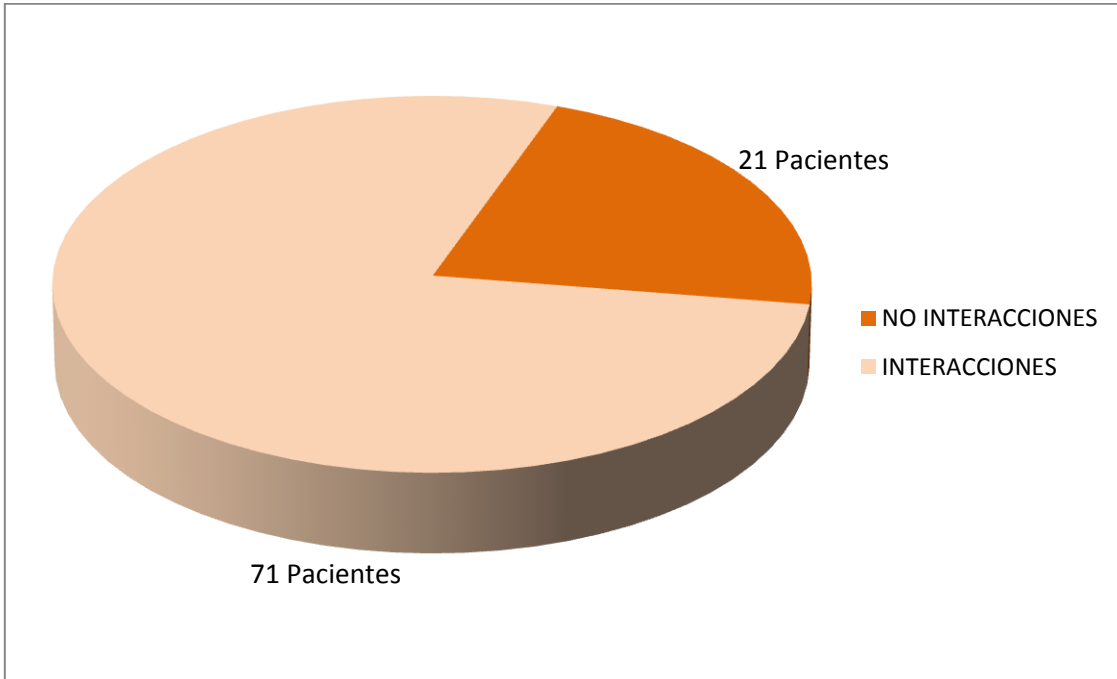
Las interacciones farmacológicas de alto riesgo en la **Unidad de Cuidados Intensivos** fueron cuatro un caso de levofloxacino mas insulina regular, que se manifestó por elevación de la glucosa sérica mayor de 170 mg/dl. Midazolam más sufeltanilo, y propofol más fentanilo causaron bradicardia.

Finalmente la administración de linezolid mas norepinefrina, produjo hipertensión, cefalea occipital, opresión torácica y disnea.

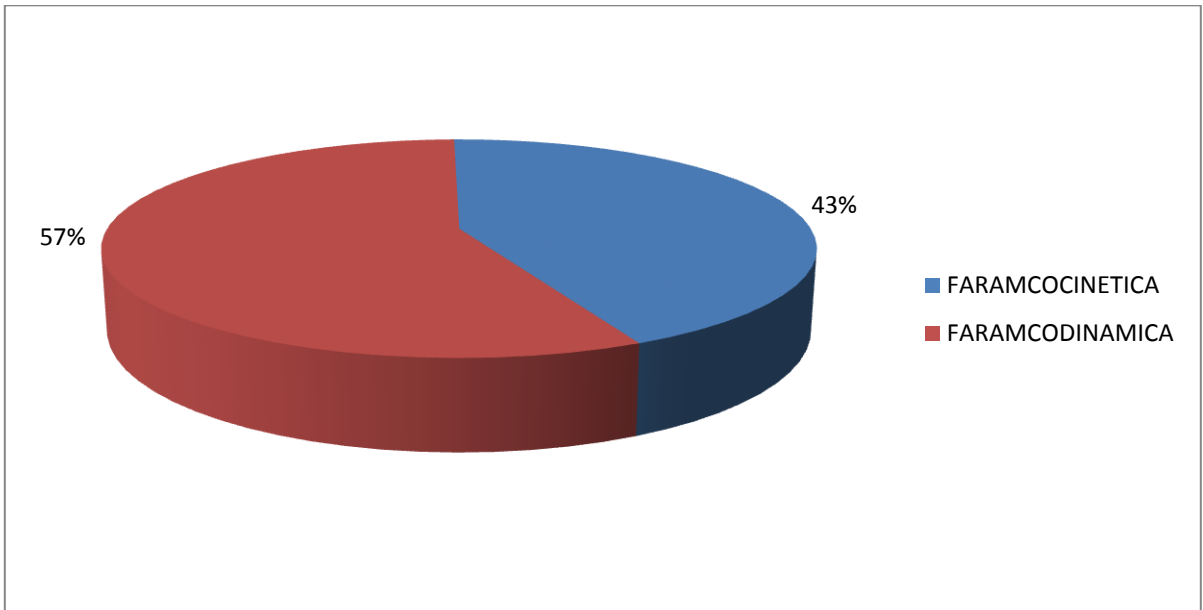
La probabilidad de que se manifieste la interacción entre levofloxacino mas insulina regular es de .09, para midazolam mas sufeltanilo es de .045, para la pareja conformada por propofol mas fentanilo es de .5 y de .16 para linezolid mas norepinefrina.

INTERACCION	No. DE INTERACCION	No. INTERACCION MANIFIESTA	MANIFESTACION	MONITOREO	RIESGO REAL
Enoxaparina - Acenocumarina	6	1	INR/ TP	INR/ TP Datos de Sangrado	0.16
Amiodarona- Warfarina	2	2	INR/ TP	INR/ TP Datos de Sangrado	1
Levofloxacino-Insulina Regular	11	1	Elevación de Glucosa Sérica	Cifras de Glucosa Sérica	.09
Midazolam-Sulfentanilo	22	1	Bradicardia	Alteración de TA/ECG/SV	.045
Propofol-Fentanilo	2	1	Bradicardia	Alteración de TA/ECG/SV	.5
Linezolid-Norepinefrina	6	1	Hipertensión	Alteración de TA/ECG/SV	.16
		7			

Descripción de Interacciones de alto riesgo Definidas en la Unidad Coronaria y la Unidad de Cuidados Intensivos.



Grafica 1.1 Relación de Interacciones presentadas en la Unidad Coronaria.



Grafica 1.2 Distribución de Interacciones por mecanismo de producción en la Unidad Coronaria.

Tabla 1.1 Interacciones de Riesgo Alto Benéficas en la Unidad Coronaria.

FARMACO	FARMACOS	No. DE INTERACCIONES	META TERAPEUTICA	MONITOREO
Enoxaparina	Clopidogrel	18	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Abciximab	Clopidogrel	2	Anticoagulación	Datos de Hemorragia
Heparina	Clopidogrel	4	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Tirofiban	Clopidogrel	1	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Acenocumarina	Clopidogrel	2	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Enoxaparina	Alteplasa	1	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Enoxaparina	Tirofiban	1	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Enoxaparina	Heparina	1	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Enoxaparina	Acenocumarina	6	Anticoagulación	Datos de Sangrado
ASA	Heparina	4	Anticoagulación	Datos de Hemorragia
ASA	Clopidogrel	2	Anticoagulación	Datos de Sangrado
ASA	Acenocumarina	4	Anticoagulación	Datos de Sangrado
ASA	Enoxaparina	1	Anti coagulación	Datos de Sangrado
Amiodarona	Digoxina	10	Antiarrítmico	Niveles de Digoxina
Amiodarona	Atenolol	2	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Amlodipino	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Nifedipino	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Metoprolol	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Propranolol	3	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Felodipino	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Verapamilo	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Cerivedilol	1	Antiarrítmico	ECG
Enalapril	KCL	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Enalapril	Gluconato de K	2	Antihipertensivo	Electrolitos
Captopril	Gluconato de K	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Captopril	KCL	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Ramipril	KCL	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	KCL	7	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Gluconato de K	2	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Enalapril	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Digoxina	5	Antihipertensivo	Niveles de Digoxina
Espironolactona	Captopril	2	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Lisinopril	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Peridopril	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Sotalol	2	Antihipertensivo	Electrolitos
Midazolam	Fentanilo	2	Sedación	Depresión Respiratoria
Alprazolam	Fentanilo	1	Sedación	Depresión Respiratoria
Carvedilol	Diltiazem	1	Antihipertensivo	Hipotensión
Metoprolol	Diltiazem	2	Antihipertensivo	Hipotensión
Morfina	Alprazolam	4	Sedación	Depresión Respiratoria
Morfina	Lorazepam	1	Sedación	Depresión Respiratoria
Adesonina	Verapamilo	1	Antiarrítmico	ECG
Digoxina	Verapamilo	2	Antiarrítmico	Niveles de Digoxina
Digoxina	Candesartan	2	Antihipertensivo	Niveles de Digoxina
Digoxina	Telmisartan	1	Antihipertensivo	Niveles de Digoxina
Ondaserton	Sotalol	1	Antihipertensivo	ECG
Furosemida	Sotalol	1	Antihipertensivo	ECG, Electrolitos
Propranolol	IpatropioSalbutamol	1	Antihipertensivo	ECG
Bisoprolol	IpatropioSalbutamol	1	Antihipertensivo	ECG
Propafenona	Digoxina	1	Antiarrítmico	ECG
Total		117		

Tabla 1.2 Interacciones de Riesgo Alto no benéficas en la Unidad Coronaria

FARMACO	FARMACO	No. DE INTERACCIONES	MONITOREO
Omeprazol	Clopidogrel	16	Datos de Trombosis
Pantoprazol	Clopidogrel	2	Datos de Trombosis
Esomeprazol	Clopidogrel	7	Datos de Trombosis
Escitaloprim	Clopidogrel	2	Sangrado
Sertralina	Clopidogrel	1	Sangrado
Enoxaparina	Sertralina	1	Sangrado
Enoxaparina	KCl	1	Electrolitos
Enoxaparina	Ketoprofeno	1	Sangrado
Enoxaparina	Ketorolaco	1	Sangrado
Enoxaparina	Fluoxetina	2	Sangrado
ASA	Ketorolaco	4	Sangrado
ASA	Captopril	1	Electrolitos
ASA	Ketoprofeno	3	Sangrado
ASA	Sertralina	2	Sangrado
Heparina	Nitroglicerina	4	Sangrado
Heparina	Escitaloprim	1	Sangrado
Heparina	Duloxetina	1	Sangrado
Acenocumarina	Desvenlafaxina	1	Sangrado
Amiodarona	Warfarina	2	Sangrado
Amiodarona	Acenocumarina	4	Sangrado
Amiodarona	Levofloxacino	4	ECG
Amiodarona	Fluconazol	2	ECG
Digoxina	Alprazolam	1	ECG
Enalapril	Aztioprima	1	Datos de Mielosupresión
Enalapril	Alopurinol	1	Anafilaxina
Fenitoina	Viriconazol	1	ECG
Espironolactona	Acenocumarina	2	Sangrado
Doxiciclina	Digoxina	1	ECG
Claritromicina	Digoxina	1	ECG
Claritromicina	Nifedipino	1	ECG
Amlodipino	Fentanilo	1	ECG
Atorvastatina	Diltiazem	5	Datos de Miopatia
Atorvastatina	Benzofibrato	1	Datos de Miopatia
Atorvastatina	Claritromicina1	1	Datos de Miopatia
Atorvastatina	Verapamilo	1	Datos de Miopatia
Linezolid	Albuterol-Ipatropio	1	ECG
Moxifloxacino	Insulina	1	Niveles de Glucosa
Levofloxacino	Insulina	2	Niveles de Glucosa
Levofloxacino	Metformina	1	Niveles de Glucosa
Levofloxacino	Acenocumarina	1	Sangrado
Rosuvastatina	Benzofibrato	3	Datos de Miopatia
Propranolol	Fluticonasona	1	ECG
Propafenona	Haloperidol	1	ECG
Propafenona	Risperidona	1	ECG
Propafenona	Fluconazol	1	ECG
Haloperidol	Fluconazol	1	ECG
Risperidona	Fluconazol	1	ECG
Ipatropio-Salbutamol	Bisoprolol	1	ECG
Ciprofloxacino	Metformina	1	Niveles de Glucosa
Ciprofloxacino	Ezeminibe	1	Datos de Miopatia
Budesonida	Anfebutamona	1	Convulsiones
Clonazepam	Zulpidem	1	Depre. Respiratoria
Hidrocortisona	Quetapina	1	Niveles de Quetapina
Total		102	

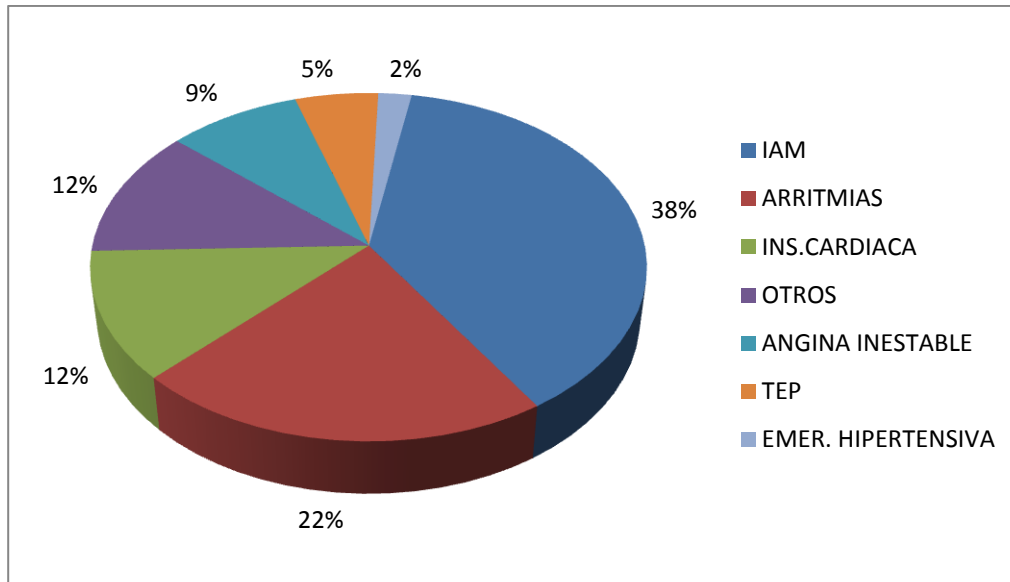
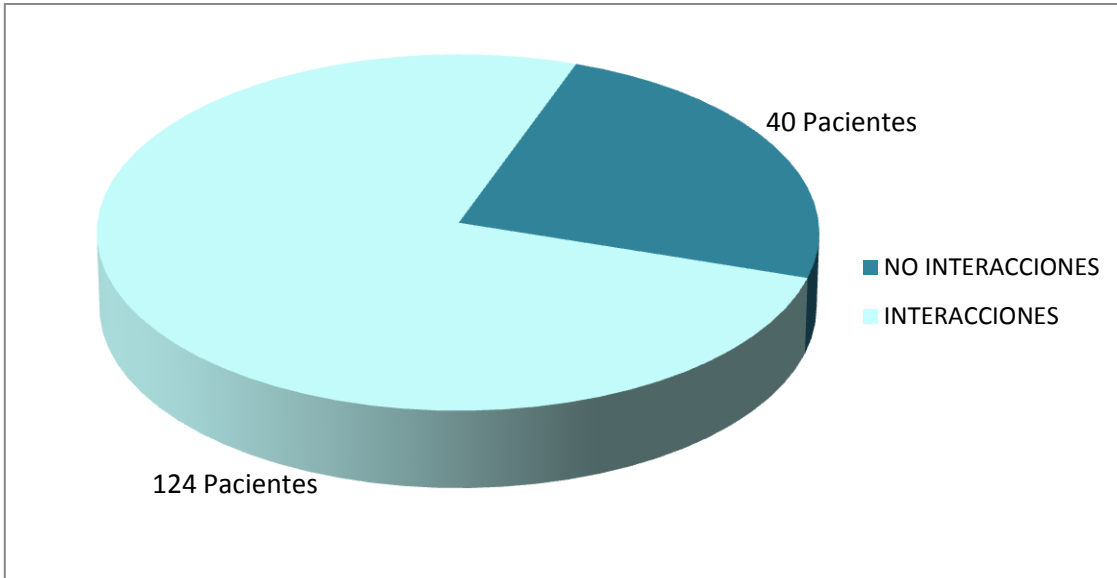
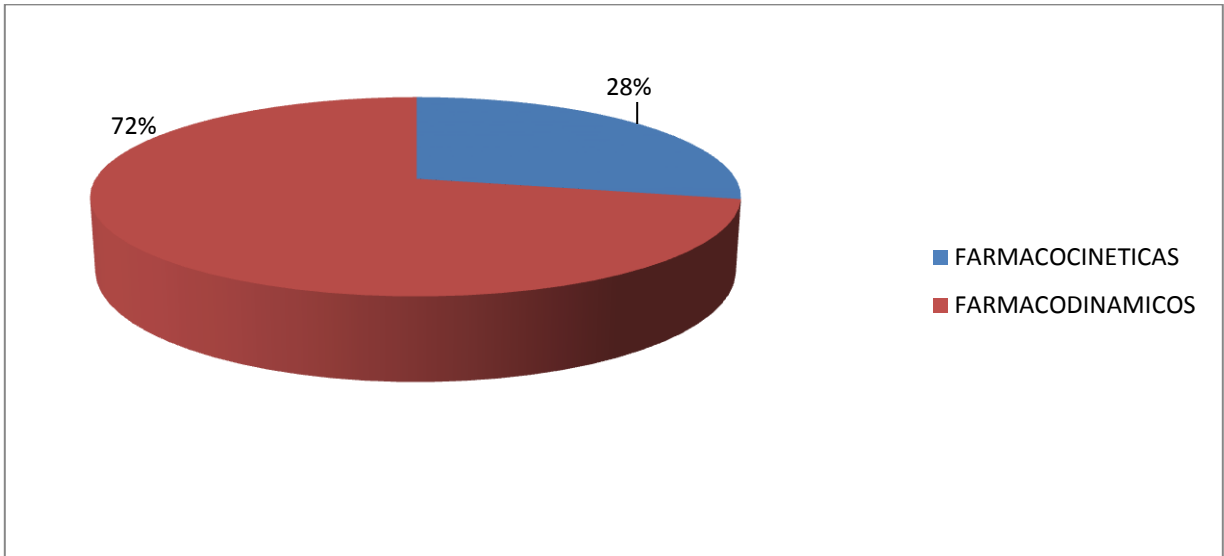


Tabla 1.3 Distribución por diagnósticos en la Unidad Coronaria.



Grafica 1.4 Distribución de Interacciones en la Unidad de Terapia Intensiva.



Grafica 1.5 Distribución de interacciones por mecanismo de producción en la Unidad de Terapia Intensiva.

Tabla 1.4 Interacciones de Riesgo Alto Benéficas en la Unidad de Cuidados Intensivos.

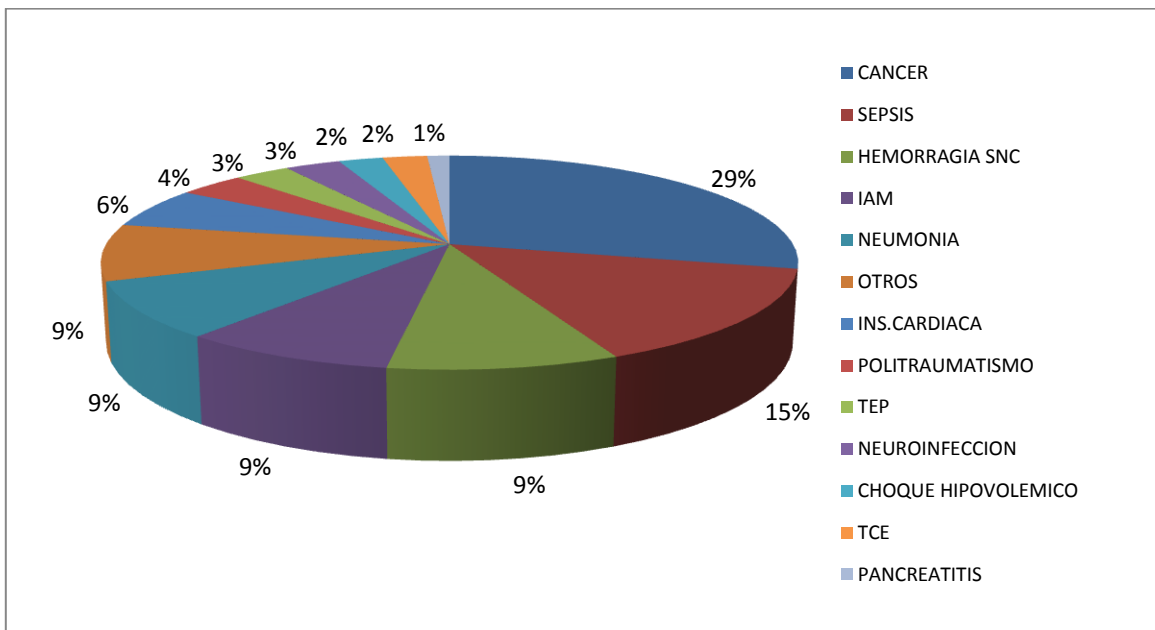
FARMACO	FARMACOS	No. DE INTERACCIONES	META TERAPEUTICA	MONITOREO
Midazolam	Sufentanilo	22	Sedación	Depresión Respiratoria
Fentanilo	Sufentanilo	13	Sedación	Depresión Respiratoria
Fentanilo	Midazolam	11	Sedación	Depresión Respiratoria
Fentanilo	Morfina	5	Sedación	Depresión Respiratoria
Fentanilo	Clonazepam	5	Sedación	Depresión Respiratoria
Fentanilo	Alprazolam	1	Sedación	Depresión Respiratoria
Morfina	Midazolam	1	Sedación	Depresión Respiratoria
Sulfentanilo	Morfina	1	Sedación	Depresión Respiratoria
Brotizolam	Morfina	1	Sedación	Depresión Respiratoria
Diazepam	Morfina	1	Sedación	Depresión Respiratoria
Alprazolam	Morfina	3	Sedación	Depresión Respiratoria
Clonazepam	Morfina	4	Sedación	Depresión Respiratoria
Espironolactona	KcL	14	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Perindopril	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Furosemida	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Gluconato de K	4	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Sotanol	2	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Enalapril	2	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Ramipril	1	Antihipertensivo	Electrolitos
Espironolactona	Digoxina	4	Antiarrítmico	Niveles de Digoxina
Gluconato de Ca.	Digoxina	5	Antiarrítmico	ECG, Electrolitos
KcL	Digoxina	1	Antiarrítmico	ECG, Electrolitos
Propafenona	Digoxina	2	Antiarrítmico	ECG
Clortalidona	Digoxina	2	Antihipertensivo	Niveles de Digoxina
Amiodarona	Digoxina	11	Antiarrítmico	Niveles de Digoxina
Amiodarona	Telodipino	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Atenolol	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Amlodipino	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Carvedilol	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Nifedipino	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Propafenona	3	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Vasopresina	7	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Verapamilo	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Metoprolol	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Diltiazem	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Pindolol	1	Antiarrítmico	ECG
Amiodarona	Propranolol	2	Antiarrítmico	ECG
ASA	Acenocumarina	4	Anticoagulación	Datos de Sangrado
ASA	Heparina	1	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Acenocumarina	Clopidogrel	1	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Abciximab	Clopidogrel	1	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Acenocumarina	Heparina	3	Anticoagulación	Datos de Hemorragia
Enoxaparina	Acenocumarina	8	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Enoxaparina	Clopidogrel	12	Anticoagulación	Datos de Sangrado
Amikacina	Vancomicina	1	Antibioticoterapia	Oto/Nefro
Tobramicina	Vancomicina	1	Antibioticoterapia	Oto/Nefro
Sotalol	Furosemida	2	Antihipertensivo	ECG, Electrolitos
Enalapril	Gluconato de K	1	Antihipertensivo	ECG, Electrolitos
Ramipril	Gluconato de K	1	Antihipertensivo	ECG, Electrolitos
Ramipril	KcL	1	Antihipertensivo	ECG
Enalapril	KcL	1	Antihipertensivo	ECG
Captopril	KcL	2	Antihipertensivo	ECG
Lisinopril	KcL	1	Antihipertensivo	ECG
Octeotrido	Vasopresina	1	Tx Ca	ECG
Atenolol	Propranolol	1	Antihipertensivo	ECG
Ciclosporina	Alopurinol	1	Tx Ca	Función Renal
Total		183		

Tabla 1.5 Interacciones de Alto Riesgo no benéficas en Unidad de Terapia Intensiva

FARMACO	FARMACO	No. INTERACCIONES	MONITOREO
Espironolactona	Litio	1	Niveles de Litio
Alprazolam	Digoxina	2	Niveles de Digoxina
Alprazolam	Zolpimen	1	Depre. Respiratoria
Claritromicina	Digoxina	1	Niveles de Digoxina
Amiodarona	Acenocumarina	4	Sangrado
Amiodarona	Ondasertan	4	ECG
Amiodarona	Metronidazol	6	ECG
Amiodarona	Octreotido	1	ECG
Amiodarona	Sandostatina	1	ECG
Amiodarona	Sinvastatina	4	Datos de Miopatía
Amiodarona	Amitriptilina	1	ECG
Amiodarona	Ciprofloxacino	1	ECG
Amiodarona	Levofloxacino	2	ECG
ASA	Paroxetina	1	Sangrado
ASA	Ketorolaco	4	Sangrado
ASA	Ketoprofeno	2	Sangrado
ASA	Sertraline	1	Sangrado
Esomeprazol	Clopidogrel	3	Datos de Trombosis
Pantoprazol	Clopidogrel	7	Datos de Trombosis
Diclofenaco	Clopidogrel	1	Sangrado
Omeprazol	Clopidogrel	15	Datos de Trombosis
Escitalopram	Clopidogrel	1	Sangrado
Voricozol	Clopidogrel	1	Tiempos de Coagulacion
Tietilperazina	Tramadol	2	Convulsiones
Tietilperazina	Morfina	2	Depre. Respiratoria
Acenocumarina	Paroxetina	2	Sangrado
Acenocumarina	Sinvastatina	1	Sangrado
Acenocumarina	Ketoprofeno	1	Sangrado
Enoxaparina	Ketoprofeno	14	Sangrado
Enoxaparina	Sertraline	1	Sangrado
Enoxaparina	Fluoxetina	3	Sangrado
Enoxaparina	Paroxetina	4	Sangrado
Enoxaparina	Escitalopram	5	Sangrado
Enoxaparina	Acido Metenamico	1	Sangrado
Enoxaparina	Diclofenaco	1	Sangrado
Enoxaparina	Ketorolaco	7	Sangrado
Fentanilo	Itraconazol	1	Depre. Respiratoria
Fentanilo	Metoprolol	1	ECG
Fentanilo	Fluconazol	15	Depre. Respiratoria
Fentanilo	Cloritromicina	1	Depre. Respiratoria
Fentanilo	Propanolol	2	ECG
Fentanilo	Diltiazem	2	ECG
Fentanilo	Carvedilol	1	ECG
Fentanilo	Tietilperazina	1	Depre. Respiratoria
Fentanilo	Amiodarona	3	ECG
Ranitidina	Midazolam	1	Depre. Respiratoria
Itraconazol	Midazolam	1	Depre. Respiratoria
Amikacina	Furosemida	6	Oto-Nefrotoxicidad
TMP-SMZ	Claritromicina	1	ECG
TMP-SMZ	Fluconazol	2	ECG
Fluoxetina	Fluconazol	3	Sangrado
Sulfentanilo	Fluconazol	3	Depre. Respiratoria
Claritromicina	Fluconazol	1	ECG
Levofloxacino	Fluconazol	4	ECG
Citaloprim	Fluconazol	1	Sx Serotoninergico
Clopidogrel	Fluconazol	1	Dism. Clopidogrel

Haloperidol	Fluconazol	9	ECG
Amiodarona	Fluconazol	10	ECG
Vasopresina	Fluconazol	10	ECG
Sinvastatina	Fluconazol	2	Datos de Miopatia
Rispinona	Fluconazol	1	EGC
KcL	Fluconazol	1	EGC
Cisaprida	Fluconazol	1	EGC
Alprazolam	Fluconazol	3	Depre. Respiratoria
Haloperidol	Insulina Regular	1	EGC
Levofloxacino	Acenocumarina	2	Sangrado
Levofloxacino	Aminotriptilina	1	ECG
Levofloxacino	Glibenclamida	1	Hipo-Hiperglicemia
Levofloxacino	Metformina	1	Hipo-Hiperglicemia
Levofloxacino	Haloperidol	2	ECG
Levofloxacino	Insulina Regular	11	Hipo-Hiperglicemia
Ciprofloxacino	Insulina Regular	4	Hipo-Hiperglicemia
Moxifloxacino	Insulina Regular	2	Hipo-Hiperglicemia
Moxifloxacino	Cisaprida	1	Electrolitos
Moxifloxacino	Tiethylperazina	1	ECG
Voricozol	Cisaprida	1	ECG
Voricozol	Amiodarona	1	ECG
Voricozol	Acenocumarina	1	Sangrado
Linezolid	Metoclopramida	1	Sx Serotoninergico
Linezolid	Norepinefrina	6	ECG
Linezolid	Albuterol	4	ECG
Linezolid	Norepit	1	E CG
Linezolid	Morfina	1	Depre. Respiratoria
Linezolid	Dopamina	1	ECG
Linezolid	Tramadol	2	Sx Serotoninergico
Haloperidol	Tramadol-Paracetamol	1	Convulsiones
Duoxetina	Tramadol-Paracetamol	2	Sx Serotoninergico
Linezolid	Ipatropio-Salbutamol	3	ECG
Atenolol	Ipatropio-Salbutamol	2	ECG
Carvedilol	Ipatropio-Salbutamol	1	ECG
Tobramicina	Furosemda	1	Aumento de Tobreamicina
Metoclopramida	Haloperidol	3	Sx Serotoninergico
Metoclopramida	Olanzapina	3	Sx Serotoninergico
Metoclopramida	Quetapina	1	Sx Serotoninergico
Metoclopramida	Citaloprim	1	Sx Serotoninergico
Zolpidem	Alprazolam	2	Depre. Respiratoria
Zolpidem	Dexmedetomidina	1	Depre. Respiratoria
Mefetilmeticofenolato	Omeprazol	1	Dism.Mefetil
Haloperidol	Vasopresina	3	ECG
Haloperidol	Tramadol	1	Convulsiones
Haloperidol	Risperidona	1	ECG
Butiliosina	KCL	2	Sangrado
Claritromicina	Vasopresina	3	ECG
Claritromicina	Viricozol	1	Oto-Nefrotoxicidad
Atovastatina	Verapamilo	1	Datos de Miopatia
Atorvastatina	Claritromicina	1	Datos de Miopatia
Atorvastatina	Diltiazem	1	Daros de Miopatia
Atenolol	Diltiazem	1	ECG
Rosuvastatina	Niacina-Varopiprant	1	ECG
Posaconazol	Rifampicina	1	Disminución Posaconazol
Mirtazapino	Danzapina	1	Depre. Respiratoria
Acido Valproico	Meropenem	1	Niveles de Ac. Valproico
Ondansetron	Sotalol	1	ECG
Ketorolaco	Diclofenaco	1	Sangrado
Ketorolaco	Indometacina	2	Sangrado
Ketorolaco	Ibuprofeno	1	Sangrado
Ketorolaco	Ketoprofeno	1	Sangrado
Escitaloprim	Tramadol	1	Sx Serotoninergico

Escitaloprim	ASA	1	Sangrado
Carbamacepina	Tramadol	1	Dism. Tramadol
Risperidona	Tramadol	1	Dism. Tramadol
Fluoxetina	Tramadol	2	Convulsiones
Doxepina	Quetapina	1	ECG
Doxepina	Venlafaxina	1	ECG
Colchicina	Gemfibrozido	1	Depre. Respiratoria
Fenitoina	Posaconazol	1	Depre. Respiratoria
Total		300	



Grafica 1.6 Distribución por Diagnostico en la Unidad de Terapia Intensiva.

9. Discusión

En este estudio obtuvimos una prevalencia de las interacciones medicamentosas de riesgo alto de 2.3% en la unidad de coronaria y de 2.9 % en la unidad de cuidados intensivos. La incidencia se reportada va del 3 al 5% en pacientes que reciben de manera simultánea 6 fármacos, de un 20% en quienes reciben 10 o más fármacos⁹. Brian y col. en su estudio reportan un 10%.¹³

En México la prescripción inapropiada genera interacciones potenciales, causando serios riesgos en los pacientes. Según Vladislavovna y col. reportan que cerca del 80 % de las prescripciones presentaron una o más interacciones potenciales en el estudio que realizaron en el Instituto Mexicano del Seguro Social¹².

Existen interacciones farmacológicas que son de utilidad en la práctica clínica, y otras que en teoría pueden entenderse como no deseadas y en la práctica en pocas ocasiones tienen relevancia clínica. En el presente trabajo se encontró que el 75% de los pacientes de la unidad coronaria presentaron un total de 219 interacciones de alto riesgo, de las cuales 117 (53%) fueron benéficas, es decir se prescribieron intencionadamente para obtener un efecto deseado, los pacientes ingresados con Infarto al miocardio (38%), arritmias (22%) o insuficiencia cardiaca (12%) requirieron de una apropiada terapia anticoagulante que reduzca el riesgo de trombosis, la combinación de un antiagregante plaquetario y heparina de bajo peso molecular fue la combinación mas prescrita para este fin.

La amiodarona mas digoxina como antiarritmicos se administro en un 4.5%. Siu y colaboradores administraron estos medicamentos para el control rápido de la frecuencia cardiaca en 366 pacientes que llegaron al servicio de urgencias con diagnostico de fibrilación auricular aguda; el 47% alcanzo el efecto terapéutico ¹⁵.

La prescripción de espironolactona mas cloruro de potasio como antihipertensivo en la Unidad Coronaria fue de 3.1% y de 2.8% en la Unidad de Cuidados Intensivos. Batterink y Álvarez comprueban la eficacia de espironolactona sobre los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, en la reducción de la presión sistólica y diastólica ^{16,17}.

En nuestro estudio la interacción benéfica dada por clopidogrel mas omeprazol se presento en un 7.3% en la Unidad Coronaria y en la Unidad de Cuidados intensivos fue de 3.1%. En la actualidad un solo medico no es responsable de la medicación de un paciente, varios médicos especialistas y subespecialistas prescriben distintas medicaciones, así la American Collage of Cardiology recomienda clopidogrel, un antiagregante plaquetario que inhibe el adenosin difosfato de los receptores plaquetarios, es indicado para la prevención de eventos tromboticos en pacientes con infarto agudo al miocardio y angina inestable, del mismo modo la American Collage of Gastroenterology recomienda agentes como omeprazol y esomeprazol para prevenir daño gástrico, estos disminuyen significativamente la actividad antiplaquetaria del clopidogrel incrementando el riesgo de rehospitalizacion por síndrome coronario.

El promedio de interacciones de alto riesgo por paciente fue de 3.08 que es directamente proporcional al número de fármacos día administrados (2.77) en la Unidad Coronaria.

La distribución por mecanismo de acción fue de 43% para las interacciones farmacocinéticas y 57% para las farmacodinamicas en la Unidad Coronaria, lo contrario a lo reportado por Galetta y colaboradores, ellos estudiaron interacciones potencialmente importantes y teóricas, lo que explica las diferencias, obtuvieron un 55% de interacciones farmacocinéticas y un 44.8% para las farmacodinamica ²⁰.

En la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital, al final del periodo de estudio se analizaron un total de 164 pacientes, a los cuales se les prescribió 4324 medicamentos, la administración de medicamentos día paciente fue de 2.09. Estudiamos 80 mujeres y 84 hombres con un promedio de edad de 63 años con un rango de 17 a 96 años.

Detectamos un total de 483 interacciones de las cuales el 38% fueron benéficas y el 62% no benéficas.

Los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos requieren de medidas de soporte invasivas²². Las interacciones benéficas encontradas en este estudio fueron combinaciones entre estos medicamentos, midazolam mas sufentanilo en un 4.5% y fentanilo mas sufentanilo en 2.6%. Es frecuente el uso de sedación y analgesia en pacientes muy graves, que requieren al mismo tiempo medicamentos y tratamientos considerados prioritarios. La sedación en el paciente critico se indica como tratamiento básico de la ansiedad y la agitación, existen diferentes modalidades del uso de los agentes sedantes, en situaciones agudas o de corta duración. Otro problema es la dificultad en la evaluación de la profundidad de la sedación, el uso de escalas para la evaluación de la sedación durante la ventilación mecánica son parte fundamental de los protocolos de adaptación del paciente con ventilación mecánica²³.

Los agentes de elección prescritos para la sedación son los opiáceos en combinación con otros fármacos, a pesar de los efectos adversos como depresión respiratoria, hipotensión arterial y retención gástrica, la sedación es un objetivo primario en el paciente crítico con ventilación mecánica. Recomendándose midazolam, propofol, loracepam, fentanilo y sulfentanilo como agentes de elección en pacientes con Ventilación mecánica por su vida media más larga²³

El cáncer fue el diagnóstico más frecuente de ingreso a la unidad de cuidados intensivos 29%, los pacientes con cáncer son particularmente más susceptibles a las interacciones medicamentosas, por que reciben múltiples agentes antineoplásicos, estos pacientes reciben tres veces más medicamentos para tratar la toxicidad y los síndromes relacionados con el cáncer, como el dolor, malestar general y trombosis venosa entre otros. El riesgo de interacciones es alto por que presentan alteraciones farmacocinéticas como inadecuada absorción, disminución en los niveles de proteínas, edema generalizado y generalmente son pacientes con disfunción renal y hepática. En un estudio en 405 pacientes con algún tipo de cáncer, en los cuales se observaron 276 interacciones potenciales, solo 109 pacientes presentaron una interacción²⁴.

La sepsis fue la segunda causa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos 15%. Estudios han demostrado que el metabolismo de los medicamentos por el CYP450 puede ser inhibido por la producción de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral lo que predispone a los pacientes con sepsis a presentar interacciones. No solo la liberación de citoquinas afecta el metabolismo de los medicamentos sino también genera cambios hepáticos. La sepsis es una manifestación particular del paciente en estado crítico que conduce a cambios hepáticos, durante el estado hiperdinámico de la sepsis aumenta el gasto cardíaco aumentando el metabolismo farmacológico en los hepatocitos, lo contrario ocurre cuando el gasto cardíaco disminuye disminuyendo la presión hepática y por lo tanto el aclaramiento de los medicamentos. Recientemente un estudio evaluó el efecto de la sepsis en el CYP450, ellos utilizaron el aclaramiento de antipirina como estándar de oro en la medición de la actividad del CYP450, los autores observaron que los pacientes con sepsis presentaron reducción del aclaramiento del medicamento²¹.

Por último en nuestro estudio se manifestaron 7 interacciones farmacológicas de riesgo alto, de las cuales 3 se presentaron en la Unidad Coronaria y están relacionadas con la terapia anticoagulante, un caso de enoxaparina más acenocumarina y dos casos de amiodarona más warfarina, el monitoreo clínico y de laboratorio fue estrecho por el riesgo de sangrado^{14, 25}.

Las interacciones de mayor importancia clínica y que merecen especial atención son aquellas que producen manifestaciones tóxicas o patologías clínicamente constatables, tales son los casos de las interacciones manifiestas en la Unidad de Cuidados Intensivos, tras la administración de levofloxacino más insulina en donde se comprobó el aumento en los niveles de glucosa sérica, cuando estos agentes son administrados se recomienda monitorear estrechamente de los niveles de glucosa, los casos reportados de hipoglucemia usualmente se presentaron del primer al tercer día de iniciada la terapia, en algunos casos severos la hiperglucemia ocurren posterior al tercer día de tratamiento, el mecanismo no es muy claro, la literatura reportan solo casos clínicos²⁵.

En nuestro estudio la administración de midazolam más sufentanilo en un caso y propofol más fentanilo en otro caso causaron bradicardia, los síntomas desaparecieron al suspender alguno de los fármacos administrados. Como ya hemos mencionado la ventilación mecánica es frecuente en las Unidades de Terapia Intensiva por lo tanto estos pacientes requieren de sedación y analgesia, en la actualidad están disponibles una gran cantidad de medicamentos y esquemas terapéuticos ya sea en bolos, o en infusión continua. Es por eso que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas pudiera provocar depresión respiratoria aditiva, hipotensión, bradicardia, sedación profunda, y coma²⁵. Por lo que se requiere un monitoreo estrecho.

La interacción dada por linezolid más norepinefrina se manifestó con hipertensión, cefalea, opresión torácica, y disnea. El linezolid que es un inhibidor no selectivo de la monoamino oxidasa interactúa con la norepinefrina, la dosis inicial de norepinefrina reduce el metabolismo simpatomimético del linezolid y por lo tanto la respuesta deseada

10. Conclusiones

En nuestro estudio la prevalencia de las interacciones farmacológicas de Riego Alto fue de 2.3 % en la Unidad Coronaria y de 2.9 % en la Unidad de Cuidados Intensivo. Menor a la reportada por otros autores, esto se explica por que nosotros solo incluimos las interacciones de riesgo alto.

El promedio de interacciones por paciente fue de 3.98 en la Unidad Coronaria y de 3.08 en la Unidad de Cuidados Intensivos.

El promedio de medicamentos día paciente fue muy similar 2.77 fármacos en la Unidad Coronaria y 2.09 en la Unidad de Cuidados Intensivos

Por mecanismo de presentación las interacciones farmacodinamias fueron más frecuentes tanto en la unidad coronaria (57%) como en la Unidad de Cuidados Intensivos (72%).

Las interacciones de alto riesgo benéficas mas frecuentes en la Unidad coronaria fueron: enoxaprina sódica mas clopidogrel (8.2%), Amiodarona mas Digoxina (4.5%), y espironolactona mas cloruro de potasio (3.1%). En el caso de las interacciones de alto riesgo no benéficas las mas frecuentes fueron: omeprazol mas clopidogrel (7.3%), esomeprazol mas clopidogrel (3.1%) y atorvastatina mas diltiazem (2.2%).

Las interacciones de riesgo alto benéficas mas frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos fueron: midazolam mas sufentanilo (4.5%), espironolactona mas cloruro de potasio (2.8 %) fentanilo mas sufentanilo (2.6%). En el caso de las interacciones de riesgo alto no benéficas las mas frecuentes fueron: omeprazol mas clopidogrel (3.1%), fentanilo mas fluconazol (3.1%) y enoxaparina sódica mas ketoprofeno.

La interacciones farmacológicas de relevancia clínica, representaron el 2.9 % en la Unidad Coronaria y 1.3% en la Unidad de Cuidados Intensivos.

11. Bibliografía

1. Domecq Jeldres. Fundamentos de Farmacia Clínica. Jeldres. 1933
2. Comité de Expertos de la OMS sobre el uso de Medicamentos Esenciales. Formulario Modelo de OMS 2004.
3. Stockley`s Drug Interacción, Eighth Edition, Pharmaceutical Press, 2008.
4. Naranjo C. A, Busto U.E. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. Organización Panamericana de la Salud. OMS, 1992: 17-35
5. Cruciol-Souza, Thomson. A pharmacoepidemiologic Study of Drug Interactions in a Brazilian Teaching Hospital. Clinics 2006; 61(6): 515-20
6. Linares Borges, Millan Vázquez et al. Interacciones Medicamentosas. Acta Farm. Bonaerense 2002, 21(2): 139-48
7. Diane R. Romac, Timothy E. Albertson. Drug Interactions in the Intensive Care Unit. Clinics in Chest Medicine. 1999; 20(2) 385-399
8. Bradley A. Boucher, G. Christopher Wood et al. Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. Critical Care Clinics 2006 (22) 255-271
9. Asch DA, Parker RM. The Libby Zion Case. N Engl Med 1998; 318 (12) : 771-75
10. Scannone P. Interacciones Medicamentosas. 1988
11. Vargas, Hernández et al. Reacciones adversas a los medicamentos en pacientes pediátricos en dos hospitales del segundo nivel. Rev. Med. IMSS, 1996 (34) (5): 421-427
12. Doubova et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. BMC Health Services Research 2007, Vol. 7:147
13. J. Kopp et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: Direct observation approach for detection. Crit Care Med 2006 Vol. 34, 2.
14. Roffman DS. Consideration in patients receiving oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Am J Health Syst Pharm. 2010; 1; (67):18-24
15. Sui CW, Lau CP et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxina for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. Crit Care Med 2009; 37: 2174-79
16. Batterink, et al. Spironolactone for hypertension. Cochrane Database Syst. Rev 2010.

17. Álvarez et al. Management of resistant arterial hypertension; role of spironolactone versus double blockade system. *J. Hypertens.* 2010 Julio.
18. J. Last. Review of recent evidence: Potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*, Vol 66, Dec 1, 2009
19. Michael Ho et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9): 937-944
20. Bustamant et al. Detection of drug interactions in patients hospitalized in the intensive care unit of the autonomous Institute University Hospital of the Andes. *Vitae Academia Biomédica*, Dec 2005
21. Papadopoulos. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: Management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 6
22. Jacobi J, Fraser GL et al. Clinical practice guidelines for the sustained use and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002; 30: 119-41
23. Chanques et al. Impact of systematic evaluation of pain in intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1691-9
24. Richelmann et al. Potential drug interaction and duplicate prescription among cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 592- 600
25. Thomson Healthcare Evidencia. <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch.do>.

12. Anexos

Anexo 1

ALGORITMO DE NARANJO	SI	N O	NS
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la RA tras re administración del fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0
PUNTUACION TOTAL			

Puntuación

Definitiva: 9 o más puntos

Probable: 5-8 puntos

Posible: 1-4 puntos

Dudosa: 0 o inferior

RA: Reacción Adversa

Algoritmo de Naranjo y Col ⁴.

