

## **Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes ( Serie Clínica )**

**Detection of drugs interactions in patients hospitalized in the intensive care unit of the autonomus Institute University Hospital of the Andes (Clinical series)**

**Galetta Bustamante, Douglas Doménico  
Calderón de Cabrera, Lourdes  
Durán de G. M. Gabriela.  
Núñez Medina Tulio José**

### **Resumen**

Se realizó un estudio de serie de casos clínicos para la detección de interacciones medicamentosas en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de los Andes desde el 1º de junio al 31 de agosto del año 2003. Se evaluaron 35 pacientes ingresados que fueron tratados por lo menos durante 24 horas. Los fármacos utilizados en su terapéutica, se recolectaron en un formato y mediante un *Programa computarizado validado e interactivo de datos* registrado como " TOXI - MED " 1994 obtuvimos, los medicamentos que interactúan, el tipo de interacción, su efecto clínico más importante, así como la severidad del mismo. Se detectaron 116 interacciones medicamentosas en el 86 % de los pacientes estudiados de las cuales el 55.2 % de las interacciones medicamentosas fueron farmacocinéticas y 44.8 % farmacodinámicas con un promedio de  $6.7 \pm 1.9$  medicamentos indicados por paciente. La edad promedio  $38.5 \pm 19.6$  años, con mayor porcentaje entre 24 - 64 años (60 %) y edades límites entre 14 y 86 años. El sexo masculino representó el 51.4 %; .

De las interacciones medicamentosas clínicamente importantes, el 20 % y 7 % de las farmacocinéticas y farmacodinámicas respectivamente se clasificaron como graves. Los medicamentos más utilizados en orden de frecuencia fueron: benzodicepina con morfina, (20.0 %) difenilhidantoina con morfina, (14.2 %) seguido de un 8.6 % para betabloqueantes con benzodicepina, aspirina con antihipertensivo y aminoglucósido con morfina; el Sistema Nervioso Central resultó ser el más afectado con un 34.28 %.

Con estos resultados aportamos las bases para fijar un criterio racional en la utilización de varios medicamentos simultáneos de uso frecuente en Terapia Intensiva.

**Palabras claves:** Interacción medicamentosa / farmacocinética / farmacodinámica.

### **Summary**

A series study was made of clinical cases to detect drug interactions in patients hospitalized in the Intensive Care Unit of University Hospital of the Andes since June 1st to august 31st 2003. Thirty five patients hospitalized were studied to be treated at least during twenty four hours. The medicines used in the therapy were collected in a format and through an interactive software



program of computerized data recorded as: Medicinal Interactions Statistical Basis " TOXI – MED " Carlex Corporation version 1.1 1994, we found: The medicines which interact, kind of interaction, more important clinician effects as well as the severity it self. 116 Medicinal Interactions were detected in 86 %. Were kinetic medicinal the 55.2 % and dynamic medicinal 44.8% with an average from  $6.7 \pm 1.9$  drugs for patients. The average age  $38.5 \pm 19.6$  years, with a higher percent in 24 – 64 years (60 %) and limited ages between 14 and 86 years. The masculine sex represented (51.4 %);

From the medicinal interactions of which clinically important, 20 % and 7 % of the kinetic medicinal and dynamic medicinal respectively, were classified as severe. The medications more used in order of frequency they were: Benzodiacepine - morfina (20.0 %), fenytoine - morfina (14.2 %) followed by 8.6 % for each one betabloquer - benzodiacepine, aspirine - antihypertensive and aminoglucoside – morfina. The central nervous system was the most affected (34.28 %).

With this results we contribute the basis to fix a rational approach in the use of several simultaneous medicines with a frequent use in Intensive Therapy.

**Key Words:** Drug Interactions, Kinetic medicinal, dynamic medicinal.

### Introducción

Se realizó un estudio de serie de casos clínicos incidentes (1) con el fin de detectar las interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A.) desde el 1º de junio hasta el 31 de agosto del año 2003. Se utilizó una base de datos computarizados registrada como: Bases Estadísticas de las Interacciones Medicamentosas " TOXI-MED " de la *Corporación Carlex, C. A.* 1994 (2).

En los países desarrollados la patología causada por medicamentos es una de las principales causas de morbimortalidad. Por ello se ha hecho importante que los médicos conozcan qué fármacos de los que prescribe presentan con mayor frecuencia interacciones medicamentosas (3), especialmente en los centros hospitalarios.

Se entiende por interacción medicamentosa a la modificación de la acción de un fármaco, por otro que se haya administrado en forma simultánea, o por sustancias contenidas en la dieta (4).

Los principios activos presentes en la economía de un paciente pueden interactuar de manera simultánea, tanto en las etapas de absorción, distribución, biotransformación y excreción (*farmacocinética*), como en los sitios de unión a receptores (*farmacodinamia*). Puede entonces experimentarse una reacción adversa o una interacción potencialmente peligrosa (5).

La interacción entre fármacos reviste gravedad variable, incluso puede ser mortal.(3) Puede mencionarse un efecto *beneficioso* que se presenta cuando el fármaco aumenta la eficacia o disminuye la toxicidad,(6) como ocurre con algunos antihipertensivos por ejemplo: labetalol + nifedipina, o lo que se conoce desde antiguo entre un veneno y su antídoto. El otro efecto es *perjudicial* y se observa cuando dos fármacos se asocian y disminuye la efectividad de uno o de ambos compuestos. (5) Por



ejemplo, al emplearse un anticoagulante más un anticonvulsivante como el Coumadin + Fenobarbital o el Metrotexate y la aspirina. (7)

En la prescripción médica, normalmente se conocen y utilizan las interacciones beneficiosas, mientras que las perjudiciales constituyen el punto principal de incertidumbre para el médico que las emplea, lo que puede conllevar la disconformidad del paciente.

En la práctica diaria, el médico cuenta con mucha información al momento de prescribir nuevos fármacos, lo que le imposibilita recordar las interacciones que resultan de cada una de sus combinaciones (8); de ahí que la prescripción racional de un fármaco implique el diseño y ejecución de un plan de tratamiento que se base en la interpretación correcta de los síntomas y exija un conocimiento integral y sólido de los diferentes efectos farmacológicos de acuerdo al tipo de paciente. (9)

Algunos estudios reportan que los pacientes hospitalizados reciben, en promedio, 10 fármacos diferentes. (10) Mientras mayor sea la gravedad del paciente mayor es el número de fármacos que le son administrados, y mayor la oportunidad de presentarse interacciones desfavorables (8). Cuando el médico conoce lo que puede suceder al prescribir un medicamento, puede dilucidar cuándo un determinado signo o síntoma en el curso de un tratamiento es una nueva manifestación de la enfermedad de base y cuando corresponde a una complicación de esta o a un efecto derivado de la terapéutica que emplea; condición que ocurre al prescribirse un sólo fármaco pero, al emplear varios en forma simultánea, cada uno de ellos puede afectar a los otros de manera favorable o desfavorable. De manera pues que una interacción es de vital importancia cuando el margen de seguridad del fármaco que se emplea es estrecho (10).

La literatura reporta que la primera interacción medicamentosa ocurrió en el año 1984 en uno de los departamentos de emergencia de un hospital de Nueva York cuando se le indicó meperidina a Libby Zion un paciente de 18 años que era tratado con inhibidores de la monoaminooxidasa, ocasionándole la muerte a las pocas horas debido a depresión aditiva sobre el SNC. (11)

A nivel mundial, la incidencia de interacciones farmacológicas se ubica en el orden del 3 a 5 % en pacientes que reciben simultáneamente 6 medicamentos; asciende al 20 % en pacientes que reciben 10 medicamentos y hasta el 45 % si reciben entre 20 y 25 principios activos. (12)

Sin embargo, hasta la actualidad no se ha reportado la incidencia de interacciones medicamentosas en la sala de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, aunque Camacho A. y Calderón L. (13) estandarizaron el efecto de algunos medicamentos en el servicio de neumonología de este centro asistencial. Así pues, el principal motivo para llevar a cabo este estudio de serie de casos clínicos fue determinar las interacciones medicamentosas en el servicio de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, servicio en el que con mayor frecuencia tienen que utilizar en su terapéutica más de dos medicamentos con la finalidad de aportar las bases para la utilización de un criterio racional en la prescripción de varios medicamentos simultáneos.



## Materiales y métodos

### A. Diseño del estudio

La presente investigación corresponde a un estudio de serie de casos clínicos incidentes (1). Fue diseñado con el fin de detectar las *interacciones medicamentosas*, en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. HULA desde el 1° de junio hasta el 31 de agosto del año 2003. Se utilizó un **Software** *computarizado* validado y registrado como: Bases Estadísticas de las Interacciones Medicamentosas “ **TOXI-MED** ” de la *Corporación Carlex, C. A.*, creado por el Dr. Edgard Arenas en el año 1994 ( 2 ), que tiene la particularidad de ser **Interactivo** y permite acceder a datos sobre las especialidades farmacéuticas de acuerdo al nombre genérico y asociarlos con los fármacos que recibe el paciente, arroja un listado de posibles interacciones medicamentosas y los síntomas que pudieran esperarse. Incluye además datos complementarios sobre los hábitos del paciente e incorpora comentarios acerca de la interacción y su referencia bibliográfica. Es de notar que si la combinación de fármacos dada no aparece en el listado disponible, se considera que hasta la fecha no se ha reportado interacción de carácter clínico significativo.

### B. Muestra seleccionada en este estudio

Se seleccionó toda la serie clínica de pacientes poli medicados entre 14 y 90 años ingresados al servicio de Cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, desde el 01 de junio hasta el 31 de agosto del año 2003, para ser tratados al menos 24 horas; que en la orden médica tienen más de dos medicamentos y que no se deba a intoxicación medicamentosa.

### C. Métodos de procedimiento

Una vez ingresado el paciente y con indicación de más de dos medicamentos en su orden médica, se identificaron los nombres de los fármacos y se introdujeron en la base de datos “ TOXI - MED ” ( 2 ); posteriormente, se describió la probable interacción entre dichos fármacos y la afección más frecuente por órganos y sistemas. Dicha información se colectó a través de un formato. Las interacciones fueron revisadas por el grupo de trabajo y por cada interacción detectada se determinó el grado de *relevancia clínica*.

### D. Procesamiento de los datos

Se utilizó un formato para la recolección de datos los cuales incluyeron: Edad, género, diagnóstico de ingreso, medicamentos que interactúan, efecto, tipo, severidad e importancia clínica, potencial o teórica de la probable interacción. Se almacenaron en el programa estadístico: *Spss / PC 10.0 para Windows ( Statistics Page for the Social Sciences )*. (14) Posteriormente se procesaron de acuerdo al manual de decodificación, que permitió establecer de inmediato las interacciones medicamentosas probables y su categorización de acuerdo a los objetivos planteados.

### E. Esquema de análisis

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables demográficas y clínicas obtenidas de la muestra de pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron como números absolutos y porcentajes. Se utilizaron tablas,



gráficos de barras y diagramas sectoriales para describir la distribución de frecuencias de las interacciones medicamentosas detectadas en el grupo de pacientes estudiados, en relación a: grupos de edades, género, grupos de medicamentos, tipo de interacción (farmacocinética-farmacodinámica), severidad de la interacción, significancia clínica de la interacción y sistema orgánico afectado por la interacción.

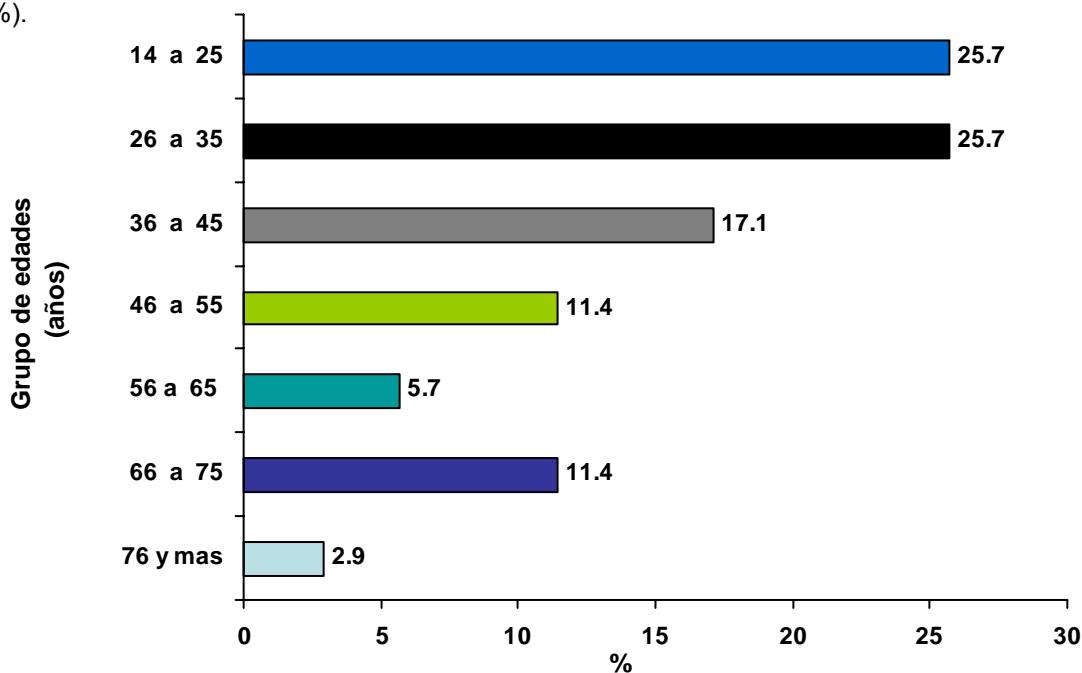
## Resultados

### Características de la Población de Estudio

En el análisis final del estudio se incluyeron 35 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en el período comprendido entre Junio - Agosto de 2003. La edad media  $\pm$  desviación estándar del grupo total de pacientes fue de  $38.5 \pm 19.6$  años, con edad mínima de 14 años y máxima de 80 años. Los grupos de edades con mayor frecuencia de interacciones fueron los de 14 a 25 años (25.7%) y 26 a 35 años (25.7%), seguidos por los grupos de 36 a 45 años (17.1%) y 46 a 55 años (11.4%). El grupo de edades con menor frecuencia de interacciones fue el de 76 y mas años (2.8%). (Figura 1).

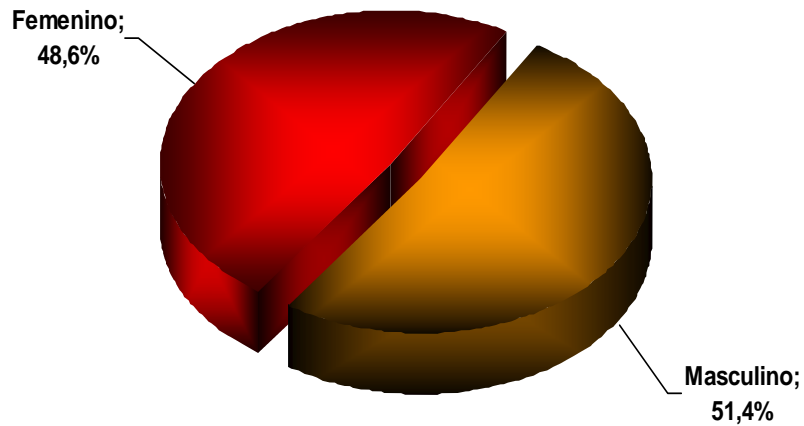
Del total de las interacciones medicamentosas identificadas, predominó el sexo masculino con 51.4 % de los casos analizados en comparación con el 48,6 % en el sexo femenino. ( Figura 2 )

La distribución del grupo de pacientes estudiados de acuerdo al diagnóstico de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos se muestra en la figura 3. Los principales diagnósticos de ingreso fueron: postoperatorio (22.8%), politraumatismo (17.1%), traumatismo craneal (11.4%), síndrome coronario agudo (11.4%), sepsis (8.5%), accidente cerebro vascular (5.71%), eclampsia (5.7%), cetoacidosis (5.7%), pericarditis (5.7%), tumor auricular (5.7%), quemadura (5.7%), neumonitis (5.7%) y poli neuropatía (5.7%).

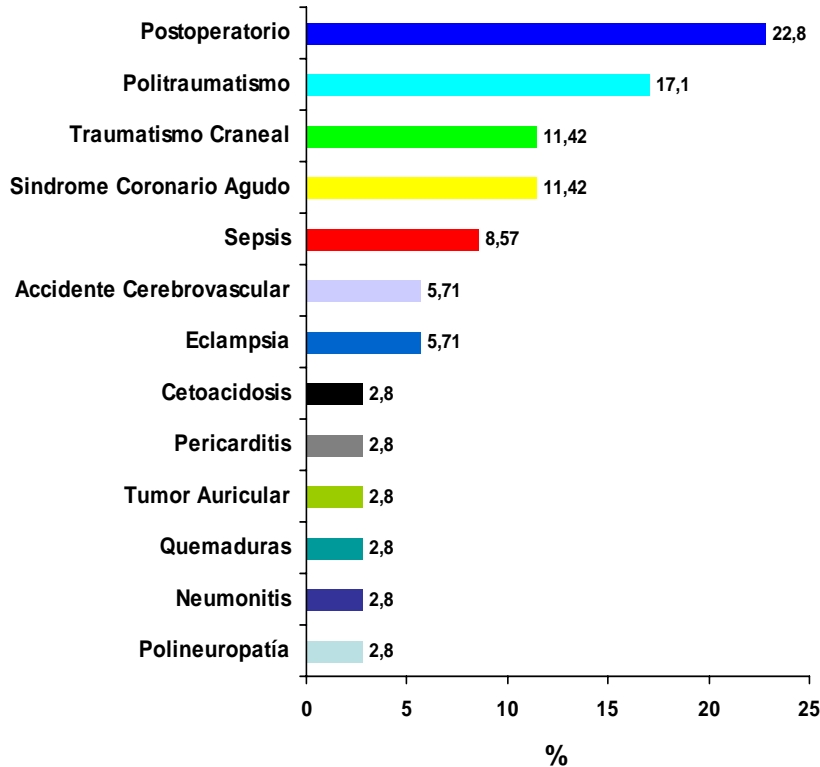


**Figura 1.** Distribución de las interacciones medicamentosas potenciales identificadas de acuerdo a grupos de edades de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. H.U.L.A. durante el período Junio - Agosto 2003.





**Figura 2.** Distribución de las interacciones medicamentosas potenciales identificadas de acuerdo al género en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. H.U.L.A. durante el período Junio - Agosto 2003.



**Figura 3.** Diagnósticos de ingreso de 35 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. H.U.L.A. durante el período Junio - Agosto 2003.



**Análisis de las Interacciones Medicamentosas**

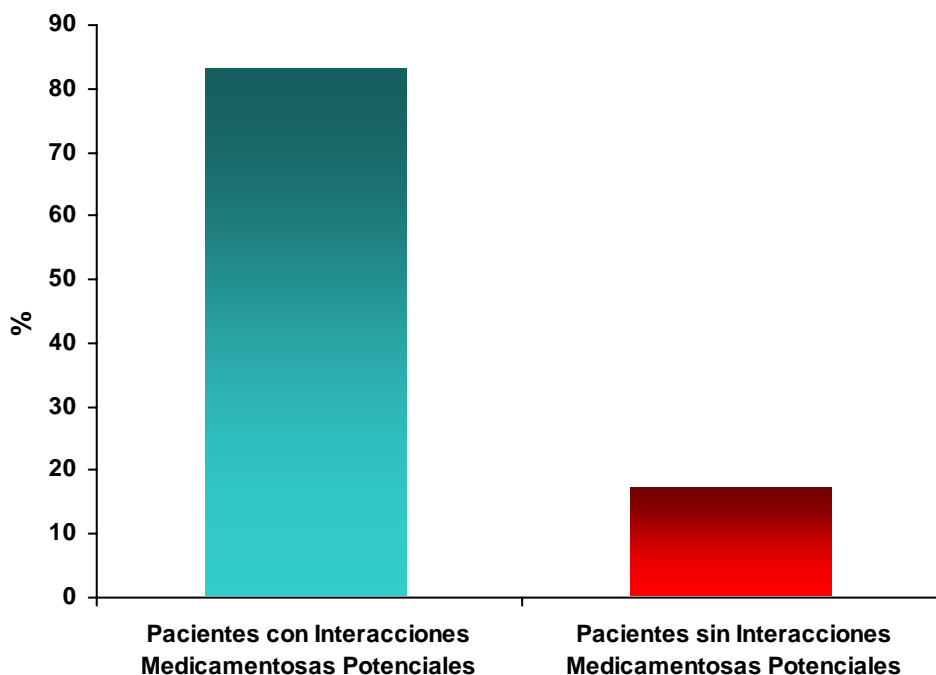
**Tabla 1.** Análisis de las interacciones medicamentosas potenciales identificadas en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. H.U.L.A. durante el período comprendido entre Junio - Agosto de 2003.

---

Número total de medicamentos indicados	234
Promedio de medicamentos indicados por paciente	6.7 ± 1.9
Número de pacientes con interacciones medicamentosas potenciales	30 (86%)
Número total de interacciones medicamentosas potenciales detectadas	116
Promedio de interacciones medicamentosas potenciales por paciente	4.0 ± 2.3
Rango de interacciones medicamentosas potenciales por paciente	1 - 9

---

El número total de medicamentos indicados en el grupo de pacientes incluidos en el estudio fue de 234 con un promedio ± desviación estándar de 6.7±1.9 medicamentos indicados por paciente. En 30 pacientes (86%) se identificaron un total de 116 interacciones medicamentosas potenciales, con una media de 4.0 ± 2.3 interacciones por paciente con un mínimo de 1 y un máximo de 9 interacciones potenciales por paciente (Figura 4).

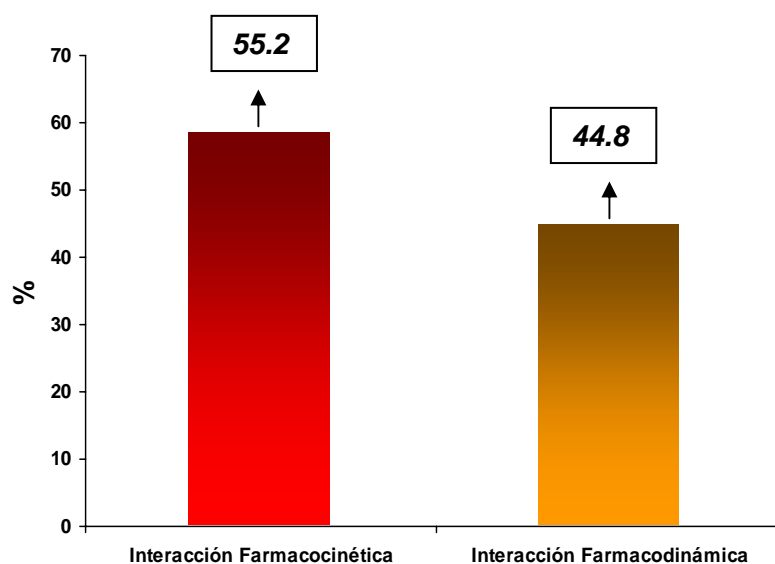


En la figura 5 se describe la distribución del total de interacciones medicamentosas potenciales identificadas de acuerdo al tipo de interacción, a saber: farmacocinética o farmacodinámica. El 55.2 % (n = 64) de las interacciones potenciales se clasificó como de tipo farmacocinética y 44.8 % (n = 52) de tipo farmacodinámica.

La distribución del número total de interacciones medicamentosas identificadas de acuerdo a su relevancia clínica se muestra en la tabla 2. El 25.9 % (n = 30) de las interacciones se clasificaron como clínicamente importantes. El 10.4% (n = 12) y el 63.7% (n = 74) de las interacciones se clasificaron como interacciones potencialmente importantes y teóricas, respectivamente.

Los sistemas y órganos afectados por las interacciones clínicamente importantes, en orden de frecuencia, fueron: sistema nervioso central (44.2%), cardiovascular (22.8%), gastrointestinal (16.3), hematológico (14.6%) y otros (2.1%). (Figura 6)

Las principales combinaciones de medicamentos relacionadas con interacciones farmacológicas clínicamente y potencialmente importantes, en orden de frecuencia, fueron (Tabla 3): Benzodiazepina con Morfina (20%), Difenilhidantoina con Morfina (14.2%), Acetabutolol con Benzidiazepina (8.6%), Acido acetilsalicílico con Captopril (8.6%), Aminoglucosido con Morfina (8.6%), Benzodiazepina con Omeprazol (8.6%), Difenilhidantoina con Dipirona (8.6%), Cloranfenicol con Oxacilina (5.7%), Insulina con Nifedipina (5.7%) y Dopamina con Insulina (2.8%).



**Figura 5.** Distribución de las interacciones medicamentosas potenciales identificadas de acuerdo al tipo, de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. H.U.L.A.





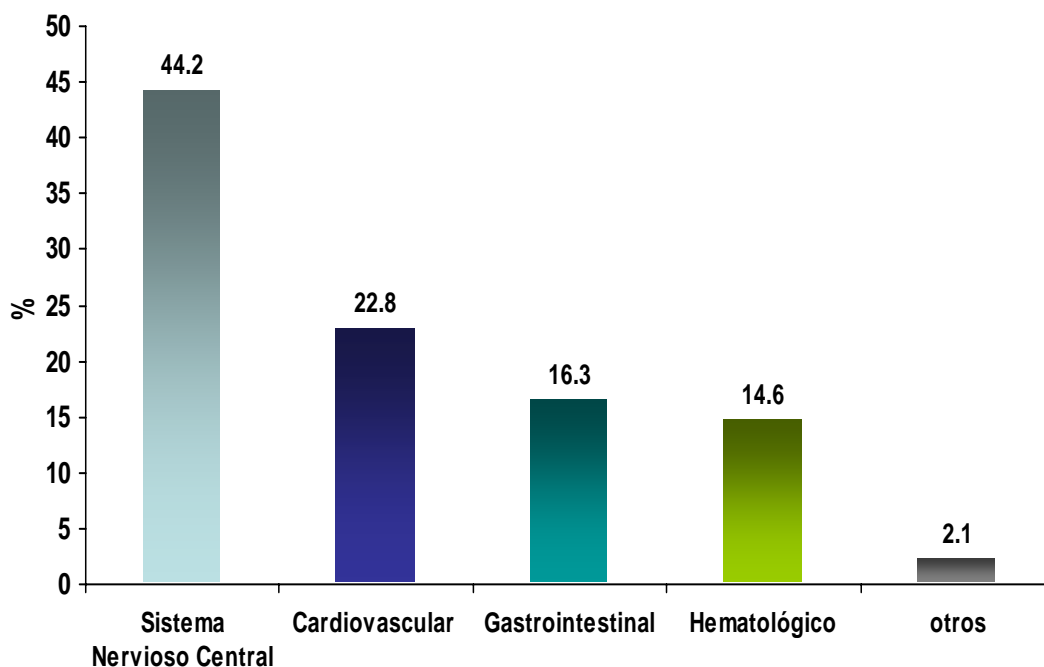
**Tabla 2.** Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales identificadas de acuerdo a la importancia clínica en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A H.U.L.A

Importancia clínica de la interacción	Nº de Interacciones	%
Clínicamente Importante *	30	25.9
Potencialmente Importante †	12	10.3
Teórica ‡	74	63.7
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>100</b>

\* Interacción clínicamente importante: cumple con el criterio mayor o dos criterios menores de la clasificación de Comet y col. (15)

† Interacción potencialmente importante: cumple con solo un criterio menor de la clasificación de Comet y col.

‡ Interacción teórica: no cumple con ninguno de los criterios de la clasificación.



**Figura 6.** Clasificación de las interacciones medicamentosas potenciales identificadas en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I.A. H.U.L.A. de acuerdo a la importancia clínica durante el período comprendido entre Junio - Agosto de 2003.



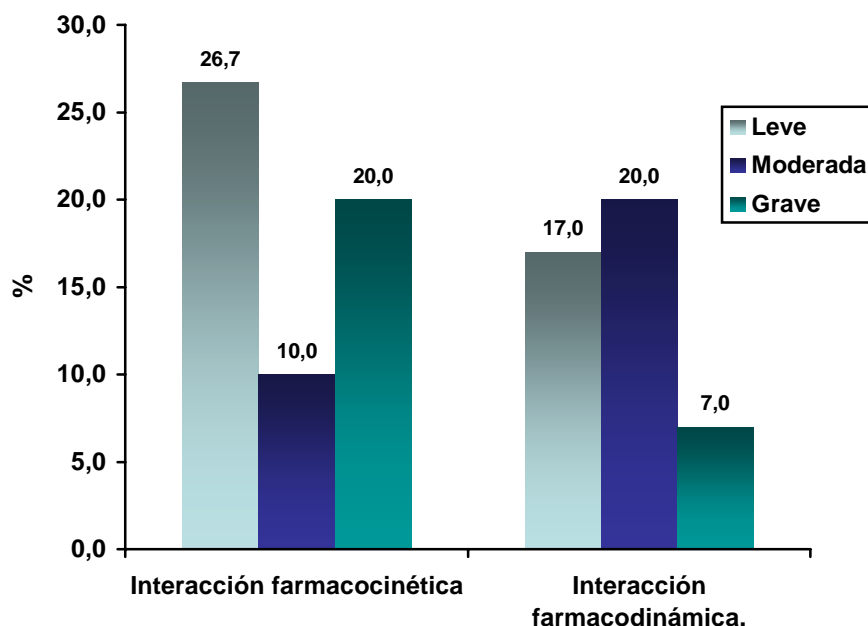
Puede observarse que el SNC fue el más afectado, seguido del Sistema Cardiovascular debido al mayor empleo de fármacos hipno-sedantes coincidiendo además con las dos primeras causas de morbi-mortalidad de nuestro País.

**Tabla 3.** Combinación de medicamentos relacionados con interacciones farmacológicas clínicamente y potencialmente importantes detectadas en 30 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. H.U.L.A. durante el período comprendido entre Junio - Agosto de 2003.

Combinación de Medicamentos	Efecto	Número de pacientes con la Interacción (%)
Benzodiacepina con Morfina	Depresión aditiva del SNC	7 (20.0)
Difenilhidantoina con Morfina	Depresión aditiva del SNC	5 (14.2)
Betabloqante con Benzodiazep.	↑ Efecto de benzodiacepina	3 (8.6)
Ac. acetilsalicílico con Captopril	↓ Efecto hipotensor	3 (8.6)
Aminoglucosido con Morfina	Bloqueo neuromusc. - apnea	3 (8.6)
Omeprazol con Benzodiacepina	↑ Efecto de la benzodiacepina	3 (8.6)
Difenilhidantoina con Dipirona	Potencia toxicidad de la DFH	3 (8.6)
Omeprazol con Difenilhidantoina	Potencia toxicidad de la DFH	3 (8.6)
Cloranfenicol con Oxacilina	Interfiere acción penicilina	2 (5.7)
Insulina con Nifedipina	Efecto hiperglicemiante	2 (5.7)
Dopamina con Insulina	Efecto hiperglicemiante	1 (2.8)

SNC = sistema nervioso central; DFH = difenilhidantoina.





**Figura 7.** En la figura 7 se describe la clasificación de las interacciones medicamentosas clínicamente importantes detectadas en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del I. A. H.U.L.A. de acuerdo al tipo y severidad durante el período comprendido entre Junio - Agosto de 2003. El 20% y 7% de las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas respectivamente, se clasificaron como graves. Así mismo el 10 % y el 20 % correspondió a las moderadas; el 26,7 % y el 17.0 % a las leves.

### Discusión

Las interacciones medicamentosas se deben a la presencia de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor a la habitual debido a la acción simultánea de un fármaco sobre otro.(16)

La poli medicación es uno de los mayores problemas con los que se enfrenta el clínico, en el contexto de un sistema sanitario moderno, en el cual se ha pasado de un solo médico responsable de un paciente y su medicación a las especialidades y subespecialidades en las que los pacientes pueden recibir medicaciones distintas prescritas por varios médicos; además debido a la automedicación (práctica ampliamente arraigada) y a que en la actualidad el paciente dispone de un amplio espectro de fármacos aumenta su consumo y por ende los efectos adversos que inciden directa o indirectamente en la salud ocasionando que las interacciones sean fácilmente interpretadas como una manifestación de enfermedad.

A nivel mundial las interacciones medicamentosas revisten gravedad variable siendo una de las principales causas de morbimortalidad. La incidencia de interacciones medicamentosas se ubica en el



orden del 3 al 5 % en pacientes que reciben 6 fármacos de manera simultánea y asciende al 20 % en quienes reciben 10 ó más principios activos.(12)

Actualmente en Venezuela, las interacciones medicamentosas han proliferado exageradamente debido a la introducción de nuevos fármacos de manera tal, que le imposibilita al médico recordar todas las interacciones que resulten de cada una de las combinaciones farmacológicas, para hacer confiable su práctica diaria. (8) De allí que dicha información se disponga en bases de datos computarizadas tales como: TOXI-MED, PRAXIS MEDICA, entre otras para compilar la mayoría de las interacciones farmacológicas conocidas.

Existen interacciones farmacológicas que son de utilidad terapéutica, y otras que aunque a nivel teórico pueden entenderse como no deseables, en la práctica no poseen relevancia clínica.(17) Se seleccionó la base de datos computarizada TOXI-MED de la Corporación Carlex C. A. 1994 por ser la disponible en nuestro medio (2) con el fin de facilitar la detección de las interacciones medicamentosas potenciales caracterizándolas según el tipo, la severidad, la frecuencia de presentación e importancia clínica.

En tal sentido se propuso detectar la presencia de interacciones medicamentosas potenciales de los medicamentos indicados en 35 pacientes que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de los Andes en el período de junio - agosto del presente año.

El modelo serie de casos clínicos incidentes (1) con el fin de detectar las interacciones medicamentosas en pacientes ingresados en sala de cuidados intensivos, ya había sido aplicado por: Pérez E y Camacho A en Venezuela. (14,17) lo que permitió que para este se empleara el software registrado como: "TOXI-MED".(2)

En el presente trabajo, se encontró que el 86 % de los pacientes estudiados presentó interacciones medicamentosas, de las cuales 116 fueron potenciales, con una media de  $4.0 \pm 2$  desviaciones estándar y un rango de interacciones por paciente entre 1 y 9 en el grupo de 14 a 35 años, en su mayor porcentaje predominando el sexo masculino en el 51.4 % de los casos analizados. Este resultado se compara con el obtenido en el estudio realizado por Egger S. (18) en controversia con los hallazgos del estudio de Camacho A. (13)

La frecuente detección de interacciones medicamentosas, esta en relación al número de fármacos administrados, lo que hace dicha posibilidad ilimitada (9) aunado a la falta de dominio médico en cuanto a las propiedades farmacológicas y a sus interacciones a fines de una aplicación terapéutica adecuada. (19)

En diversos hospitales americanos como el Johns Hopkins por ejemplo se administra un promedio de 8 medicamentos distintos a cada paciente en concordancia con nuestros resultados donde obtuvimos un promedio de 6 medicamentos por paciente hospitalizado; mientras mas grave este el paciente más fármacos le son administrados. (8)



Por otra parte, debido a que el ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva está condicionado por la perspectiva razonable de recuperación de acuerdo a la edad y condición del paciente, los adolescentes y adultos jóvenes constituyeron los grupos de mayor ingreso; a diferencia de lo reportado en la literatura (20) donde en los pacientes de más de 60 años se observó el mayor número de interacciones medicamentosas debido al deterioro de la función hepato renal que disminuyó el metabolismo y la eliminación de las drogas. Como ya se mencionó en este trabajo predominó el sexo masculino (51.4 %) con respecto al sexo femenino en discordancia con lo reportado en la literatura revisada (5) donde la influencia estrogénica se implicó en este tipo de efectos.

Los tres principales motivos de ingreso en los 35 paciente estudiados fueron: postoperatorio, politraumatizado y trauma craneal con un 22.8 % seguido de 17.1 % y 11.42 % respectivamente. Se administró un total de 234 medicamentos oscilando entre 4 y 9 fármacos por cada paciente.

En el 86 % de los casos se detectaron interacciones medicamentosas potenciales; 55 % de las cuales se clasificaron como de tipo farmacocinética y el porcentaje restante de tipo farmacodinámica siendo el 26 % clínicamente importante (con 1 criterio mayor ó 2 criterios menores según Comet y col. (15)

Según la literatura revisada (21) las interacciones medicamentosas de tipo farmacocinéticas son las más fáciles de detectar, lo que refleja el conocimiento que el médico posee sobre el efecto directo de la droga al momento de prescribirlo. Las diferencias individuales entre pacientes, pueden confundir la tentativa más concienzuda de selección del medicamento apropiado para un paciente específico. (22)

Las interacciones de mayor importancia clínica y que merecen especial atención, son aquellas que pueden producir efectos adversos; lo que traduce que mientras más temprano sea el efecto mayor es la severidad (2) y la importancia clínica se verá reflejada en la farmacocinética y /o farmacodinamia en el contexto de un margen de seguridad estrecho (19, 23).

Comet y col (15) reportaron en la población estudiada (2140 pacientes), 1365 interacciones con relevancia clínica la mayoría de las cuales fueron potenciales.

En este estudio el sistema nervioso central resultó ser el más afectado (44%), debido por una parte a que los pacientes recluidos en terapia intensiva permanecen en su mayoría con apoyo ventilatorio invasivo y requieren sedación para un óptimo manejo; además de que este estado garantiza reducir al mínimo el metabolismo y el consumo miocárdico y cerebral de oxígeno así como también reduce al mínimo el riesgo de elevación de la presión intracerebral en los pacientes con trauma craneoencefálico. En controversia con el estudio realizado por Zumeta T. (17) que detectó alteración del sistema cardiovascular en el 64.8% de los pacientes debido al mayor empleo de fármacos cardiotóxicos.



Es de notar, que en este estudio, los sistemas orgánicos más afectados (sistema nervioso y cardiovascular), corresponden a las primeras causas de morbimortalidad de nuestro país.(24)

Por otro lado, la asociación de fármacos relacionados con mayor frecuencia a interacciones clínicas y potenciales fueron: benzodiazepinas y morfina en el 20% de los casos seguidas de difenilhidantoína y morfina con un 14.2% y la combinación: dopamina e insulina en el menor porcentaje de los pacientes estudiados.

Existe experiencia sobre el efecto sinérgico de un opioide asociado a una benzodiazepina o a un anticonvulsivante como la difenilhidantoína (21) por producirse en la mayoría de los casos (84% de pacientes estudiados) depresión del sistema nervioso central.

Así mismo, se observó interacción entre el omeprazol con benzodiazepina y con difenilhidantoína (8.6 %) como se documenta en la literatura (25, 26, 27, 28) donde se menciona al omeprazol como inhibidor del metabolismo de estas drogas.

Finalmente, cabe señalar que los mecanismos de presentación de las interacciones medicamentosas dependen de la posología, margen de seguridad y respuesta idiosincrásica del paciente al fármaco administrado así como de la asociación de otras enfermedades tales como: hepáticas y/o renales.

### Conclusiones

1. Entre los 35 pacientes estudiados se detectó 116 interacciones medicamentosas lo que corresponde al 86 % de los casos y sólo en un 14 % no se detectó interacciones. Se encontró que el 51.4 % representó al sexo masculino.
2. La edad promedio resultó ser de  $38.5 \pm 19.6$  años; el más alto porcentaje estuvo comprendido entre los 14 y 35 años con un 51.4 % siendo entre 14 y 86 años las edades límites.
3. La mayoría de las interacciones resultaron de tipo farmacocinéticas con un 55.2 % y 44.8 % se identificaron como farmacodinámicas.
4. Se cuantificó un promedio de  $6.7 \pm 1.9$  medicamentos indicados por paciente, siendo el SNC el más afectado con un 34.28 %.
5. Las interacciones clínicamente importantes representaron el 25.9 % de las cuales el 20 % y 7 % de las farmacocinéticas y farmacodinámicas respectivamente se clasificaron como graves.
6. Con estos resultados, aportamos las bases para fijar un criterio racional en la utilización de varios medicamentos simultáneos de uso frecuente en Terapia Intensiva.



## Recomendaciones

1. Diseñar y ejecutar un plan previo a la prescripción de cualquier fármaco basado en un conocimiento integral y sólido de la modificación que ejercen los medicamentos sobre la fisiología de quienes los usan.
2. Realizar un asesoramiento fármaco terapéutico previo al establecimiento de la terapia a fin de evitar el riesgo de aparición de interacciones medicamentosas clínicamente importantes para lo cual, la informática participativa aplicada a la medicina, reúne toda la información pertinente a los medicamentos usados actualmente y cuenta con los procesos automatizados, que la ponen al alcance del terapeuta, proporcionando mayor seguridad y un ahorro de tiempo invaluable .
3. El conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos prescritos, y la sospecha precoz de las interacciones farmacológicas, seguirán siendo las armas fundamentales para prevenir, detectar y solucionar a tiempo las interacciones farmacológicas indeseables. De ahí, el aforismo de que la respuesta de cada paciente, debe seguirse individualmente en especial con el uso de múltiples fármacos, tomando en consideración las condiciones específicas en que se administran las drogas, así como la asociación de otras enfermedades tales como hepáticas y / o renales ya que las diferencias individuales, pueden confundir la tentativa más concienzuda de selección del medicamento apropiado para un paciente específico y así evitar un posible sesgo en un nuevo estudio.

## Referencias

1. **Novoa M D.** Epidemiología Clínica para Investigaciones en Hospitales. Modelos Básicos para Investigación en Medicina Clínico – Epidemiológica ( LAB - MICE ) Departamento de Medicina , Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Dic 2001 - Julio 2002.
2. **Arenas E.** Bases Estadísticas de las Interacciones Medicamentosas. TOXI-MED versión 1.1 Corporación Carlex C. A. 1994.
3. **Tamargo J, Delpon ME.** Interacciones medicamentosas. Pfizer S.A. Colombia. 1997.
4. **Pinsker VS.** Interacción a medicamentos. Editorial Interamericana: Mc Graw - Hill. México. 1991.
5. **Baratti C, Boccia M.** Bases Farmacológicas de las reacciones adversas a los fármacos y las interacciones medicamentosas. Curso de Farmacología y Farmacoterapia de la Confederación Farmacéutica de Argentina. 2001.
6. **Nies AS, Spielberg SP.** Principles of Therapeutics. The Pharmacological basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw - Hill; 1996. p . 43 - 61.
7. **Salvá A, Arderiu A.** Interacciones medicamentosas. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrogénicas. La habana: Editorial Científico Técnica; 1980. p . 801 - 846.
8. **Harrison TR.** Principios de Medicina Interna. Tomo I. Undécima Ed., Interamericana. Mc Graw - Hill; 1987. p . 429 - 432.



9. **Garabedian A.** Monitoring of Drug-Drug and Drug-Food Interactions. *British Medical Journal* 1988 march, 32: 153 - 154.
10. **Vargas E.** Effect of Drug Interactions on the Development of Adverse Drug Reactions. *Clin Drug Invest* 1997 aug, 25: 282 - 289.
11. **Asch DA, Parker RM.** The Libby Zion Case. *N Engl J Med* 1998; 318 ( 12 ): 771 - 75.
12. **Scannone P.** Interacciones Medicamentosas. 1988
13. **Camacho A, Calderón de Cabrera L.** Incidencia de interacciones a medicamentos, en pacientes ingresados en el servicio de neumonología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. [ Tesis Doctoral ]. *Rev Fac Med.* Jun - ago; 2001.
14. **Ferrán, Aranz M.** Spss para Windows. Programación y análisis estadístico. Madrid, España: Mc Graw Hill; 1996.
15. **Comet D, Casajuana J, Bordas J, Fuentes M, Arnáiz J, Núñez B, Pou R.** Interacciones Farmacológicas en la Prescripción Crónica. *Atención Primaria* 1997 Junio, 20 (2): 71 – 74.
16. **Clavo E, Garcia L, Hernández MF, Hernández E, Jorge F, Llauger, MA.** Manejo del asma en atención primaria. *Atención primaria* 1998; 21 (4):93-150.
17. **Zumeta T, Martin A.** 1997 Interacciones medicamentosas en Atención Primaria. Detección precoz mediante un programa informatizado: Centro de Salud, Vol. 1 En p. 24 – 26.
18. **Egger SS, Drewe J, Schlienger RG.** *Clin Pharmacol* 2003 march, 58 ( 11 ): 773 - 778.
19. **Peña C, Menéndez O, Rivero M, Yodo N.** Importancia Clínica de las Interacciones Medicamentosas en un servicio de terapia intensiva. *Rev Fac Farm.* 2000, 39: 57-60
20. **Pérez E, Arenas E, Rausseo L.** Interacciones Medicamentosas: Casuística minimización de sus riesgos empleando informática participativa a la medicina. [ Tesis Doctoral ] . Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera Valencia edo. Carabobo Venezuela; 1998.
21. **Krishna DR, Klotz U.** Extrahepatic metabolism of drugs in Humans. *Clin Pharmacokinetics* 1995; 29 ( 6 ): 619 - 624.
22. **Hussar D.** Modification of drug response. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 15 th ed. New Jersey: Merck; 1987. p . 2454 - 2461.
23. **Mc Innes GT, Brodie MJ.** Drug interactions that matter: A critical reappraisal. *Drugs* 1988; 36 ( 1 ): 83 - 110.
24. **Arias K, Chocron E, Blanco R, López P, Arias J.** Estudio de las interacciones Medicamentosas en un servicio de terapia intensiva. *Rev Fac Farm.* 2000; 39: 57 - 60.
25. **Landes BD.** *Clin Pharmacokinetic* 1995; 28: 458 - 470.
26. **Gugler R.** Omeprazole inhibits Oxidative drug metabolism studies with diazepam and phenitoin in vivo and 7 - ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985; 89: 1235 – 1241.
27. **Michalets E.** Update: clinically significant cytochrome p - 450. *Drug Interactions pharmacotherapy publications* 1998 jan - feb, 18 ( 11 ): 84 – 112.
28. **Maton PN.** Omeprazole. *NEJM* 1991; 324:965 - 975.

