

Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le de crédito al documento y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca

DECLARACIÓN DE FUENTES DE FINANCIACIÓN:

Ésta investigación fue realizada por el primer autor con el apoyo o tutoría de los coautores como parte de los requisitos para optar al título de Especialista en Farmacología Clínica de la Universidad de La Sabana. Como tal, no contó con financiación por fuente específica (beca, subvención).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El primer autor y los coautores declaramos que no teníamos conflictos de intereses de orden académico, institucional u operacional en el momento de realización de la investigación.

RESUMEN

Objetivos - Identificar y caracterizar las potenciales interacciones fármaco- fármaco provenientes de la prescripción generada durante la estancia hospitalaria en una Unidad de Cuidado Intensivo y evaluar factores asociados a su génesis.

Métodos: Se ensambló una cohorte retrospectiva a partir de los pacientes hospitalizados en la UCI de una clínica privada entre junio 1 y diciembre 31 de 2013. Se evaluó la prescripción diaria de cada paciente, obtenida a partir de la base de datos de la clínica, en busca de potenciales interacciones farmacológicas mediante el programa Lexicomp. Se calculó la incidencia de interacciones, se determinó su clasificación según tipo, severidad, tiempo de aparición y nivel de documentación, y se evaluaron factores asociados a su génesis mediante regresión logística.

Resultados

Se encontró una proporción de pacientes con al menos una interacción de 84% (263/312) con una densidad de incidencia de $5,8 \times 10$ persona – día de estancia en UCI, la proporción de pacientes con más de una interacción fue de 87%, la mediana del número de interacciones fue de 6 por paciente con una tasa absoluta de 7,07 interacciones/ día, la interacción más frecuente fue fentanilo + midazolam con un 23%, las más frecuentes según severidad fueron las moderadas con 77,6% y según

documentación fueron las moderadas con 52,6%. El fármaco índice más frecuente fue midazolam con el 12% y el precipitante fue el fentanilo con 10,6%. La edad y el número de medicamentos se asociaron con la generación de interacciones (OR=3,1 y OR= 11,83 respectivamente).

Conclusión

Este es el primer estudio en Colombia que aporta datos sobre la incidencia de potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de cuidado crítico y factores asociados a su generación. Los datos de clasificación de las potenciales interacciones farmacológicas difieren dependiendo del programa utilizado, sin embargo, dicha variabilidad no es tan significativa comparando las diferentes herramientas y siempre es preferible utilizar alguna de las existentes a no verificar la presencia de interacciones durante la prescripción. Las interacciones son un evento frecuente en este contexto y su búsqueda sirve como medio para ejercer control en el momento de la prescripción, haciéndola un proceso racional en lugar de mecánico.

Palabras clave

Interacciones medicamentosas, unidad de cuidado intensivo, incidencia de potenciales interacciones.

ABSTRACT

Objectives - To identify and characterize potential drug – drug interactions from prescription generated during the hospital stay in ICU and assess factors associated with their appearance.

Methods: A retrospective from hospitalized patients in the ICU of a private clinic between June 1 and December 31, 2013. The cohort was assembled daily requirement of each patient, obtained from the database of the clinic and is evaluated for drug interaction by Lexicomp program. The incidence of interactions are calculated, their ranking will be determined according to the type, severity, time of onset and level of documentation, and associated factors were evaluated using logistic regression appeared.

Results

A proportion of patients with at least one interaction of 84% (263/312) was found with an incidence density of 5.8 x 10 person - day of stay in the ICU, the proportion of patients with more than one interaction was 87 %, the median number of interactions was 6 per patient with an absolute rate of 7.07 interactions / day, the most frequent interaction was fentanyl + midazolam with 23%, the most frequent according to severity were those moderate with 77.6 % and according to documentation were the moderate by 52.6%. The most common index drug was

midazolam with 12% and the precipitant was fentanyl with 10.6%. Age and number of medications were associated with generating interactions (OR = 3.1 and OR = 11.83 respectively).

Conclusion

This is the first study in Colombia that provides data about the incidence of potential drug interactions in critical care patients and factors associated with their generation. Data classification of potential drug interactions differ depending on the software used, however, this variability is not as significant comparing the different tools and is always preferable to use any existing tool to check interactions for the prescription. The interactions are a common event in this context and the search serves as a means to exert control at the moment of the prescription, making a rational process rather than mechanical.

Keywords

Drug interactions, intensive care unit, and incidence of interactions.

Mail: *marcela.herlon@outlook.com, bustarojas@gmail.com, gabrielte@unisabana.edu.co.*

INTRODUCCIÓN

La atención de un problema de salud en la población requiere, en la gran mayoría de los casos, la utilización de recursos farmacológicos en diferentes escenarios durante la práctica médica. Debido a que en nuestro medio, como en muchos otros países, los pacientes son atendidos en hospitales universitarios, la responsabilidad de varias labores asistenciales, entre ellas la prescripción, recae en un grupo de profesionales con diferentes grados de conocimiento frente al uso adecuado de medicamentos, lo que puede generar un uso inadecuado de los recursos terapéuticos, sobre todo en los paciente poli medicados, como lo son los pacientes en estado crítico.

El problema de las potenciales interacciones medicamentosas (pIFF) se encuentra dentro del grupo de los problemas relacionados a medicamentos (PRM) que son potencialmente prevenibles en un 70,4%^{1,2}. De estos, la proporción de reacciones adversas prevenibles causadas por interacciones se encuentra entre el 35 y 81%^{3,4}. Debido al creciente desarrollo de nuevos medicamentos durante los últimos 20 años, el tema de las interacciones farmacológicas entre fármacos ha recibido atención creciente⁵. La prevalencia de pIFF en UCI oscila entre 11 y 85% según diferentes publicaciones^{1,6,7} dependiendo del número de pacientes incluidos y los sistemas de verificación que se utilizan para catalogar las pIFF y clasificarlas según severidad. También se ha reportado que del 3 al 5% de las reacciones adversas prevenibles en

hospitales, pueden ser debidas a interacciones medicamentosas^{3,4}. Datos más diversos se encuentran cuando se busca determinar su relevancia clínica, ya que son escasos los estudios al respecto. Un estudio realizado en 2011 encontró que de todas las prescripciones evaluadas, el 70% presentaba pIFF, de las cuales se consideró que el 23% eran de relevancia clínica⁸, sin embargo, se ha encontrado que de acuerdo al método de clasificación utilizado, esta última proporción puede disminuir a 12%^{9,10}.

Dentro de los indicadores intrahospitalarios afectados por la presencia de pIFF están las complicaciones de las condiciones de base, incremento de la estancia hospitalaria, aumento en la mortalidad y daño en órganos definidos^{11,12}. De acuerdo al Instituto de Medicina de los Estados Unidos, ocurren entre 44.000 y 98.000 muertes anualmente a causa de errores médicos¹³, de los cuales 7.000 son resultado de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y de estas reacciones adversas cerca de un 6.9% corresponden a pIFF¹⁴.

Los pacientes críticamente enfermos tienen un riesgo elevado de presentar RAM que pueden estar relacionadas con pIFF debido al número de medicamentos prescritos para su manejo, que pueden ser hasta de 15 medicamentos por paciente de acuerdo a su condición⁵ y a la alteración de las propiedades farmacocinéticas debida a los cambios fisiológicos que su condición conlleva.

Algunos autores señalan que la probabilidad de presentar una interacción medicamentosa depende principalmente del número de fármacos que sean prescritos siendo, 5.6% para dos medicamentos y excede el 80% en pacientes que tienen 7 o

más medicamentos^{15,16,17,18}, incluso se ha encontrado que a partir de 6 medicamentos el riesgo de presentar interacciones medicamentosas aumenta 9,8 veces¹⁹. En una revisión de la literatura Becker et al, encontraron que un 0.57% de los ingresos hospitalarios y un 0.12% de las res hospitalizaciones son causadas por interacciones medicamentosas, aunque el número puede parecer modesto, es significativo teniendo en cuenta el promedio de hospitalizaciones y reingresos que se presentan en general²⁰. También se ha encontrado que los pacientes que se encuentran en mayor riesgo son los poli medicados, como los pacientes con VIH, los pacientes post trasplante y los pacientes en estado crítico²¹.

Los estudios realizados sobre pIFF en UCI adultos general son pocos y no existen hasta el momento datos puntuales que clarifiquen la incidencia de potenciales IFF en UCI, discriminación según el grado de severidad ni su asociación con determinadas variables. En Colombia, existen datos de un estudio realizado en un servicio de hospitalización de Medicina Interna, donde Díaz et al²² encontraron que de 9354 prescripciones incluidas en dicho estudio, el 52,7% presentó alguna interacción medicamentosa potencial, de las cuales el 85,4% tenía por lo menos dos interacciones, pero de éstas solo un 10% se consideraron como interacciones establecidas y un 68,9% se encontraron como posibles. Sin embargo, no existen hasta el momento estudios en pacientes de UCI en nuestro medio que describan estas variables.

Al no conocer datos al respecto, se puede pasar desapercibido un problema prevenible que causa retrasos en la mejoría de los pacientes y se omite el uso de herramientas validadas y disponibles para el personal de salud que facilite la formulación segura de medicamentos.

Este estudio busca Identificar y caracterizar las pIFF provenientes de la prescripción generada durante la estancia hospitalaria en una UCI en términos de frecuencia, tipo, severidad, nivel de documentación y fármacos más frecuentemente implicados; además, evaluar la asociación entre edad, sexo, número de medicamentos prescritos y días de estancia con la generación de pIFF.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectiva. La cohorte se ensambló a partir de los pacientes hospitalizados UCI de la clínica Universidad de La Sabana ubicada en Chía (Cundinamarca, Colombia, S.A.) entre el primero de junio y el 31 de diciembre de 2013. Ésta es una UCI general de adultos que cuenta con 22 camas. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo hospitalizados por cualquier causa, con estancia mayor o igual a 24 horas, con mínimo 2 medicamentos formulados durante el periodo de estudio descrito. Los pacientes en los que se encontraron únicamente formulaciones de nutrición parenteral o enteral fueron excluidos.

Para la detección de pIFF se revisó para cada paciente la prescripción diaria durante la estancia en UCI la cual se encuentra en la base de datos de la institución. El registro de la prescripción es realizado únicamente por el personal médico de la unidad. Se aplicó el identificador de interacciones del programa Lexicomp® versión 2014, desarrollado por Wolters Kluwer y disponible para diferentes dispositivos. Dicha herramienta ofrece actualizaciones diarias con relación a interacciones y en comparación con Micromedex en un estudio realizado no se encontró diferencia significativa entre estos dos programas a la hora de identificar y clasificar diferentes interacciones²³. Este software clasifica las interacciones por nivel de documentación en excelente, buena, pobre y desconocida; por nivel de severidad en menor, moderada y mayor (ver tabla 1); según el tiempo de aparición en tempranas (≤ 24 horas) y tardías (>24 horas) y según el tipo en farmacocinética, farmacodinámica o mixta²⁴. También se registró el tiempo de aparición de pIFF (tiempo en el cual aparece la primera interacción en cada paciente) y el tiempo de exposición a pIFF (tiempo en días de exposición a la interacción).

Tabla 1: Clasificación de interacciones según el programa Lexicomp®

Categoría de gravedad	Definición de gravedad	Nivel de documentación
X	Contraindicada	Excelente: comprobada con buenos estudios clínicos
D	Mayor: puede causar daño o requerir manejo	Buena: bien documentada y es conocida. No validada por estudios clínicos.
C	Moderada: Puede exacerbar condición clínica o requerir modificaciones en la terapia	Moderada: Existencia de datos sugestivos. Buena Documentación para un fármaco similar
B	Menor: Puede tener mínimos efectos clínicos y no requerir modificación	Pobre: Datos muy limitados pero teóricamente Posible
A	No se conoce	No se conoce

Los datos de edad, sexo, diagnósticos de ingreso, estancia hospitalaria, número de prescriptores y total de medicamentos prescritos también se extrajeron de la base de datos de la clínica para todos los pacientes incluidos.

Análisis de los datos

Se realizó el cálculo para las medidas de frecuencia calculadas fueron densidad de incidencia (número de pacientes que presentaron al menos una interacción/sumatoria de persona día de estancia en UCI), la proporción de pacientes con al menos una pIFF (número de pacientes con al menos una pIFF / número total de pacientes), proporción de pacientes con más de una pIFF (número de pacientes con más de una pIFF / número de pacientes con por lo menos pIFF), la tasa absoluta (número total de interacciones / duración global del periodo de observación en días) y la proporción de prescripciones con al menos una interacción (número de prescripciones con al menos

una interacción / total de prescripciones). Los pacientes con al menos una interacción contraindicada o grave se compararon con los que presentaron interacciones moderadas o leves en cuanto a edad, número de medicamentos recibidos y tiempo de estancia mediante la prueba t y en cuanto a sexo y morbilidad mediante la prueba χ^2 .

Además se evaluaron factores asociados a la presencia de interacciones mediante un análisis de regresión logística, en el que la variable dependiente fue la presencia de por lo menos una interacción y las variables independientes edad, sexo, número de prescriptores, duración de la estancia y número de medicamentos. Inicialmente se realizó un análisis bivariado y luego las variables que presentaron un valor $p < 0,05$ se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple. Se realizaron pruebas de validación para el modelo de regresión logística. En éste análisis no se incluyeron las interacciones clasificadas como pobres.

Dado que los pacientes con interacciones intencionadas pero con potencial de riesgo pueden representar un grupo etiológicamente diferente, se realizó un análisis de sensibilidad repitiendo los análisis de regresión sin tener dichos sujetos en cuenta.

El tamaño de muestra se calculó teniendo en cuenta el objetivo de establecer asociación, mediante el enfoque de casos por variable independiente. Tomando 12 casos por variable independiente se requerirían 84 casos de pIFF. Se asumió una frecuencia de pacientes con por lo menos una pIFF del 50%, una frecuencia de

pacientes con interacciones pobres del 10% y una frecuencia de pacientes con interacciones benéficas pero con riesgo potencial del 10% (que no se tuvieron en cuenta en el análisis de sensibilidad). De ésta manera, con un 30% de pacientes con pIFF elegibles para el análisis de sensibilidad se requeriría un total de 280 pacientes, a lo cual se sumó un estimado de 10% de pacientes no elegibles, para un tamaño de muestra de 308. Dado que el periodo durante el cual se atendió un número de sujetos igual o superior al tamaño de muestra calculado fue junio 1 - diciembre 31 de 2013, se decidió evaluar a todos los pacientes hospitalizados en la UCI durante ese periodo (356). El flujograma de pacientes se presenta en la **Figura 1**.

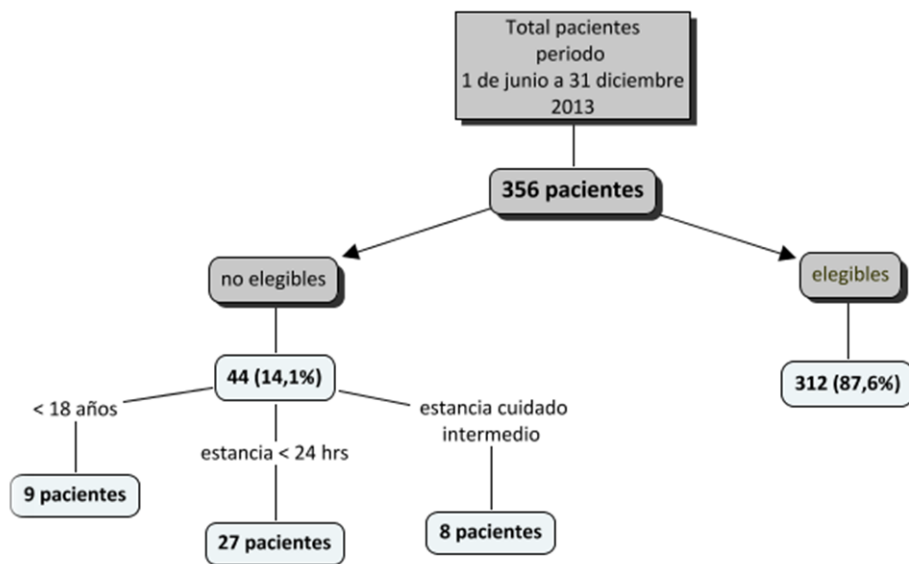


Figura 1. Flujograma de pacientes

*estancia en cuidado intermedio: pacientes que ocuparon cama en UCI estando hospitalizados por Unidad de cuidados Intermedios debido a falta de disponibilidad de camas en éste último servicio.

La base de datos se elaboró en Excel® versión 2013 y el análisis estadístico en Stata

12. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del centro de estudio.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 312 pacientes cuyas características se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Caracterización de la población estudiada (n= 312)

Sexo masculino [n (%)]	169 (54,1)
Edad (media+/-ds*)	55,09 ± 21,6
Tiempo de estancia (media+/-ds*)	5,5 ± 3,98
medicamentos prescritos por paciente [mediana(r.i**)]	17 (11-22)
Número de prescriptores por paciente [mediana(r.i**)]	4 (3-6)
Grupos de diagnósticos de ingreso más frecuentes [n (%)]	Cardiovascular 96 (30.8) Neurológico 78 (25) Infeccioso 57 (18,3) Metabólico 24 (7,7) Renal 16 (5,1) Ortopedia 6 (1,9)

*desviación estándar

**rango intercuartílico

263 pacientes (84%) presentaron por lo menos una interacción, la densidad de incidencia fue 5,8 x 10 persona – día de estancia en UCI, para éste cálculo se toma en cuenta sólo el tiempo en que se presenta la primera interacción, la proporción de pacientes con más de una interacción fue de 87% (229/263) y entre éstos la mediana de número de interacciones fue de 6 (rango intercuartílico: 6-9). La tasa absoluta fue 7,07 interacciones/ día (número total de interacciones sobre periodo de observación en días), la mediana de tiempo a primera interacción fue 1 día (rango intercuartílico: 1-2) y la mediana de tiempo de exposición a interacción fue 4 días (rango intercuartílico: 3 – 9). Se evaluaron 5315 prescripciones, de las cuales 1514 (28,5%) presentaron al menos una interacción con una mediana de interacciones por prescripción de 5 (rango intercuartílico: 2 - 8). Las características de las interacciones encontradas se presentan en la tabla 3.

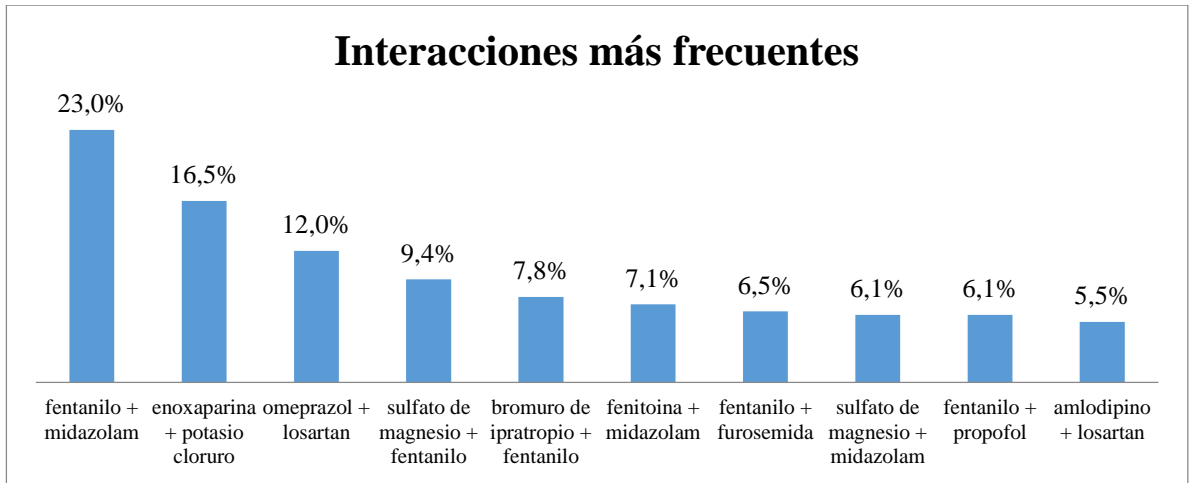
Característica	N	%
Presentación temprana (\leq 24 horas)	903	59,7
Presentación tardía (>24horas)	611	40,3
Tipo de interacción		
Farmacodinámica	893	55,5
Farmacocinética	560	37
Mixta	25	1,7
Desconocida	35	2,3
Severidad		
Mayor	337	22,2
Moderada	1175	77,6
Documentación		
Excelente	82	5,4
Buena	611	40,3
Moderada	797	52,6

Tabla 3.	Pobre	24	1,6
	Tiempo de exposición		
	≤ 2 días	305	20,1
	3 a 5 días	929	61,4
	>5 días	280	18,5
	Interacciones benéficas	176	11,6
	Total interacciones	1514	

Caracterización de las interacciones Encontradas

La interacción más frecuente fue fentanilo más midazolam, seguida por enoxaparina más potasio y omeprazol más losartán. Las 10 interacciones más frecuentes se resumen en la Figura 2.

Figura 2. Interacciones más frecuentes



Los fármacos precipitantes más frecuentes fueron fentanilo y dexametasona y los fármacos índice más frecuentes fueron midazolam y fentanilo. **Figuras 3 y 4.**

Figura 3 Precipitantes más frecuentes en las Interacciones encontradas

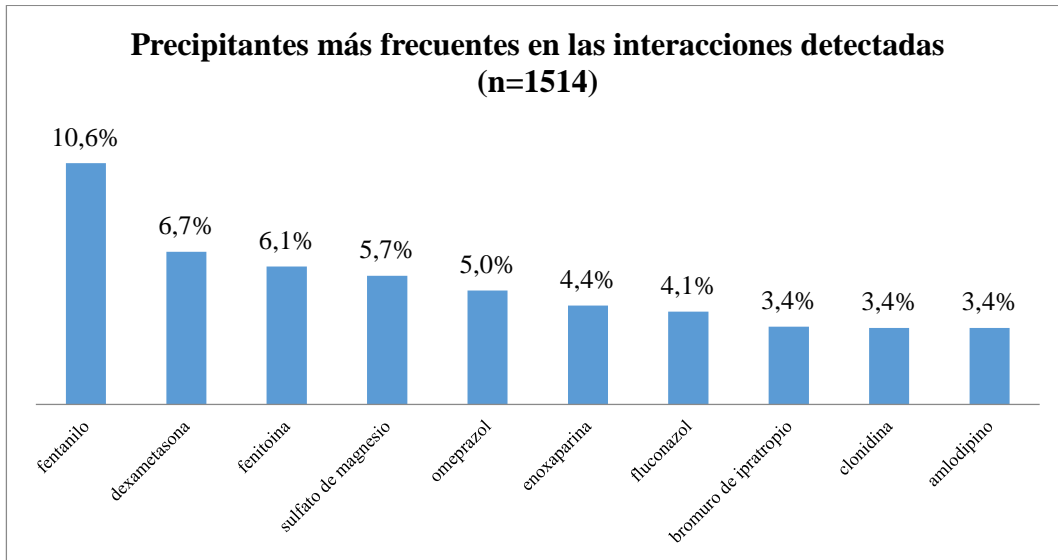
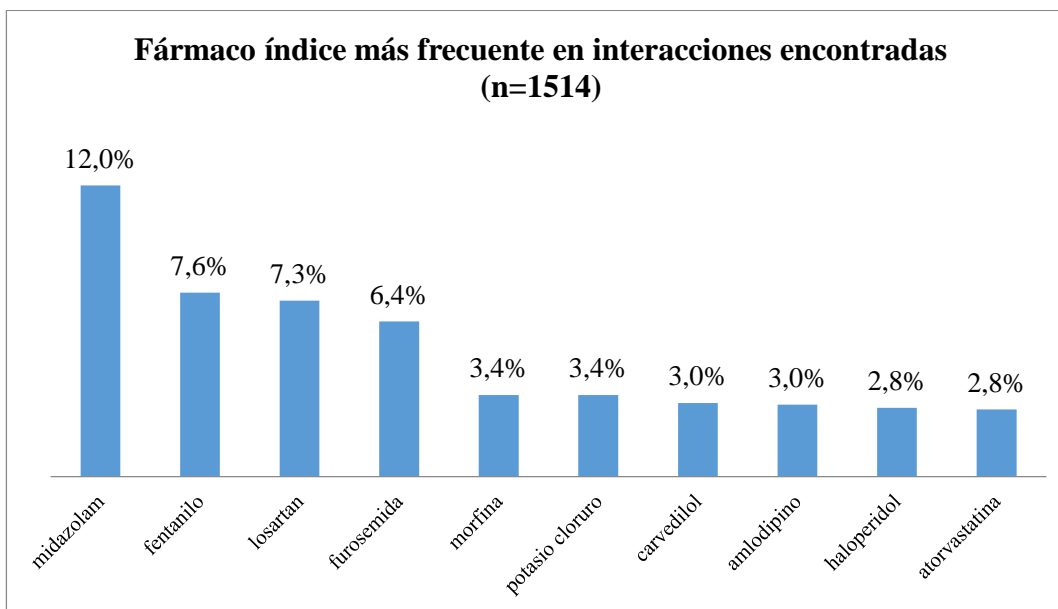


Figura 4. Fármacos índice más frecuente en las interacciones encontradas



Las interacciones con severidad moderada fueron las más frecuentes del total de interacciones con la combinación fentanilo + midazolam encabezando el grupo y

seguidas por las de severidad mayor con fenitoína + midazolam en primer lugar. Las 10 interacciones severas y moderadas más frecuentes son presentadas en las **tablas 4 y 5**

Tabla 4. Las 10 interacciones mayores más frecuentes

Severidad Mayor (n=337)	Frecuencia	Porcentaje
fenitoína + midazolam	21	6,2
dexametasona + midazolam	16	4,7
omeprazol + atorvastatina	15	4,5
fluconazol + fentanilo	12	3,6
metoclopramida + haloperidol	12	3,6
dexametasona + haloperidol	9	2,7
fenitoína + dexametasona	9	2,7
dexametasona + losartan	8	2,4
haloperidol + fentanilo	8	2,4
claritromicina + fentanilo	6	1,8
Total	116	34,4

Tabla 5. Las 10 interacciones moderadas más frecuentes

Severidad Moderada (n=1175)	Frecuencia	Porcentaje
fentanilo + midazolam	69	5,9
enoxaparina + potasio cloruro	37	3,1
omeprazol + losartan	37	3,1
sulfato de magnesio + fentanilo	29	2,5
bromuro de ipratropio + fentanilo	24	2,0
fentanilo + furosemida	20	1,7
sulfato de magnesio + midazolam	19	1,6
fentanilo + propofol	18	1,5
amlodipino + losartan	16	1,4
fentanilo + morfina	16	1,4

Total	285	24,3
-------	-----	------

En cuanto a la documentación de las interacciones, las de mayor frecuencia fueron las moderadas siendo enoxaparina + cloruro de potasio la más frecuente del grupo. Las interacciones de documentación buena fueron las segundas más frecuentes con fentanilo + midazolam encabezando el grupo y las del grupo de documentación excelente fue el menos frecuente con gluconato de calcio + amlodipino en primer lugar. Tablas 6, 7 y 8.

Tabla 6. Las 10 interacciones de documentación excelente más frecuentes.

Documentación Excelente (n =82)	Frecuencia	Porcentaje
calcio gluconato + amlodipino	12	14,6
claritromicina + midazolam	6	7,3
nimodipino + fenitoina	6	7,3
hidrocortisona + insulina	5	6,1
calcio gluconato + nimodipino	4	4,9
digoxina + carvedilol	3	3,7
naproxeno + furosemida	3	3,7
tamsulosina + amlodipino	3	3,7
amiodarona + digoxina	2	2,4
beclometasona + insulina	2	2,4
Total	46	56,1

Tabla 7. Las 10 interacciones de documentación buena más frecuentes

Documentación Buena (n= 611)	Frecuencia	Porcentaje
fentanilo + midazolam	71	11,6
fentanilo + propofol	18	2,9
fentanilo + morfina	16	2,6
amlodipino + losartan	15	2,5
fentanilo + hidromorfona	14	2,3
fenitoina + omeprazol	12	2,0
metoprolol + norepinefrina	12	2,0
sulfato de magnesio + fentanilo	12	2,0
sulfato de magnesio + midazolam	11	1,8
morfina + midazolam	10	1,6
Total	191	31,3

Tabla 8. Las 10 interacciones de documentación moderada más frecuentes

Documentación Moderada (n=797)	Frecuencia	Porcentaje
enoxaparina + potasio cloruro	35	4,4
omeprazol + losartan	33	4,1
bromuro de ipratropio + fentanilo	23	2,9
fenitoina + midazolam	20	2,5
fentanilo + furosemida	20	2,5
sulfato de magnesio + fentanilo	17	2,1
dexametasona + midazolam	14	1,8
fluconazol + fentanilo	13	1,6
metoclopramida + haloperidol	11	1,4
enoxaparina + losartan	10	1,3
Total	196	24,6

Al comparar los pacientes que presentaron interacciones con los que no (tabla 9) se encontró que los primeros presentaban mayor edad y recibieron un mayor número de medicamentos; estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 9. Descripción de pacientes con interacciones y sin interacciones

	pacientes con interacciones (n= 263)	pacientes sin interacciones (n = 49)	Diferencia (IC 95%)
Edad (media +/- ds)	57,1 ±21,3	43,8 ±19,8	13,3 (6,9, 19,8), p=0,0001
Sexo masculino (n, %)	143, 54,4%	26, 53,1%	1,3 (-1,4, 1,6), p=0,86
Número de medicamentos prescritos (media +/-ds*)	18,5 ± 6,4	9,3 ± 3,1	9,2 (8, 10,4), p=0,000
Número de prescriptores (media +/- ds*)	4,9 ±1,9	3,1 ±1,3	1,8 (1,3, 2,2), p=0,000
Días de estancia (media +/-ds*)	6 ± 4.1	2.9 ± 1.2	3 (2,5, 3,7), p=0,000
Grupos de diagnóstico de ingreso más frecuentes (n, %)	Cardiovascular (83, 31,5) Neurológico (72, 27,4) Infeccioso (46, 17,5)	Cardiovascular (13, 26,5) Infeccioso (11, 22,4) Metabólico (7, 14,3)	Cardiovascular: 5% (-8%, 18%), p=0,48 Infeccioso: -4,9% (-17,4%, 7,6%), p=0,41

*desviación estándar

Al comparar los pacientes que presentaron interacciones mayores vs moderadas se encontró que los primeros reciben un mayor número de medicamentos, presentan una estancia más prolongada y son formulados por un mayor número de médicos; estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En contraste, las diferencias en edad y sexo no fueron significativas. Tabla 10

Tabla 10 Comparación entre pacientes con interacciones mayores y moderadas

	Pacientes con interacciones mayores*	Pacientes con interacciones moderadas**	Diferencia (IC 95%)
Edad (media +/- ds)	59,6±21,7	54,7±20,7	4,84 (-0.31, 10), p=0.06
Sexo masculino (n, %)	74, 56,5%	69, 52,3%	4,21% (-7,8, 16.2), p=0.49
Número de medicamentos recibidos durante la estancia (media +/- ds [§])	20.5 ± 6.3	16.4± 5,9	4,1 (2.6, 5.6), p=0.000
Número de prescriptores (media +/- ds [§])	5,5± 2	4,4 ±1,7	1,1 (0,6, 1,5), p=0,00
Duración de la estancia (media +/- ds [§])	7.6±4,6	4,5±2,8	3,1 (2.2, 4), p=0.000

*Incluye pacientes con por lo menos una interacción mayor

**Incluye pacientes con solo interacciones moderadas e interacciones moderadas y leves. No se presentaron pacientes con interacciones leves únicamente

§ desviación estándar

En el análisis bivariado se encontró que una edad mayor a 60 años, un número de prescriptores mayor a 4, una estancia mayor a tres días, y recibir más de 10

medicamentos aumentan en forma significativa la posibilidad de que se genere por lo

Variable	OR (IC 95%)	
	Todas las interacciones n=306	Sin interacciones favorables n=194
Sexo (femenino vs masculino)	0.95 (0.5-1.8), p=0.89	0.99 (0.5-1.9), p=0.99
Edad (>60 vs <=60 años)	3.15 (1.6-6.3), p=0.001	2.79 (1.3-5.8), p=0.006
Número de prescriptores	6.42 (2.9-14.8), p=0.000	4.65 (2.0-10.6), p=0.000

menos una interacción (tabla 11). Sin embargo, al introducir estas variables en el análisis de regresión múltiple, solamente la edad y el número de medicamentos prescritos retuvieron significancia estadística. Una edad mayor a 60 años aumenta el odds de que se genere por lo menos una interacción 3,1 veces, mientras que recibir entre 11 y 20 medicamentos aumenta dicho odds 11,8 veces (tabla 12).

En el análisis de sensibilidad, en el que no se incluyeron las interacciones favorables, se obtuvieron resultados en el mismo sentido.

Tabla 11. Análisis bivariado para la presencia de interacciones

(>4 vs <=4)		
Estancia (vs 1-3 días)		
4-6 días	3.3 (1.6 – 6.7), p= 0.001	3.11 (1.5-6.6), p=0.003
>=7 días	37.3 (4.5 -278.5) p =0.000	27 (3.5-205.5), p=0.001
Número de medicamentos (vs <=10)		
11-20	11.7 (5.5-24.8), p=0.000	8.4 (3.8-18.4), p=0.000
>20	*	*

* Todos los pacientes que recibieron >20 medicamentos presentaron por lo menos una interacción. Por esto del análisis que incluye todas las interacciones se retiraron 100 observaciones y del análisis que no incluyó pacientes con por lo menos una interacción favorable se retiraron 48 observaciones.

Tabla 12. Análisis de regresión logística múltiple (se muestran sólo las variables que retuvieron significancia estadística).

Variable	OR (IC 95%)	
	Todas las interacciones n=206	Sin interacciones favorables n=146
Edad (>60 vs <=60 años)	3.1 (1.37-7.0), p=0.007	2.9 (1.22-6.8), p=0.015
Número de medicamentos (vs <=10)		
11-20	11.8 (5.4-25.6), p=0.000	8.8 (3.9-19.7), p=0.000
>20	*	*

Discusión

Hasta la fecha, no existen estudios en nuestro país que hayan determinado la presencia de pIFF en pacientes en UCI y no ha sido posible hasta el momento hacer una descripción del problema, por lo tanto, la comunidad médica ha perdido interés sobre su conocimiento y repercusiones, mientras que en otros países es un problema que ya está bien reconocido. La proporción de pacientes con pIFF encontrada en esta investigación está dentro del rango reportado por otros estudios (53-87,9%)^{1,6,7,38}. En los diferentes estudios se ha empleado la estimación de la prevalencia en un punto específico de hospitalización, como es el caso del estudio de Reis et al⁸ donde se mide la prevalencia en tres tiempos diferentes: A las 24 horas de ingreso a UCI, a la estancia media de hospitalización y al momento del alta. El número de pacientes estudiados también fue muy variado al igual que la metodología, con estudios de 86 pacientes para valorar de forma prospectiva la presencia de pIFF³¹ hasta de 1124 de forma prospectiva en dos tiempo de hospitalización (24 y 120 horas de ingreso).¹ La diferencias del diseño del estudio, el objetivo estudiado, el tamaño de la población y

la sensibilidad y especificidad de los programas utilizados para identificar pIFF explican las variaciones en las frecuencias encontradas y hacen difícil la comparación de los resultados de los estudios en general. También es importante tener en cuenta que pocos programas ofrecen una actualización diaria de su información como el utilizado en el presente estudio; dicha actualización aumenta la sensibilidad para identificar interacciones, lo cual pudo contribuir a la alta frecuencia encontrada en esta investigación.²⁴

Los pacientes en estado crítico presentan cambios en el volumen de fluidos corporales y la concentración de proteínas en sangre, así como disfunción de múltiples órganos. Estas alteraciones generan modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, las cuales a su vez aumentan el riesgo de presentar RAM. A lo anterior se suma la presencia de pIFF como un factor de riesgo de RAM bien conocido²⁵.

En nuestro estudio se encontró que el mayor número de pIFF se presentó de forma temprana (en las primeras 24 horas de ingreso a UCI), esto puede presentarse debido a que en este periodo son necesarios varios cambios terapéuticos en los pacientes dadas las condiciones de su ingreso y la gravedad de su condición que requiere una pronta estabilización.

La frecuencia de interacciones farmacodinámicas fue ligeramente superior a los otros mecanismos identificados como responsables de las pIFF. Los mecanismos

farmacodinámicos ejercen modificaciones en el efecto de un fármaco por la presencia de otro en su sitio de acción y al igual que los mecanismos farmacocinéticos, pueden ocasionar fallos terapéuticos o presencia de RAM con desenlaces negativos derivados de las potenciales interacciones identificadas, por lo que se proponen medidas de prevención como ajuste de dosis, observación de la respuesta terapéutica, monitoreo del estado clínico y evaluación de la pertinencia de determinadas prescripciones para detectar tempranamente efectos adversos derivados de pIFF²⁶. La proporción estimada de pacientes con pIFF con potencial para presentar RAM o cambios en el efecto terapéutico varía entre 0.36 y 56%^{27,28} dependiendo del estudio, es un rango amplio pero debería tenerse en cuenta.

La interacción más frecuente fue fentanilo + midazolam, la cual está clasificada como una interacción farmacodinámica basado en relación de sinergismo, en la cual, un analgésico opioide y una benzodiacepina son usadas para la sedación, confort y alivio de la ansiedad de los pacientes frente a la ventilación mecánica. También se utiliza para el acople del paciente al ventilador y optimizar la oxigenación. De esta forma, es usada como objetivo terapéutico²⁹.

Sin embargo, esta interacción también tiene componente cinético, ya que el fentanilo se metaboliza en gran medida por la CYP 3A4, pero actúa también como un inhibidor de la misma y el midazolam se metaboliza por dicha vía. Esto favorece la acumulación de hidroximidazolam glucuronido, que es un metabolito activo del

midazolam y se ha encontrado elevado en pacientes con sedación prolongada.³⁰ Es necesario mantener una sedación óptima en los pacientes que lo requieran y dicho objetivo debe ser alcanzado evitando periodos prolongados de sedación de ventilación mecánica que pueden facilitar la aparición de complicaciones como como la neumonía asociada al ventilador. Es necesario brindar una sedación segura mediante el uso de escalas validadas, la interrupción diaria de la sedación y el diseño de protocolos para evitar el uso prolongado e innecesario de ésta combinación³¹.

El fentanilo se encontró dentro de los primeros 10 fármacos tanto precipitantes como índice, siendo el más frecuente para el primer grupo. El comportamiento farmacocinético del fentanilo hace que su metabolismo sea afectado por la acción que ejerza sobre la CYP 3 A 4 y la acción que otros fármacos ejerzan sobre dicha enzima haciendo que tenga un comportamiento dual en la generación de pIFF en diferentes combinaciones³². En este estudio se encontró al fentanilo como el cuarto fármaco más formulado predisponiéndolo a la participación de diferentes combinaciones que pueden ser pIFF.

El segundo fármaco precipitante más frecuente fue la dexametasona que es un inductor de la enzima CYP 3 A 4 por lo que el metabolismo de fármacos metabolizados por dicha vía. No se encuentra dentro de los diez más formulados, pero dada su acción sobre dicha enzima puede modificar el metabolismo de múltiples fármacos, incluidos algunos antihipertensivos como verapamilo y diltiazem,

inmunosupresores como el tacrolimus, benzodicepinas, ciertos antifungicos y antibióticos como la claritromicina entre otros grupos³³.

El hallazgo del midazolam como el fármaco índice más frecuente puede estar relacionado con su metabolismo que se efectúa a través del CYP3A4, enzima que puede ser inducida o inhibida por una amplia variedad de fármacos.

Las pIFF de severidad moderada fueron las más frecuentes seguidas por las de severidad mayor y en cuanto a documentación fueron más frecuentes las moderadas seguidas por las de documentación buena, lo cual concuerda con lo reportado en estudios previos. Es importante dejar explícito que no se encontraron interacciones contraindicadas ni menores.^{24,31} Las de documentación excelente fueron las menos frecuentes con calcio más amlodipino encabezando el grupo, en esta interacción el primero disminuye el efecto el segundo y es necesario valorar la necesidad del calcio en el contexto del paciente bajo uso de dicho antihipertensivo. La documentación de las interacciones depende de la información que se obtenga frente a cada una; para que se identifique una interacción de documentación excelente se debe contar con ensayos clínicos determinados para tal fin que usualmente se hacen para fármacos con rango terapéutico estrecho o de uso en poblaciones especiales³⁴, pero debido a la diversidad de programas para validar interacciones utilizados en los diferentes estudios es difícil comparar nuestros resultados en este sentido.

Existen escasos estudios con relación a los factores asociados a la presencia de pIFF en pacientes críticos. Valorar esta relación se hace importante para favorecer el

reconocimiento de los pacientes en riesgo de pIFF y evitar una complicación clínica derivada. Al comparar los pacientes que presentaron interacciones con los que no, se encontró una relación en cuanto a la edad siendo mayores los pacientes que presentaron pIFF, sin diferencias con respecto al sexo. Los procesos farmacocinéticos van cambiando con la edad enlenteciéndose o haciéndose menos eficientes con el paso de los años lo cual puede favorecer la aparición de pIFF.²⁶ Se encontró una diferencia significativa en el número de medicamentos prescritos en los pacientes con interacciones vs los que no lo cual está conforme con lo encontrado en la literatura.

La poli medicación de los pacientes críticos es otro factor que aumenta la probabilidad de presentar pIFF³⁵, entre mayor sea el número de fármacos prescritos mayor es la cantidad de pIFF que se pueden encontrar por paciente^{18,36} y en la población evaluada encontramos una proporción elevada de pacientes con más de una pIFF llegando a una mediana de 6 por paciente. Este hallazgo hace más fuerte la recomendación de verificar constantemente si la cantidad de fármacos prescritos en cada paciente es realmente necesaria evaluando diariamente las prescripciones y el tiempo transcurrido de uso de cada fármaco, para evitar exposiciones prolongadas a pIFF, que para nuestro caso, no representó un tiempo de exposición mayor de 5 días. Estudios sobre el tiempo de exposición de pIFF relacionado a un desenlace clínico desfavorable serían adecuados para determinar esta asociación frente a la relevancia clínica de las pIFF.

En cuanto al grupo de diagnósticos, se registraron los diagnósticos de ingreso que fueron diligenciados bajo la codificación CIE 10, encontrando códigos genéricos que pueden incluir varias enfermedades, catalogándolos en grupos de diagnósticos, lo cual dificulta evaluar la asociación con cuadros específicos por lo que no se evaluó la asociación entre enfermedades e interacción. El grupo de diagnóstico cardiovascular fue el frecuente en ambos grupos de pacientes, seguido por enfermedades neurológicas para el grupo con pIFF e infecciosas para los pacientes sin pIFF.

Al excluir las interacciones benéficas se obtuvieron los mismos resultados (se encontró asociación con las mismas variables) tanto en el análisis bivariado como en la regresión logística múltiple, lo cual aumenta la validez de los hallazgos.

La asociación de las variables implicadas en la presencia de pIFF en pacientes de cuidado crítico no ha sido ampliamente estudiada. En el estudio de Lima et al se buscaron los factores asociados a pIFF en una cohorte retrospectiva de 102 pacientes de una UCI de adultos en interacciones prevalentes encontrando asociación con el sexo femenino $OR=0,27$ (CI: 95% 0.095–0.74) $p=0.004$, pero no con la edad $OR =0.94$ (0.36-2.47) $p =0.90$ ni la estancia hospitalaria, $OR =0.66$ (0.25-1.7) $p= 0.35$. Este estudio tuvo un número de pacientes inferior al nuestro y el análisis que se realizó en cuanto a asociación no era el objetivo principal del mismo. En nuestro caso, sí se encontró asociación con la edad de los pacientes, hecho que puede estar

relacionado con los cambios farmacocinéticos derivados de la edad que se describieron previamente. También se encontró que el número de medicamentos prescritos aumentan la probabilidad de que se presente al menos una interacción aunque la estancia no la consideramos como factor de riesgo porque mostró significancia estadística en el análisis bivariado pero no en el análisis de regresión logística. De los anteriores, la edad y el número de medicamentos prescritos pueden asociarse a una mayor probabilidad de presentar pIFF, aumentando exponencialmente en mayores de 60 años y en aquellos con más de 11 fármacos prescritos sugiriendo una especial atención a los pacientes con éstas dos condiciones identificadas. Sin embargo, es prudente vigilar a los pacientes en los que se prescriban de 7 medicamentos en adelante, porque en estos se ha encontrado una alta probabilidad de presentar pIFF y es adecuado tenerlos presentes de forma preventiva. Es necesario recordar la importancia de evaluar la pertinencia de las prescripciones en general, para que no se presenten casos como dos fármacos del mismo grupo terapéutico con el mismo mecanismo de acción, por ejemplo, dos analgésicos opioides en la misma prescripción, para controlar la poli medicación, favorecer la optimización de recursos y evitar la presencia de RAM por interacciones medicamentosas.

En el estudio de Lima et al buscó la relación con grupos de diagnósticos estando acorde con nuestros datos, siendo las patologías cardiovasculares las más frecuentes. Pese a este hallazgo, los fármacos cardiovasculares no fueron los más

frecuentemente asociados a pIFF como se ha encontrado en literatura consultada⁸, ni tampoco los agentes anti infecciosos que encabezan los resultados de los más frecuentes en algunos estudios^{25,38} lo anterior posiblemente atribuible al soporte e intervención de equipos multidisciplinarios que conforman la UCI de la institución participante del estudio como son epidemiología y farmacología clínica durante la valoración y el seguimiento de los pacientes.

Otro estudio realizado por Mohamed et al³⁷ donde también se tuvieron en cuenta interacciones prevalentes, encontraron edad y numero de medicamentos prescritos como los factores asociados a la presencia de interacciones al igual que en nuestro estudio, pero dado que se trata de un estudio que incluye población pediátrica y es de tipo prospectivo, no permite la comparación de resultados con nuestra investigación.

La comparación entre pacientes con interacciones mayores y pacientes con interacciones moderadas muestra que el número de medicamentos, la duración de la estancia y el número de prescriptores podrían predisponer a la aparición de interacciones mayores, aunque estos hallazgos deben interpretarse con cautela toda vez que no se realizó un análisis formal de factores asociados a este tipo de interacciones. Es importante hacer este análisis para identificar los pacientes en riesgo por cuanto las interacciones mayores presentan relevancia clínica y favorecen la aparición de RA

M^{8,38}. Sin embargo, es necesario continuar evaluando la relevancia clínica de las interacciones para documentar las RAM secundarias. Los estudios hasta el momento que comparan los grupos de pacientes de acuerdo a la presencia o no de pIFF son muy escasos y con poblaciones muy pequeñas por lo que no es posible realizar comparación de nuestros resultados en ese sentido.

En éste estudio no se evaluó si la interacción detectada en la prescripción presentó manifestaciones clínicas, teniendo en cuenta que los objetivos fueron expresados en términos de interacción potencial. Dado que se trata de una cohorte retrospectiva, los datos de seguimiento y vigilancia de las interacciones para determinar su relevancia clínica no fueron contemplados como parte de los objetivos del estudio ya que la metodología utilizada no es la recomendada para este caso. Sin embargo, con los datos expuestos, se abren posibilidades de investigación en dicha área.

La base de datos consultada no selecciona pacientes por severidad clínica mediante escalas (APACHE), por lo que no se tuvo en cuenta criterios de severidad clínica en el análisis de asociaciones. Hasta el momento, no se ha evaluado la asociación entre estado clínico y la presencia de pIFF en la literatura; sin embargo, no puede descartarse que el grado de severidad clínica genere confusión en algunas de las asociaciones exploradas.

En el presente estudio no fueron evaluadas las interacciones con compuestos nutricionales, debido a que requieren de un estudio diferente y la utilización de otro tipo de herramientas para su evaluación, sin embargo, pueden ser parte del planteamiento de un nuevo estudio.

Conclusión

Éste estudio demostró que la presencia de pIFF en la UCI evaluada está acorde a la registrada en la literatura y puede ser alta debido a la complejidad de manejo de los pacientes críticos. La interacción más frecuente fue fentanilo + midazolam siendo estos dos fármacos los más frecuentes tanto para precipitantes como para fármacos índice. El control de una sedación guiada y sin prolongación innecesaria lleva a que esta combinación de fármacos pueda ser segura, sin embargo, su inadecuado control podría poner en riesgo al paciente de presentar RAM. Se encontraron asociaciones positivas entre la edad mayor de 60 años y el número de medicamentos prescritos en la presencia de pIFF, variables que sirven de guía para optimizar el monitoreo y la búsqueda de interacciones en los pacientes críticos. Los datos de clasificación de las pIFF difieren dependiendo del programa utilizado, sin embargo, dicha variabilidad no es tan significativa comparando las diferentes herramientas. Es muy importante incluir este tipo de programas durante la prescripción de los pacientes de cualquier servicio ya que la búsqueda de pIFF sirve como medio para hacer más consciente el uso de medicamentos en lugar de que sea un proceso que muchas veces puede tornarse mecánico y disminuir la frecuencia de estos PRM. Sugerimos continuar la

investigación de pIFF y así relacionar los presentes hallazgos a la aparición de manifestaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Rhanna Emanuela Fontenele Lima de Carvalho, Adriano Max Moreira Reis, Leila Márcia Pereira de Faria, Karine Santana de Azevedo Zago, Silvia Helena De Bortoli Cassiani, Prevalence of drug interactions in intensive care units in Brazil, *Acta Paul Enferm.* 2013; 26(2):150-7.

² Martína M, Codinna C, Tuseta M, Carné X, Noguéc, S, Ribasa J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario, *Med Clin (Barc)* 2002;118(6):205-10

³ Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scout A., Walley T., Farrar K., Park K., Breckenridge A. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19

⁴ Pouyanne P., Haramburu F., Imbs J., Bégau B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320: 1036

⁵ A. David Rodríguez, Drug- drug interactions, drugs and the pharmaceutical sciences, 2th Ed, Vol 179, (2008); p. 643-659

⁶ R. A. Caribé, G. R. Chaves, J. D. Pocognoni² e I. A. Souza, Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva, *Farm Hosp.* 2013;37(5):383-387

⁷ Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *J Crit Care.* 2011 Feb;26(1):104.e1-e6.

⁸ Reis AM, De Bortoli Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil *Clinics* 2011; 66: 9–15.

⁹ Plaza J, Álamo M, Torres P, Fuentes A, López F, Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos, *Rev Med Chile* 2010; 138: 452-460

¹⁰ Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 85-96

¹¹ Marjan Askari, Saied Eslami, Mathijs Louws, Peter C. Wierenga, Dave A. Dongelmans, Rob A. Kuiper and Ameen Abu-Hanna, Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013; 22: 430–437

¹² Smithburger P, Kane-Gill SL, Seybert AL, Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved, *International Journal of Pharmacy Practice* 2012, 20, pp. 402–408

¹³ Committee on Quality of Health Care in America: Institute of Medicine. *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press; 2000

¹⁴ Silvana Maria de Almeida¹, Cinthia Scatena Gama, Nelson Akamine, Prevalence and classification of drug-drug interactions in intensive care patients, *Einstein*. 2007; 5(4):347-351

¹⁵ E. Sona, M.L Gora, y S.L Roeder; Methods used by pharmacy departments to identify drugs interactions, *Am. J Hosp. Pharm.*, 50, 2546 (1993)

¹⁶ Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, Palmieri VO, Palaciano G. Avoiding drug interactions: here's help. *J Fam Pract* 2010;59:322-9.

¹⁷ Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm* 1990; 24: 1093-7.

¹⁸ Bucşa Camelia, Farcaş Andreea, Cazacu Irina, Leucuta Daniel, Achimas-Cadariu Andrei, Mogosan Cristina, Bojita Marius, How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?, *European Journal of Internal Medicine* 24 (2013) 27–33.

¹⁹ Hammes J, Pfuetzenreiter F, da Silveira F, Koenig A, Adrieno Westphal G, Potential drug interactions prevalence in intensive care units *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20(4): 349-354

²⁰ Becker et al, Hospitalizations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007; 16: 641–651

²¹ Medscape Multispeciality, Identification and Management of Drug Interactions, Faculty and Disclosures. <http://www.medscape.org/viewarticle/418376>

²² J. Díaz, J. López, Descripción de las Interacciones fármaco-fármaco en los servicios de Medicina interna de tres hospitales de tercer nivel de Bogotá, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 34 (2), 181-192, Vol. 34, No. 2, 2005.

²³ Joseph A. Khan A. A comparison of the Micromedex and Lexicomp medicine information databases, BHR Hospitals Sept 2004, <http://www.ukmi.nhs.uk/filestore/misc/AcomparisonoftheMicromedexandLexicompDatabases.pdf>

²⁴ Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61(4):380-85.

²⁵ Roberts D, Richard H. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. *Expert Opin, Drug Metab. Toxicol.* (2013) 9(9).

²⁶ Hansten, P.D. Drug Interaction management. *Pharm. World Sci* 2003; 25 (3):94-97, doi: 10.1023/A: 1024077018902.

²⁷ Doubova SV, Reyes-Morales H, del Pilar Torres-Arreola L, Suárez-Ortega M. 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 Serv Res* 2007; 7:147.

²⁸ Zhan C, Correa de Araujo R, Bierman AS, Sangl J, Miller MR, Wickizer SW, et al. Suboptimal prescribing in elderly outpatients: potentially harmful drug –drug and drug – disease combinations. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:262-7

²⁹ Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin.* 2009;25:431-49, doi: 10.1016/j.ccc.2009.03.003

³⁰ Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin.* 2009; 25:527-38.

³¹ Chweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care.* 2008; 12 Suppl 3:S6

³² Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care*. 2011 Sep; 17 Suppl 11:S276-87. Review.

³³ López M, Metabolismo de fármacos: Enzimas CYP3A (sub familia del citocromo P450), 20 mar. 2013 14:22 infofarmacia www.infofarmacia.com/bioquimica/metabolismo-de-farmacos-enzimas-cyp3a-sub-familia-del-citocromo-p450

³⁴ Wolters Kluwer Health Lexicomp, comprehensive pharmacology information app. 2015

³⁵ Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*. 2006; 9:427-33.

³⁶ Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latinoam Enfermagem* 2009 março-abril; 17(2):222-7.

³⁷ El Samia Mohamed SMA, Gad ZM, El-Nimr NA, Abdel Razek AAH (2013) Prevalence and Pattern of Potential Drug-Drug Interactions in the Critical Care Units of a Tertiary Hospital in Alexandria, Egypt. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2: 144.

³⁸ Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm* 1990; 24: 1093-7.