

30
29.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

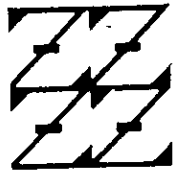
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

DETECCION DE INTERACCIONES
FARMACOLOGICAS POTENCIALES EN PACIENTES
INTERNOS DE UN MES A DOCE AÑOS CON
NEUMONIA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO
DIF HIDALGO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
HERNANDEZ GALINDO MARIA TERESA

U N A M
FES
ZARAGOZA



LO NUMERO 121
DE NUESTRA REFLEXION

ASESORES: M. EN C. MARIA DOLORES CARBONI VERDUGO
M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

258869



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.

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar doy gracias a Dios, que me permite estar en este momento.

Todas las hojas del mundo serían insuficientes, para agradecerles a todas las personas que me apoyaron en esta carrera. Sólo puedo decirles un "Mil Gracias" por todo y que los llevo en m corazón:

MI FAMILIA:

**MA. FELIX GALINDO. VENTURA HDEZ.
ADELA: LALITO Y ADAN. LUCIA: ANDREA Y MORRAL. LETICIA:
CHUCHITO Y COCA.
MI "ANA"
MARCO ANTONIO. FRANCISCO JAVIER.
DORCAS ESTHER. SANDRA REBECA. YOYIS.**

MIS AMIGOS:

**LOLITA MARCOS ARZATE CASTREJON, MAESTRA BETY,
HERME ELVIA, NANCY, BERTITA,
CHIQ, CRISTOBAL, YOS, SRA LUZ HAPS
ANGELA GARCIA, CARMEN GUTIERREZ,
SRA VICTORIA ANDRES N. CHAYITO, VERO,
EMMA, MARINA, SALUD, BENITA MENDIOLA,
CATITA, JUAN PABLO, LOSE LUIS MORAN,
SALVADOR ROMANO, DR. JAIME.**

*Discúlpeme aquellas personas que se me escaparon en este momento,
pero las recordare siempre*

CONTENIDO.

Pág.

RESÚMEN. 1

INTRODUCCIÓN. 2

FUNDAMENTO TEÓRICO. 3

I. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. 3

1. Concepto 4

2. Clasificación 4

2.1 Clasificación de acuerdo a la respuesta 4

2.2. Clasificación de acuerdo a su mecanismo 5

2.2.1. Farmacocinéticas 5

2.2.2. Farmacodinámicas 8

2.2.3. Farmacéuticas 8

3. Categorías de las Interacciones Farmacológicas 9

4. Detección de las Interacciones Farmacológicas 9

4.1. Importancia clínica 9

4.2. Programas computacionales para su detección 11

II. CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN PEDIATRIA

1. Biodisponibilidad 13

2. Distribución 14

3. Metabolismo 14

4. Eliminación 14

5. Interacciones farmacológicas y los niños 15

| | Pág. |
|--|-------------|
| II. NEUMONÍA. | |
| 1. Definición. | 16 |
| 2. Epidemiología. | 16 |
| 3. Etiología. | 16 |
| 4. Clasificación. | 17 |
| 5. Cuadro clínico | 17 |
| 6. Terapéutica. | 18 |
| 7. Complicaciones. | 19 |
| 8. Neumonía en el Hospital del Niño DIF Hidalgo. | 19 |
| | |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. | 21 |
| OBJETIVOS. | 22 |
| HIPOTÉISIS. | 22 |
| METODOLOGÍA. | 23 |
| RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS MISMOS. | 25 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS. | 40 |
| CONCLUSIONES. | 46 |
| SUGERENCIAS. | 47 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. | 49 |
| APÉNDICES. | 54 |

RESÚMEN

La neumonía en México constituye el primer lugar de mortalidad infantil dentro de las enfermedades infecciosas, así como la causa principal de hospitalización pediátrica, representando el 10 al 15 % del total de ingresos hospitalarios, como el caso del Hospital del Niño DIF Hidalgo, donde la neumonía fue el diagnóstico de mayor frecuencia durante 1996; teniendo en cuenta que dentro de su tratamiento específico involucra dos o más medicamentos y la probabilidad de que presenten una Interacción Farmacológica (IF) aumenta.

Convencionalmente una IF es conocida como la modificación del efecto del fármaco por la administración concomitante o anterior de otro fármaco, en donde se altera el efecto que normalmente producen por separado y en algunos casos pueden existir diferencias en la respuesta obtenida.

Dada la escasa información que hay de las IF en pacientes pediátricos, específicamente en problemas respiratorios, se realizó un estudio retrospectivo para la detección de Interacciones Farmacológicas Potenciales (IFP) con los medicamentos administrados a los pacientes con neumonía en el Hospital del niño DIF Hidalgo. Consistió en un análisis del 100% de los expedientes: 209 pacientes internos de un mes a doce años en el período del 1° de Enero al 31 de Diciembre de 1996. Se estudio la información de las indicaciones médicas y hojas de enfermería para los perfiles de medicación. Se encontró que en los lactantes del sexo masculino prevalece la neumonía, con una estancia intrahospitalaria de 5 días con 6 medicamentos en promedio indicados por paciente, en promedio respectivamente. Para la detección de las IFP se utilizaron los siguientes paquetes computacionales: DIP ®, PDR ®, MICROMEDEX , INC. Se detectaron 126 IFP totales, de las cuales las más frecuente fueron: ampicilina-gentamicina, amikacina-dicloxacilina, cloranfenicol-dicloxacilina, penicilinaG-acetylcisteina, furosemida-acetaminofen, predominando las interacciones farmacodinámicas de inicio y severidad inespecífica. Además se encontró que el 25% de los pacientes presentaron al menos 1 IFP, siendo los fármacos de mayor potencial a interaccionar: la furosemida, amikacina, fenitoína, ranitidina. Al igual que otras investigaciones, al aumentar el número de fármacos aumenta la probabilidad a presentar IFP.

Es importante enfatizar que con estas investigaciones se colabora para la mejora de la calidad del cuidado médico, a través de alertar a los profesionales de la salud acerca de las IFP y así contribuir a prevenirlas y/o evitarlas, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio.

INTRODUCCIÓN.

La polifarmacia, conocida como la combinación de dos o más medicamentos, en la medicina actual es ampliamente utilizada para mejorar la terapéutica médica; sin embargo, tiene la desventaja de que estas combinaciones pueden ocasionar interacciones farmacológicas .

Se entiende por interacción farmacológica, al fenómeno que ocurre cuando se administran dos o más medicamentos en concomitante, en el que se altera el efecto que normalmente producen por separado y en algunos casos pueden existir diferencias en la respuesta obtenida.

El riesgo de que ocurra una interacción, aumenta a medida que se incrementa el número de fármacos prescritos, existen más aún en los casos en que los pacientes se automedican sin informar al médico tratante.

Considerando que los pacientes hospitalizados reciben más de cinco medicamentos al día en la mayoría de los casos, la probabilidad potencial de estas interacciones farmacológicas se incrementa. Esta probabilidad aumenta en los pacientes pediátricos que presentan características fisiológicas a considerar en los parámetros farmacocinéticos, de lo que deriva la potencialización de las interacciones farmacológicas.

El Hospital del Niño D.I.F. Hidalgo, es un hospital pediátrico de segundo nivel, donde el diagnóstico de mayor frecuencia durante 1996 fue la neumonía; la cual dentro de su terapéutica los pacientes necesitan recibir un tratamiento farmacológico específico, donde se administran más de dos medicamentos, de tal manera que estos pueden llegar a presentar alguna interacción farmacológica.

La detección de Interacciones Farmacológicas en éste hospital no se ha llevado a cabo anteriormente; sin embargo, este problema no es privativo del Hospital del Niño DIF sino de la mayoría de los hospitales de México, ya que en pocos es donde las detectan y/o investigan acerca de ellas en pacientes pediátricos. Este tipo de investigaciones van de alguna manera encaminadas a mejorar la calidad del servicio médico en lo que respecta a la terapéutica medicamentosa.

FUNDAMENTO TEÓRICO

I. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En los albores del siglo V a. C., se consideraba a la enfermedad como una alteración de la "physis" (naturaleza); teniendo la necesidad de actuar frente al proceso patológico con la ayuda de fármacos, que permitiría establecer el orden y la armonía perdidos. Pero desde un principio surgió en la teoría y en la práctica de la terapéutica el dramático dilema de no saber a ciencia cierta si aquella sustancia utilizada tuviese una acción benéfica, o por el contrario, produciría en el enfermo una modificación desfavorable (1).

Pese a lo anterior y según los resultados obtenidos a lo largo de la historia de la medicina se siguieron utilizando las sustancias químicas con actividad terapéutica, tomando en consideración sus efectos secundarios que pudieran presentar.

En la actualidad se han incorporado nuevos y más potentes medicamentos a la terapéutica médica que se llegan a combinar simultáneamente, con el objeto de producir efectos benéficos en el enfermo; ya que al asociar dos o más medicamentos puede lograrse una acción farmacológica de mayor duración por sinérgismo o bien de inhibición por antagonismo, disminuyendo el efecto del otro (2).

Es por ello que se utilizan al mismo tiempo dos o más medicamentos en concomitante, es decir la práctica de la "polifarmacia", que en la medicina moderna es ampliamente utilizada; es aquí donde hay un incremento del número de Interacciones Farmacológicas Potenciales (IFP) reportadas (3).

Los datos reportados de IFP son obtenidos a partir de voluntarios sanos, siendo esta información útil, sin embargo, esto debe ser extrapolado con precaución con pacientes debido a los diferentes cambios que se presentan entre sus diferentes patologías.

A partir de la enfermedad e idiosincrasia del individuo, se puede determinar si la Interacción Farmacológica (IF) presentada es de importancia clínica, es decir, la clínica del hombre es necesaria para discernir la relevancia de la presencia de una IF (1).

El conocimiento de las interacciones farmacológicas permite al médico minimizar, prevenir la toxicidad de los fármacos ya sea ajustando la dosis o el horario de administración y/o eligiendo un agente alternativo entre otros (4).

1. CONCEPTO

Una IF se presenta cuando dos o más medicamentos se usan en combinación y que no solamente se produce una respuesta directa del efecto individual de uno de los fármacos, sino que la respuesta resultante de esa combinación puede potenciar el efecto de alguno de ellos: sinérgismo o por el contrario bloquear el efecto de alguno de ellos: antagonismo, junto con ello remarcando sus efectos adversos (5,6,7).

Las interacciones también se pueden presentar entre medicamentos y alimentos, entre medicamentos y alcohol, entre medicamentos y pruebas de laboratorio (8); por esto frente a una prescripción de una terapéutica no sólo se deben considerar otros fármacos, sino además los hábitos dietéticos del paciente y la manera de tomar sus medicamentos habitualmente (9).

El papel del Farmacéutico, incluye el "monitoreo" de la farmacoterapia del paciente y junto con el equipo de salud el vigilar y llevar un uso racional de los medicamentos (10).

2. CLASIFICACIÓN.

2.1 Clasificación de acuerdo a la respuesta.

Antes de clasificar las IF según su mecanismo de acción es necesario mencionar que estrictamente hablando, la palabra interacción implica efecto mutuo. La interacción entre dos fármacos, A y B puede ser denotado por $A \leftrightarrow B$; no obstante el término interacción es interpretado extensamente para indicar cualquier situación en la cual un fármaco afecte al otro. Por ejemplo el fenobarbital reduce la absorción de la furosemida, pero el aclaramiento renal del fenobarbital es incrementado por la diuresis producida por la furosemida. Esta interacción es bidireccional y puede ser denotado por $A \leftrightarrow B$. Esta claro que en estecaso la respuesta medida de un fármaco no puede ser considerado sin medir los niveles de la otra. En el ejemplo, de la cimetidina con warfarina, donde la cimetidina inhibe el metabolismo de la warfarina, pero la warfarina no afecta la farmacocinética de la cimetidina, esto es una interacción unidireccional y puede ser

denotada por A→B, es decir el fármaco A puede ser considerada independientemente, pero el cambio en la respuesta del fármaco B es afectado y entonces se debe considerar su concentración plasmática (11).

El tomar a las IF bidireccionales y unidireccionales, es una clasificación simple, pero que se tiene que considerar en el momento del "monitoreo" de los fármacos.

2.2. Clasificación de acuerdo a su mecanismo.

Las IF son frecuentemente clasificadas como (12):

2.2.1. Farmacocinéticas:

Ocurre cuando un agente cambia las concentraciones plasmáticas de otro fármaco como una consecuencia de la alteración de su absorción, distribución, metabolismo y/o excreción.

2.2.2. Farmacodinámicas.

Ocurre cuando dos fármacos actúan en el mismo sistema biológico, produciendo efectos aditivos, sinérgicos y/o antagónicos.

2.2.3. In vitro, físicas ó farmacéuticas.

Ocurre fuera del cuerpo, cuando son físicamente incompatibles al mezclarlos en un mismo vehículo, por el medio de infusión.

2.2.1 FARMACOCINÉTICAS.

ABSORCIÓN: Estas IF resultan de una disminución ó bien de un incremento de la absorción de alguno de los fármacos interactuantes. Pudiéndose presentar cambios en la velocidad de absorción del fármaco, que repercute en el pico máximo de concentración, lo que es significativo para algunos fármacos.

Las IF en la etapa de absorción se ven favorecidas por los siguientes efectos:

- Por efecto luminal, donde los fármacos sufren complejaciones, quelación o alteraciones en su solubilidad, como por ejemplo en las tetraciclinas.

- Por efectos sobre la motilidad gastrointestinal, donde la permanencia del fármaco en sitios específicos alteran su absorción como en los procinéticos
- Por efectos en la pared intestinal, es decir en la superficie de contacto del fármaco con la pared intestinal, por ejemplo en los antineoplásicos.

El ejemplo más común de este tipo de IF es el uso de antiácidos, los cuales cambian el pH gastrointestinal, presentándose cambios en la absorción de los fármacos presentes en esa vía. Por lo que los pacientes no deben tomar antiácidos dentro de dos o tres horas después de haber tomado medicamentos que interfieran con estos(13).

DISTRIBUCIÓN. Las IF pueden tener lugar al nivel de la fijación de proteínas plasmáticas o tisulares, de la perfusión sanguínea tisular o del transporte dentro de la célula.

Las repercusiones cinéticas y dinámicas entre dos medicamentos al nivel de fijación de proteínas plasmáticas serán importantes si:

- el medicamento desplazado se halla altamente fijado a la proteína, es decir, su fracción libre es baja.
- la concentración molar de los sitios de fijación disponible es limitada y
- el medicamento desplazado tiene un volumen de distribución pequeño, de manera que un cambio en la concentración de fármaco libre incide rápidamente sobre los receptores.

Con relación al desplazamiento de un medicamento de su sitio de fijación a las proteínas tisulares son difíciles de predecir, ya que es más complejo, considerando que gran parte de la dosis administradas de un medicamento puede hallarse en los tejidos los cuales no están bien definidos, por lo tanto la respuesta del medicamento debe observarse cuidadosamente.

El transporte de los medicamentos al interior de la célula puede ser afectado por otros fármacos, por ejemplo: la hidrocortisona y la L-asparaginasa y la cefalotina, reducen el transporte del metotrexato, mientras que la vincristina produce una acumulación intracelular de ese medicamento.

Son de importancia clínica, cuando los fármacos interactuantes se complejan en un porcentaje por arriba de 75 - 85 % de la cantidad absorbida (14).

METABOLISMO. Muchas de las IF de mayor importancia son aquellas con resultado de un cambio en su metabolismo. Las más conocidas son donde se ven involucradas las enzimas hepáticas. Muchos de los fármacos son metabolizados por más de una forma y en la misma etapa metabólica pueden ser catalizados por diferentes isoenzimas. Así, inducción o inhibición del metabolismo ocurrirá solamente cuando ambos fármacos compiten por el mismo sitio de acción y/o por la misma enzima.

EFEECTO DEL PRIMER PASO. Algunos fármacos son metabolizados extensamente durante el primer paso a través de la pared intestinal y el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. El ejemplo más importante de las IF de importancia clínica, son aquellas que involucran a la MAO (monoaminoxigenasa) tales como la fenilzina y tranilciprina, las cuales interfieren con el primer paso de la tiramina, fenilpropanolamina y pseudoefedrina, anfetaminas y muchos otros simpaticomiméticos; presentándose un aumento de las reacciones adversas simpaticomiméticas; como se ve inhibida la MAO de una manera irreversible, esta interacción puede persistir por tres semanas; de tal forma de que la terminación del efecto el fármaco depende de la síntesis de la enzima.

EXCRECIÓN RENAL. El último paso en el trayecto de un fármaco es la excreción; la mayoría lo hace por el riñón sin embargo es necesario tener en cuenta que también se excreta por las heces fecales, sudor, saliva, lagrimas, bilis y leche materna, sin embargo por la escasa cantidad que por ellas se excreta no son tan importantes para las interacciones, así, se estudia la excreción renal. La interferencia con la excreción renal solamente será importante para un paciente si la fracción del fármaco excretado inalterado es grande. En la secreción tubular las moléculas dependen de mecanismos de transporte activo que las desplazan a través de membranas hasta el interior de túbulos renales. Cualquier interacción que afecte estos mecanismos también afectara la secreción tubular del fármaco, por ejemplo entre el probenecid y la penicilina, donde hay un transporte competitivo. En general el incremento del aclaramiento renal del fármaco reduce sus concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. Al contrario un aclaramiento renal disminuido incrementará los niveles circulantes de fármaco pudiendo resultar tóxicos aquellos fármacos con estrecho margen terapéutico, como por ejemplo, la digoxina con la quinidina, los salicilatos con corticosteroides, el bicarbonato con anfetaminas.

2.2.2. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS.

Indudablemente el mecanismo más común de las interferencias de los fármacos en la medicina clínica se vincula con el sinérgismo y antagonismo. Donde los efectos independientes de dos o más fármacos actúan sobre un mismo sistema, órgano, célula o enzima.

A) Mecanismo de acción: Muchos de los fármacos son considerados para actuar en un sitio receptor, los mecanismos más comunes de las interacciones farmacodinámicas ocurren cuando la combinación de fármacos compiten por un mismo receptor. Otros mecanismos envuelven alteraciones en el transporte celular por los cuales algunos fármacos ganan acceso a la célula. Todos estos procesos brindan una rica fuente de Interacciones Potenciales.

Entre las Interacciones Farmacodinámicas de importancia clínica se encuentran aquellas que tienen efectos directos sobre los receptores, por ejemplo, los agonistas betaadrenérgicos, espironolactona y la cumarina, o aquellas que tienen efectos indirectos sobre los receptores, como los antagonistas betaadrenoreceptores, entre la espironolactona y el cloruro de potasio, la combinación de antibióticos: cloranfenicol y ampicilina, etc.

Aunque son de menor relevancia clínica, algunas de las IF clásicas y mejor documentadas, se encuentran las que se centran alrededor de las terminaciones nerviosas de las neuronas noradrenérgicas por diferentes mecanismos, entre estos se encuentran los fármacos neurobloqueadores adrenérgicos y los simpaticomiméticos.

2.3. INTERACCIONES FARMACÉUTICAS.

Son también conocidas como incompatibilidades farmacéuticas:

A) FÍSICAS.- cuando dos o más fármacos líquidos cambian su color, consistencia o ambas características al mezclarlos.

B) QUÍMICAS.- cuando el fármaco reacciona con el otro y forman otro compuesto totalmente distinto.

Este tipo de interacciones ocurre cuando se mezclan dos medicamentos ya sea en el momento de la preparación o al administrarlos.

3. CATEGORÍAS DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

3.1. En cuanto al comienzo (15):

Rápido.- la interacción se produce dentro de las primeras 24 horas.

Tardía.- se produce después de días o semanas.

3.2. En cuanto a la gravedad:

Mayor.- pone en peligro la vida del paciente ó le produce un daño permanente.

Moderada.- Deteriora el estado del paciente.

Menor.- El efecto es pequeño o leve sobre el estado del paciente..

4. DETECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

El equipo interdisciplinario de salud debe estar capacitado para mantener un alto nivel en el cuidado de pacientes, especialmente con respecto a la prevención de las IF (16). Es el farmacéutico el responsable directo de detectar las IF en un paciente, para esto es necesario que tenga un acceso a la información acerca de los cuidados médicos de los pacientes para seguir su terapia medicamentosa y obtener resultados óptimos (17).

Según Carl, expone que al menos en Estados Unidos de América y Puerto Rico, el farmacéutico debe advertir y participar en la prevención de las IF (18). Sería ideal que en México también se llevara a cabo.

4.1. IMPORTANCIA CLÍNICA.

En los últimos años los problemas relacionados con las IF han motivado a diversos estudios, los cuales permiten afirmar que la posibilidad de que se produzca una interacción aumenta a medida que se incrementa el número de fármacos administrados al paciente; así la probabilidad para que ocurra una interacción entre dos fármacos es de 5-6 %, para aquellos pacientes que reciben cinco fármacos aumenta

al 50 % y cuando son de 8 o más el potencial alcanza hasta el 100% (19).

La totalidad de fármacos esenciales registrados en la actualidad son aproximadamente más de 4000, de los cuales se reconocen 635 principios activos con potencialidad de tener una interacción significativa, independientemente de los efectos adversos que el fabricante debe consignar para cada producto, según las disposiciones ético-legales para dicho fin (2).

En investigaciones epidemiológicas realizadas en el extranjero, se muestra que un paciente hospitalizado recibe como promedio en su tratamiento cinco o más medicamentos a la vez e incluso algunos se les llega a prescribir hasta quince fármacos. Se encontró que entre el 9-17% de los pacientes que eran atendidos en forma ambulatoria, podían presentar una interacción medicamentosa a consecuencia de su terapia (20,21,22).

Desgraciadamente, muchas de las interacciones reportadas resultan de experimentos *in vitro* y en animales, las cuales no pueden ser extrapoladas dentro de la práctica clínica. Algunos estudios de interacciones en el hombre son usualmente tomadas de casos simples o en estudios de voluntarios sanos de pequeños grupos de pacientes bajo condiciones controladas y esto no necesariamente refleja lo real en la práctica clínica (3).

La importancia clínica de una IF es relativa, ya que se necesita no solamente la existencia de la interacción, sino además la frecuencia de la ocurrencia y sus consecuencias en el paciente (4).

Una interacción entre dos fármacos puede ser de importancia clínica, si estos producen un declive en la curva dosis-respuesta. Este efecto es visto con pequeños cambios en la dosis o en los niveles sanguíneos.

Por otro lado, la interacción será significativa si un fármaco con efecto potente y necesario disminuye su efecto por la interacción (23).

La incidencia y el grado de severidad de una interacción depende de los factores relacionados con la enfermedad, funcionamiento de los órganos, edad, así como la información que se tenga de los efectos de la interacción (dosis dependiente, ruta) (24,25).

A pesar de que en los últimos años, se ha escrito bastante acerca de IF, aún se desconoce la incidencia global de aquellas que son de importancia clínica, esto es por lo ya citado anteriormente y lo difícil de su evaluación (20).

4.2. PROGRAMAS COMPUTACIONALES PARA LA DETECCIÓN DE IF.

En los últimos años, la computación ha tenido un gran auge abarcando todas las áreas de las ciencias y el área de la salud no es la excepción. Así se han desarrollado diversos programas computacionales para detectar y dar seguimiento en forma rápida y eficaz a las Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) y a las IFP que se susciten en los tratamientos prescritos a los pacientes atendidos en un hospital (20).

Sin embargo, estudios realizados dan evidencia que estos programas no son más efectivos que la detección de las IF realizada manualmente por un Farmacéutico. Lo que si esta claro que el apoyo computacional agiliza la detección de estas (20,21).

Entre algunos programas conocidos se encuentran: Medicom, MicroPlus; Medical letter (DIP), SOAP, Drugs Interactions by Hansten, Drug Therapy Screening System (DTSS), Reactions Triadge, PDR's, MICROMEDEX y algunas bases de datos elaboradas por Organizaciones extranjeras y/o nacionales (20,21,26).

Las bases de datos disponibles en el Hospital del Niño D.I.F. Hidalgo son:

1. - *The Medical Letter Drug Interactions Program (27): DIP* ®

Este programa tiene una lista de interacciones con sus referencias pertinentes y muestra rápidamente una lista de dos a 20 fármacos por pantalla. La búsqueda de los fármacos puede realizarse dando el nombre genérico del fármaco y/o el grupo farmacológico al cual pertenece o buscarlo por orden alfabético.

Este programa proporciona las interacciones entre los fármacos colocados en una lista inicial, o bien da las interacciones de un sólo fármaco, al mismo tiempo que explica el mecanismo de acción y el comentario o sugerencias de la misma interacción; las interacciones pueden ser impresas con los datos del paciente o bien guardarlas en la memoria de la computadora para una búsqueda posterior.

2. - Physicians Desk Reference (28): PDR ®

Proporciona datos actuales aprobados por la Food and Drug Association (FDA), de más de 2800 fármacos, con informes de más de 250 medicamentos (comerciales). Muestra las interacciones farmacológicas, los efectos adversos, dosis recomendadas, farmacología clínica, uso pediátrico y concentraciones. Cuando muestra las interacciones da el mecanismo posible, así como su respectiva referencia bibliográfica.

3.- MICROMEDEX, INC. (29):

Es una base de datos de información de medicamentos, siendo un utensilio para el equipo de salud.

En lo referente a interacciones, cuando se estudia un fármaco, muestra a todos aquellos con los que interactúa, proporcionando su categoría (inicio, severidad y documentación), mecanismo probable de la interacción, y las referencias bibliográficas.

Ayuda a aumentar la eficacia y exactitud en el cálculo de la dosis y dispensación de medicamentos.

Es una base de datos muy completa y multifuncional, que cuenta con otras bases de datos como: Inpharma ® & Reaction, Kinetics System. Martindale y PDR; de esta manera lo hace más completo y como una muy buena fuente de búsqueda de medicamentos.

II. CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN PEDIATRÍA.

La administración de medicamentos en niños reviste unas características especiales derivadas tanto de la inmadurez física y psicológica, como de las diferencias anatomofisiológicas y metabólicas con los adultos.

La ignorancia de las diferencias de comportamiento de un fármaco en un neonato y lactante con respecto a un adulto y considerar que la biodisponibilidad va a ser la misma en ambos casos, puede producir una infra o sobredosificación lo cual puede provocar una falla terapéutica y potenciar el riesgo tóxico (30).

Es de considerar que no sólo debe tenerse en cuenta la dosis correcta y sus indicaciones, si no también la frecuencia óptima de la administración, así como las tasas de absorción, biodisponibilidad, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, que pueden variar bastante de acuerdo a la edad y condiciones del paciente. Estas diferencias tienen una importancia clínica fundamental, puesto que aportan la base para modificar la dosis, intervalo y/o vías de administración (32).

Se exponen a continuación algunas de las características que pueden afectar dichos procesos:

1. BIODISPONIBILIDAD (31):

A) *Absorción oral:*

- El pH gástrico en el recién nacido es de 1.5 y va aumentando con el paso del tiempo, mientras que en los lactantes depende de la leche con que se este alimentando y esto explica la mayor absorción de algunos fármacos.
- El tiempo de vaciamiento gástrico en los niños esta generalmente aumentado e irregular, influyendo en la permanencia del medicamento en tracto gastrointestinal.
- Al nacer hay una relativa insuficiencia pancreática que disminuirá la absorción de fármacos que precisen hidrólisis luminal.

B) Absorción percutánea.

- La absorción tópica en los lactantes es tres veces mayor que en los adultos; debido al menor espesor de la capa córnea y a la mayor proporción de superficie /masa. Todo ello convierte en una vía de administración válida pero sobre todo habrá que prestar especial atención para prevenir efectos tóxicos.

2. DISTRIBUCIÓN.

- La capacidad de fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas en los niños es menor que en el adulto, además de que hay una posible competencia en dichas uniones de algunas sustancias endógenas como la bilirubina y ácidos grasos libres; esto puede potenciar el efecto terapéutico o incluso tóxico de los medicamentos (30).

- El volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles se ve aumentado, ya que los neonatos tienen un 40 % de líquido extracelular mayor, que junto con la superficie corporal definen muchas dosificaciones pediátricas.

- La distribución de fármacos liposolubles, en cambio, es menor dada la escasa cantidad de grasa; sin embargo, atraviesan con mayor facilidad la barrera hematoencefálica de prematuros, neonatos y lactantes (32).

3. METABOLISMO.

Las enzimas involucradas en las reacciones que suceden en el hepatocito se encuentran a una concentración suficiente desde su nacimiento pero su actividad es muy reducida. Esta deficiencia puede provocar cambios importantes en el metabolismo de algunos fármacos.

4. ELIMINACIÓN.

La tasa de filtración glomerular no se aproxima a la de los adultos, sino hasta el tercer o quinto mes de vida, mientras que el riego sanguíneo renal lo hace hasta el cuarto y doceavo mes.

La secreción tubular no alcanza los valores del adulto hasta aproximadamente las 30 semanas, mientras que la reabsorción pasiva puede tardar hasta 2 años lo que puede provocar alteraciones en la eliminación de algunos fármacos (19,30)

5. LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y LOS NIÑOS.

No se debe olvidar que hay una gran variabilidad intraindividual marcada en los niños y los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), debido en parte a sus problemas patológicos asociados, que influyen sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos ya sean solos o combinados, favoreciendo la presencia de IF.

Según Lambert (1986) los pacientes pediátricos son menos favorecidos que los adultos para presentar alguna IF, debido al menor número de fármacos a los que son expuestos, no obstante existen pocos fármacos que son comúnmente utilizados en pediatría los cuales muestran marcada predisposición para interactuar.

Hay que recordar que los estudios de detección de IF en pacientes pediátricos son muy escasos, debido a la complejidad que presenta el "monitoreo" de estos y los gastos que implican.

De particular importancia son algunos antibióticos, anticonvulsionantes y teofilina entre otros. Los cuales son muy aplicados y/o utilizados en la práctica médica pediátrica (23).

III. NEUMONÍA.

1. DEFINICIÓN.

Es una enfermedad generalmente de etiología infecciosa caracterizada por la inflamación aguda del parenquima pulmonar con infiltración exudativa y celular de los alvéolos y que puede alterar seriamente la ventilación y/o la difusión alveolar y poner en peligro la vida del paciente (33).

2. EPIDEMIOLOGÍA.

Actualmente constituye el 4 % de las muertes en Europa Occidental y en México constituye el quinto lugar de muertes de infantes teniendo el primer lugar de mortalidad dentro de las enfermedades infecciosas y la principal causa de hospitalización en edad pediátrica, representando así el 10-15% del total de los ingresos hospitalarios. Debido a la resistencia bacteriana a los antibióticos antes utilizados, constituye las 2/3 partes de las muertes hospitalarias de origen bacteriano. Hoy en día sabemos que un mismo agente puede causar neumonías lobares, segmentarias, intersticiales e incluso miliares y puede presentarse en las edades extremas de la vida, predominando en las zonas marginadas de las ciudades, en las zonas rurales, donde la gente se encuentra en la mayoría de los casos desnutridas (34, 35).

3. ETIOLOGÍA (36).

Su origen puede ser:

- a) Viral: Sincicial respiratorio, *influenzae*, *parainfluenzae* y el virus del sarampión.
- b) Bacteriana: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Kleibsellla pneumoniae*, *Mycoplasma sp.*, *Clamidias sp.*
- c) Hongos: *Candida sp.*, *Coccidios*, *Aspergillus fumigatus*.
- d) Protozoarios: *Pneumocistis carini*, *toxoplasma gondi*.

De acuerdo a la edad, su origen es:

1. - Del nacimiento a tres meses: de origen viral en un 90 % y bacteriana en un 10 %.
2. - De cuatro meses a cinco años: de origen viral del 55-80% y si se presentan bacterias involucradas son *Neumococos* y *Haemophyllus influenzae*.
3. - Mayores de cinco años: de origen viral del 75-80% y bacteriana del 70-85% causadas por *neumococos*, *Staphylococcus aureus*.

4. CLASIFICACIÓN (37).

Histopatológicamente las neumonías pueden clasificarse en cuatro tipos fundamentales:

1. - Neumonía lobulillar o bronconeumonía.
2. - Neumonía segmentaria o lobar.
3. - Neumonía intersticial o bronquiolitís.
4. - Neumonías de formas especiales: micóticas, miliares, focos múltiples.

5. CUADRO CLÍNICO (35).

1. - Síndrome infeccioso: fiebre, diaforesis, anorexia, mal estado general, cefalea, dolor abdominal, etc.
2. - Manifestaciones respiratorias: tos húmeda inicialmente seca, dolor torácico y datos variables de insuficiencia respiratoria (taquipnea, aleteo nasal, tiraje intercostal y xifoideo, cianosis).
3. - Síndromes físicos específicos:
 - a) Neumonía lobar o segmentaria: síndrome de condensación pulmonar (hipomovilidad del lado afectado, vibraciones vocales aumentadas, matidez, aumento de trasmisión de la voz y murmullo vesicular con o sin estertores broncoalveolares).

- b) Neumonía intersticial o bronquiolitis: síndrome de rarefacción o pulmón hiperventilado, sobredistensión e hipomovilidad torácica, timpanismo, vibraciones vocales y ruido respiratorio disminuidos, sibilancias espiratorias y en ocasiones estertores finos.
 - c) Neumonía lobulillar o bronconeumonía: estertores broncoalveolares diseminados sin un síndrome físico específico.
4. – En caso de complicaciones: síndrome de derrame pleural ; síndrome de atelectasia pulmonar.
5. – Manifestaciones de complicaciones extrapulmonares: sepsis, insuficiencia cardíaca, desequilibrio ácido-base, íleo paralítico, etc. La presencia e intensidad de estas manifestaciones varían de acuerdo con el agente causal, edad y estado inmunológico del paciente así como tratamiento previo recibido.

6. **TERAPÉUTICA** (35, 37).

1. - Terapia antimicrobiana (sin germen identificado)
- a) Recién nacido a los tres meses de edad: ampicilina y un aminoglucósido, durante un mínimo de 14 días.
 - b) De cuatro meses a cinco años: penicilina G y si tiene una evolución tórpida con dicloxacilina más cloranfenicol o bien esquema único con cefuroxima.
 - c) Mayor de cinco años: penicilina G y si tiene evolución tórpida con dicloxacilina, o bien si el germen es *Mycoplasma* sp. utilizar eritomicina.
2. - Tratamiento de la Insuficiencia respiratoria.

Aspiración cuidadosa y humidificación de secreciones, mediante aspiración frecuente, aporte adecuado de líquidos y ambiente húmedo cuando haya secreciones espesas. Oxigenoterapia cuando haya signos de hipoxemia. Asistencia con ventiladores en caso necesario.

3. - Medidas generales.

Manejo adecuado de secreciones; aspiración, drenaje postural, puño percusión y micronebulizaciones. Broncodilatadores (sólo en caso de broncoespasmo). Aporte hídrico y calórico asociados. Manejo de equilibrio ácido-base. Manejo de complicaciones.

7. **COMPLICACIONES.**

Entre las complicaciones principales se encuentran: la septicemia, neumatocele, absceso pulmonar, derrame pleural, empiema, bronquiectasia, Insuficiencia respiratoria, neumotorax, hemorragia pulmonar, choque séptico, insuficiencia cardíaca. En las virales además se presenta atelectasia, fibrosis intersticial, pulmón interúcido, bronquiolitis obliterante; todas estas complicaciones implican un tratamiento específico así como farmacológico, como quirúrgico y el uso de la inhaloterapia entre otros. Favoreciendo la presencia de las IF ya que su permanencia intrahospitalaria aumenta (38).

8. **NEUMONÍA Y EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO.**

En el Estado de Hidalgo existen zonas que tienen una variedad climatológica importante durante un sólo día; es decir, en el transcurso del día se presenta una variación de temperatura de varios grados centígrados entre la mañana, tarde y noche, lo cual provoca cambios en el organismo, favoreciendo la presencia de problemas respiratorios leves o hasta llegar a niveles mayores como la neumonía, remarcándose en los niños que son los más susceptibles a contraer estos padecimientos.

Este suceso se ve reflejado en los ingresos hospitalarios, en este caso en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, ubicado en la capital del Estado, que por ser un hospital de segundo nivel de especialidad se concentran los traslados de unidades periféricas. Es así como muchos de los niños que ingresan son de diferentes zonas circunvecinas a la Ciudad de Pachuca, de esto también se deriva que no sólo ingresen con un diagnóstico específico, si no que traen consigo un problema de fondo, como parálisis cerebral infantil, cardiopatías, síndromes genéticos, retraso psicomotor, encefalopatías, entre otras.

Hay que recordar que el Estado de Hidalgo se encuentra ubicada en la "zona de mala nutrición" ya que según datos proporcionados por la SSA, la entidad registra una alta tasa de mortalidad por deficiencias en la nutrición, cuyo valor es de 18.3 por 100 000 habitantes; lo que supera 1.5 veces la media nacional. Cabe mencionar que la deficiencia de la nutrición ocupa el noveno lugar de la mortalidad en el Estado de Hidalgo (39).

Los datos reportados por el Departamento de Epidemiología del mismo Hospital, ubican a la neumonía dentro de los tres primeros diagnósticos de mayor frecuencia, siendo una de las razones por lo cual se eligió analizar su farmacoterapia para la detección de las IFP que se pueden presentar siguiendo estos regímenes terapéuticos y una vez identificadas notificarlas para su detección de manera prospectiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Teniendo en cuenta que la neumonía en México constituye el primer lugar de mortalidad dentro de las enfermedades infecciosas y la principal causa de hospitalización pediátrica, representando el 10-15% el total de ingresos hospitalarios, como es el caso del Hospital del Niño DIF Hidalgo, que durante 1996 tuvo 13.1 %, del total de ingresos, de niños con neumonía, originando su permanencia de al menos dos días de estancia intrahospitalaria y con una terapéutica de dos o más medicamentos, favoreciendo la presencia de IFP. Hay que considerar que en la actualidad la "polifarmacia" es ampliamente utilizada en la práctica médica y aún más en los centros hospitalarios, con la finalidad de obtener efectos terapéuticos mayores y/o reducir los riesgos de toxicidad; esta combinación múltiple de fármacos pueden a su vez incrementar la posibilidad de presentar una Interacción Farmacológica.

Se entiende por IF al fenómeno que ocurre cuando al administrar dos o más medicamentos en concomitante se altera el efecto que normalmente producen por separado. Esta IF puede potenciar los efectos de otro y en algunos casos puede haber diferencias cualitativas en la respuesta obtenida.

En los últimos años los problemas con las IF han motivado la investigación de dicho fenómeno, cuyo resultado permite afirmar que la probabilidad de que se produzca una interacción aumenta a medida que se aumenta el número de fármacos administrados al paciente.

La presencia de las IFP en los medios hospitalarios conllevan a un aumento de gastos en cuestión de la permanencia intrahospitalaria, debido a las fallas terapéuticas y/o problemas de toxicidad, entre otros.

Para poder detectar las IFP en la prescripción de pacientes hospitalizados donde no se han realizado anteriormente, se debe tener estudios que lo fundamenten, lográndose esto a través de análisis retrospectivos que muestran la necesidad de dicha actividad.

Por lo citado anteriormente se realizó un estudio retrospectivo para la detección de IFP en la farmacoterapia de niños con Neumonía internos en este Hospital, quedando como antecedente para que posteriormente se realice de manera prospectiva y se llegue a montar un sistema de detección de IFP. A su vez es una investigación en la detección de IFP en pacientes pediátricos los cuales son muy escasos en México.

OBJETIVOS.

1. - Detectar las IFP en la farmacoterapia de los pacientes de un mes a doce años internos con neumonía en el Hospital del Niño DIF Hidalgo del 1° de Enero al 31 de Diciembre de 1996.
2. - Determinar la frecuencia de las IFP en la población en estudio.
3. - Identificar y clasificar las IFP de acuerdo a su mecanismo y categoría.
4. - Colaborar para mejorar la calidad del cuidado médico a través de alertar a los profesionales de la salud acerca de las IFP y así contribuir a prevenirlas y/o evitarlas.
5. - Colaborar en el boletín informativo del Hospital, con los resultados obtenidos del estudio, fomentando la práctica del farmacéutico de hospital.

HIPÓTESIS.

Al analizar los expedientes clínicos de manera retrospectiva de la población en estudio se puede detectar las IFP en la farmacoterapia de la neumonía y enfermedades asociadas, con ayuda de paquetes computacionales agilizando el trabajo del farmacéutico.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio observacional de corte transversal y retrospectivo en pacientes internos con neumonía en el Hospital del niño DIF Hidalgo.

Se seleccionaron los expedientes de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- a) Pacientes internos en el periodo del 1 de Enero al 31 de Diciembre de 1996.
- b) De un mes a 12 años de edad.
- c) Con dos o más medicamentos en su prescripción.
- d) Con tres o más días de Estancia Intrahospitalaria (EIH).

Se les asignó un número consecutivo como identificación para su análisis. Los datos de los expedientes se obtuvieron a partir de la hoja frontal, notas de evolución, hojas de anestesiología, de resultados de laboratorio, indicaciones médicas y hojas de enfermería. Se utilizó para el registro de la información obtenida, el formato de Perfil de Medicación de Paciente (PMP) (Apéndice I) los cuales fueron identificados con la clave del expediente; en donde se registró el nombre del paciente, clave del expediente, sexo, edad, diagnósticos de egreso, días de EIH, número de medicamentos indicados y administrados; datos de medicación: nombre genérico, dosis, intervalo, vía y fecha de administración; y observaciones de importancia para el estudio.

Se determinó a partir del PMP la distribución de los pacientes de acuerdo a sexo, edad, diagnóstico, así como el número diagnósticos incluyendo la neumonía.

Se obtuvieron los días de EIH por paciente, el número de medicamentos administrados e indicados por paciente y el total de estos en el estudio.

A partir de los datos del PMP se detectaron las Interacciones Farmacológicas Potenciales (IFP) utilizando los siguientes paquetes computacionales Drug Interaction Programs (DIP ©, apéndice III), Physicians Desk Referens (PDR's ©, apéndice IV) y MICROMEDEX, INC. (Apéndice V).

En el formato de "DETECCIÓN DE IFP" (apéndice II), se registró la fuente de información, IFP, su mecanismo de acción, clasificación, categoría de las IF; observaciones y /o recomendaciones; el número de IFP y el número de fármacos interactuantes.

Se determinó las IFP totales y promedio por paciente, así como el número de fármacos interactuantes y número de interacciones por fármaco.

Se obtuvo las IFP más frecuentes y se clasificaron de acuerdo a su mecanismo de acción como: farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas, se clasificaron según su inicio y severidad.

Se relacionaron el número de medicamentos administrados y días de EI y entre el número de medicamentos administrados con el número de IFP por paciente.

Se difundió los resultados en el boletín informativo del hospital. (Apéndice VI)

RESULTADOS

El departamento de Epidemiología reportó un total de 2008 pacientes hospitalizados durante 1996, de los cuales 263 (13.1%) fueron de Neumonía, de éstos se excluyeron 54 por no cumplir los criterios de inclusión en su mayoría en los días de EIH, seleccionando 209 (10.4%).

La población en estudio se caracterizó de acuerdo a su sexo en un 60 % masculino y 40 % femenino (gráfica 1).

Se obtuvo que el 27.3% de los niños afectados con neumonía fueron los de 1-2 años (gráfica 2).

Los pacientes con neumonía presentaban dos o más diagnósticos asociados (tabla 1) predominando la anemia, desnutrición y alguna encefalopatía, como problema de fondo (tabla 2). Esto originó que la distribución de los días de EIH variara desde 3 hasta 26 días siendo la de predominio entre 3-7 días.

Se revisaron las hojas de indicaciones médicas para la obtención del número de medicamentos indicados, que variaron desde 2 hasta 28 medicamentos, predominado 5 medicamentos por paciente (gráfica 4).

De las hojas de enfermería se determinaron los medicamentos administrados por paciente, que se distribuyeron entre 3- 33 medicamentos, con predominio entre 6 medicamentos por paciente (gráfica 5).

A partir del PMP se identificaron un total de 80 fármacos administrados. El total de IFP en todo el estudio fueron 126 las más frecuentes, las cuales se muestran en la tabla 3, mismas que se clasificaron según su mecanismo de acción en Farmacocinéticas, Farmacodinámicas y Farmacéuticas, presentandose las farmacodinámicas con mayor frecuencia. Se clasificaron según su categoría de inicio y severidad, donde se obtuvo que 9 de las 18 IFP de mayor frecuencia tanto su inicio como su severidad eran inespecíficas (en los antibióticos por ejemplo).

Entre las IFP más frecuentes se encontró que los antibióticos: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, polimixina) y los beta-láctámicos (penicilina G, ampicilina, dicloxacilina, amoxicilina) interaccionaban tanto "in vitro " como "in vivo".

La furosemida fue uno de los fármacos con mayor potencial a interaccionar, es importante remarcar que su uso se indicó posterior a las transfusiones sanguíneas en los pacientes anémicos, además de ser parte

de la terapéutica de elección de las cardiopatías junto con el captopril, espironolactona, que también se utilizaron en el estudio.

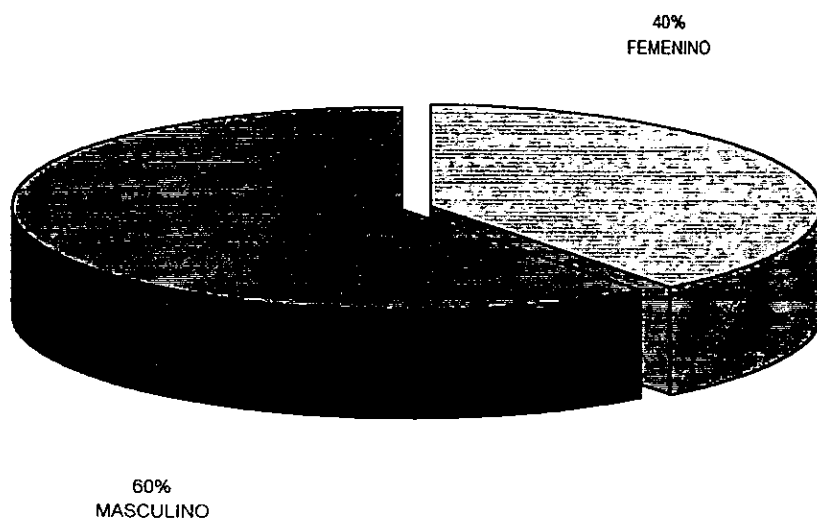
Algunos de los niños hospitalizados presentaban además de la Neumonía alguna patología del Sistema Nervioso; para estos se utilizaron anticonvulsivos que tienen una gran probabilidad de presentar IFP, tal es el caso de la dexametasona- fenobarbital, la cual su severidad es moderada y que en este estudio se presentó frecuentemente.

El 26% de los pacientes presentaban al menos una IFP, el resto de la población varió de 2 - 39 IFP por paciente (tabla 4).

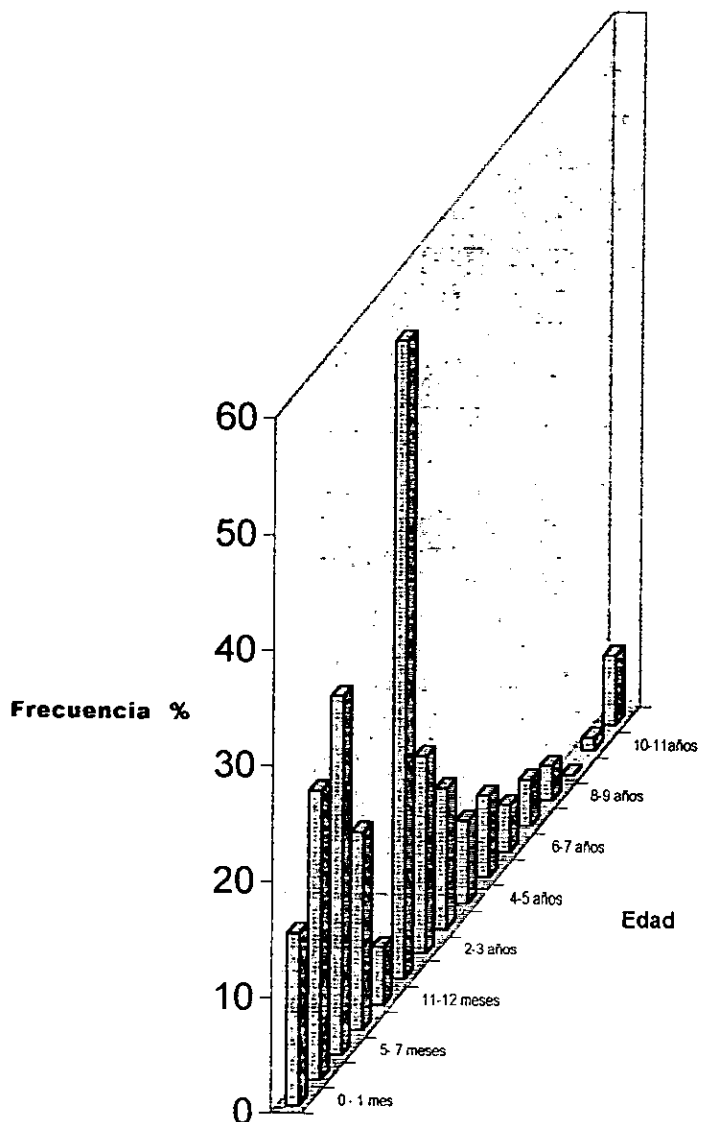
El número de Fármacos interactuantes (FI) por paciente se encuentra desde 2 hasta 18 fármacos (tabla 5). Entre los más frecuentes se encontró: furosemida, ranitidina, fenitoína, gentamicina, amikacina, dicloxacilina y cloramfenicol (gráfica 6). Del total de fármacos administrados se determinó que el 67% de estos presentaron potencial a interactuar (tabla 6).

Se relacionaron los resultados obtenidos de medicamentos administrados y los días de EIH donde se obtuvo que al aumentar los días de EIH aumenta el número de medicamentos administrados (gráfica 7).

De la misma manera se realizó la relación entre el número de medicamentos administrados y el número de IFP por pacientes, donde se observa la tendencia; que al aumentar el número de medicamentos administrados aumenta el número de IFP (gráfica 8).



Gráfica 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON NEUMONÍA DE ACUERDO A SU SEXO.



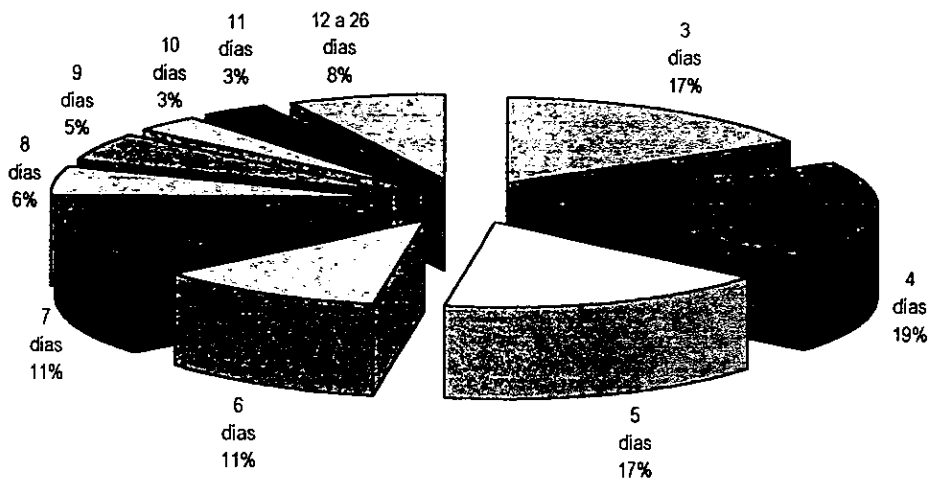
Gráfica 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON NEUMONÍA DE ACUERDO ASU EDAD.

TABLA 1. NÚMERO DE DIAGNÓSTICOS POR PACIENTE.

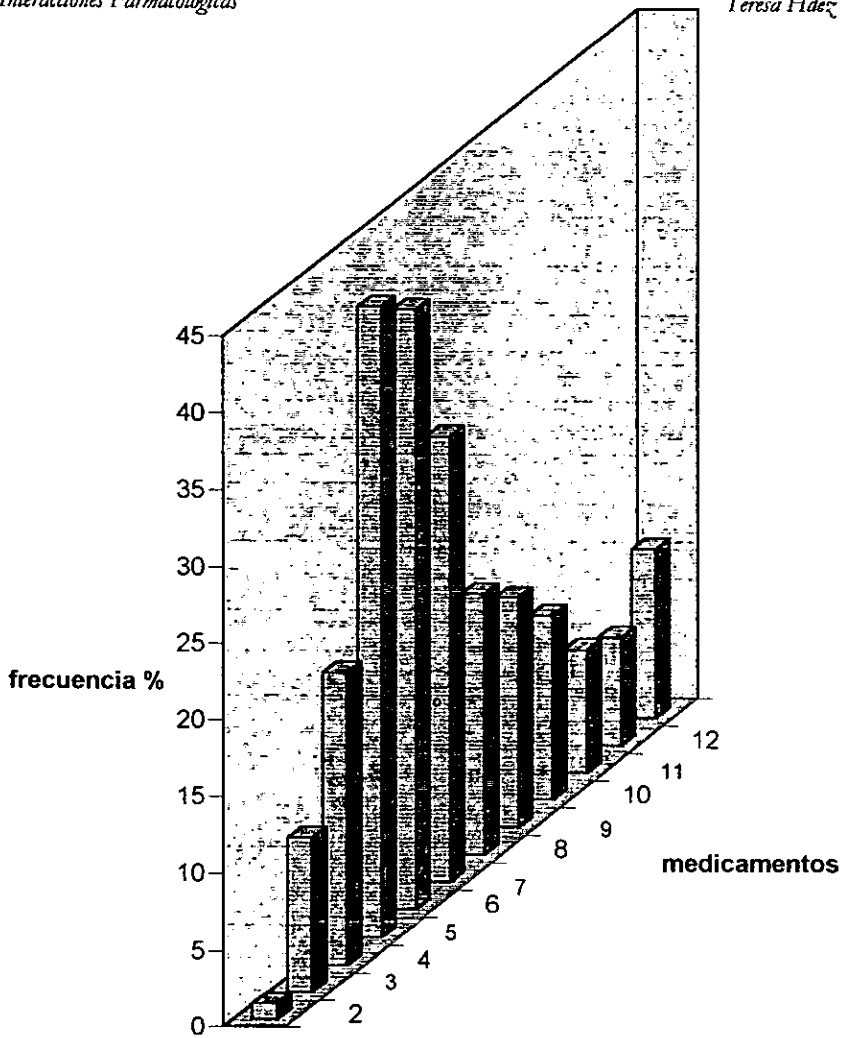
| NO. DE DIAGNÓSTICO POR PACIENTE. | FRECUENCIA (%) |
|----------------------------------|----------------|
| 1 | 15.8 |
| 2 | 45.0 |
| 3 | 37.3 |
| 4 o más | 1.9 |

TABLA 2. DIAGNÓSTICOS ASOCIADOS PRESENTADOS INCLUYENDO LA NEUMONÍA.

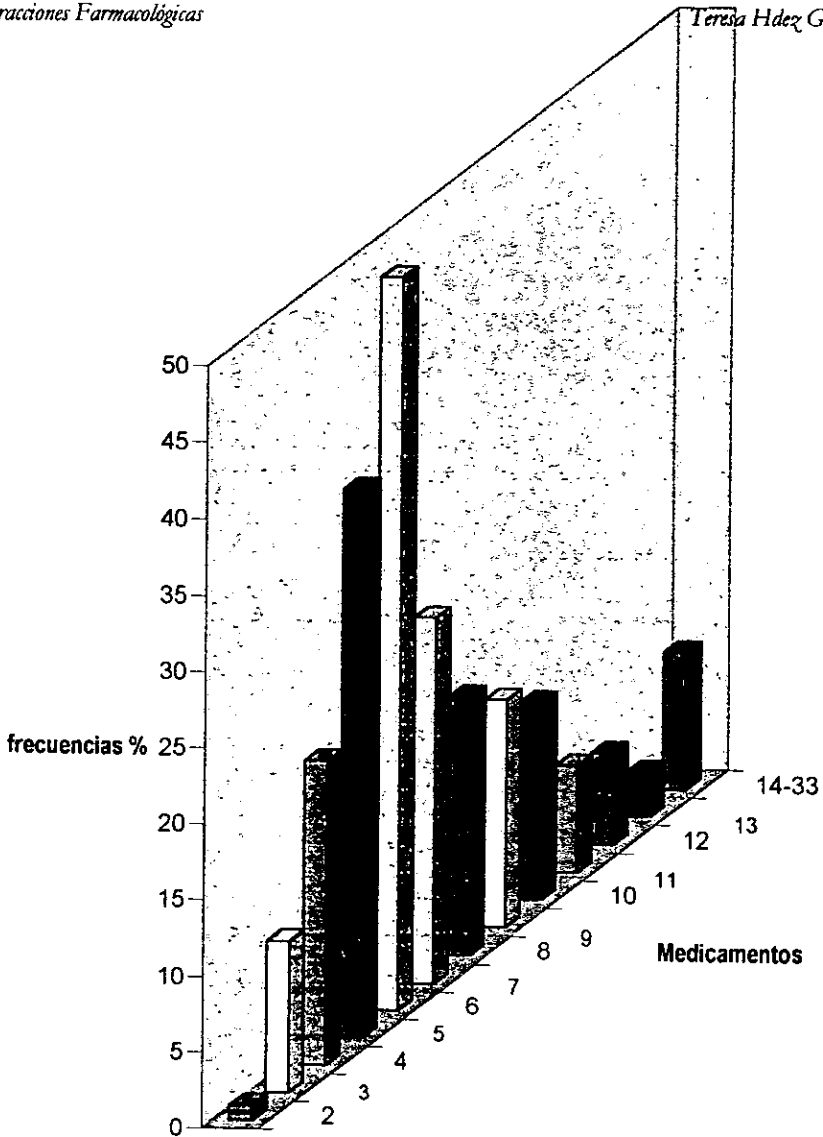
| DIAGNÓSTICO | FRECUENCIA % |
|-------------------------------|--------------|
| NEUMONÍA | 100 |
| ANEMIA | 36.4 |
| DESNUTRICIÓN | 26.8 |
| AMIGDALITIS Y/O FARINGITIS | 11 |
| ASMA O HIPERREACTOR BRONQUIAL | 8.1 |
| RETRASO PSICOMOTOR | 5.3 |
| CONJUNTIVITIS | 4.8 |
| RINOFARINGITIS Y/O LARINGITIS | 4.3 |
| ENCEFALOPATÍAS | 3.3 |
| BRONQUIOLITIS | 3.8 |
| CARDIOPATÍA | 3.3 |
| PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL | 1.9 |
| CRISIS CONVULSIVA | 1.9 |
| NEUMONÍA CON LOBECTOMÍA | 1.9 |
| MONILIASIS | 1.9 |
| GASTROENTERITIS | 1.9 |
| DERMATOSIS | 1.9 |
| OTÍTIS | 1.4 |
| REFLUJO ESOFÁGICO | 1.0 |
| SÍNDROME ICTÉRICO | 1.0 |
| SÍNDROME DE DOWN | 1.0 |
| HIPOGLUCEMIA | 0.5 |
| SEPTICEMIA | 0.5 |
| ESTOMATITIS HERPÉTICA | 0.5 |
| ENTEROCOLITIS | 0.5 |
| PARASITOSIS | 0.5 |



Gráfica 3. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA DE PACIENTES CON NEUMONÍA.



Gráfica 4. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE MEDICAMENTOS INDICADOS POR PACIENTE CON NEUMONÍA.



Gráfica 5. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE NÚMERO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR PACIENTE CON NEUMONÍA.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES (IFP) MÁS FRECUENTES. (De acuerdo a su mecanismo de acción)

| IFP | FRECUENCIA (%) | MECANISMO DE LA INTERACCIÓN. | CLASIFICACIÓN |
|--------------------------------|----------------|---|--------------------------------|
| Ampicilina – Gentamicina | 12.4 | Disminuye el efecto del aminoglucósido (amg), inactivación "in vitro". | Farmacodinámica y Farmacéutica |
| Amikacina – Dioxacilina | 10.5 | Disminuye el efecto del amg, e inactivación "in vitro". | Farmacodinámica y Farmacéutica |
| Cloramfenicol – Dioxacilina | 8.1 | Se enmascara el efecto de la penicilina. | Farmacodinámica |
| Penicilina G – Acetylcisteina | 7.7 | Disminuye la eficacia de la penicilina ya que aumenta MIC*. | Farmacodinámica |
| Amikacina- Penicilina G | 7.7 | Disminuye el efecto del amg, inactivación "in vitro". | Farmacodinámica y Farmacéutica |
| Aminofilina – Salbutamol | 5.3 | Aumenta el metabolismo de la teofilina. | Farmacocinética |
| Acetaminofen – Cloramfenicol | 5.3 | Aumenta la toxicidad del cloramfenicol. | Farmacocinética |
| Ampicilina – Amikacina | 4.8 | Disminuye el efecto del amg e inactivación "in vitro". | Farmacodinámica y Farmacéutica |
| Furosemida – Acetaminofen | 3.8 | No es específico | No es específica |
| Furosemida – Gentamicina | 3.8 | Aumenta la ototoxicidad | Farmacodinámica |
| Cloramfenicol – Penicilina G. | 3.8 | Disminuye el poder bactericida de ambos. | Farmacodinámica |
| Amikacina- Polimixín | 3.3 | Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. | Farmacodinámica |
| Dioxacilina – Penicilina G | 3.3 | Hay efectos aditivos en las RAM**. | Farmacodinámica |
| Amikacina – Furosemida | 3.3 | Aumenta la nefrotoxicidad y la ototoxicidad. | Farmacodinámica |
| Amikacina – Amoxicilina | 2.9 | Disminuye el efecto del amg e inactivación "in vitro" | Farmacodinámica y Farmacéutica |
| Captopril – Furosemida | 2.9 | Disminuye el efecto diurético y disminuye la tensión arterial más fácilmente. | Farmacodinámica |
| Dexametasona – Fenobarbital | 2.4 | Disminuye el efecto del corticosteroide ya que su metabolismo. | Farmacocinética |
| Furosemida-Espironolactona | 2.4 | Potencia el efecto diurético | Farmacodinámica |
| Captopril – Cloruro de Potasio | 2.4 | Hay una hipercalcemia. | Farmacodinámica |

* MIC: Concentración Mínima Inhibitoria.

** RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES (IFP) MÁS FRECUENTES. (De acuerdo a su categoría)

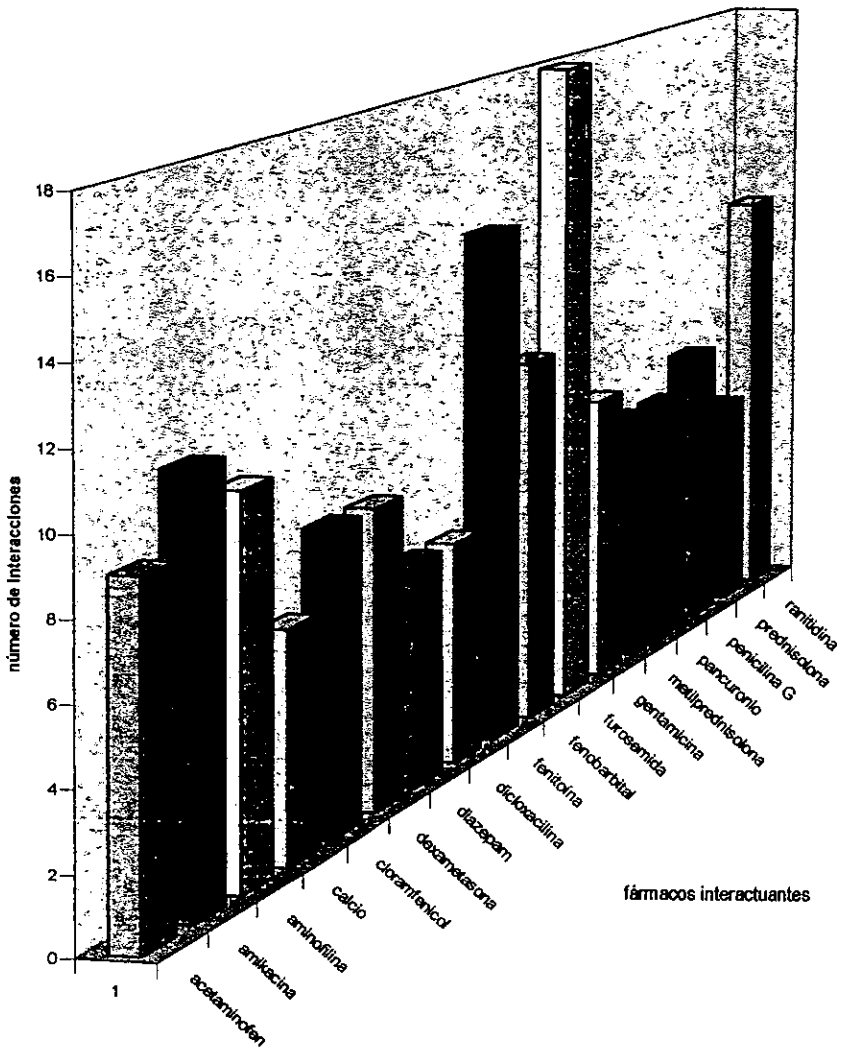
| IFP | INICIO | SEVERIDAD |
|--------------------------------|---------------|---------------|
| Ampicilina – Gentamicina | no específico | no específica |
| Amikacina – Dicloxacilina | no específico | no específica |
| Cloranfenicol - Dicloxacilina | rápido | no específica |
| Penicilina G - Acetylcisteina | no específico | no específica |
| Amikacina – Penicilina G | no específico | no específica |
| Aminofilina – Salbutamol | no específico | menor |
| Acetaminofen – Cloramfenicol | tardío | menor |
| Ampicilina – Amikacina | no específico | no específica |
| Furosemida – Acetaminofen | no específico | no específica |
| Furosemida – Gentamicina | rápido | moderada |
| Cloranfenicol - Penicilina G | tardío | mayor |
| Amikacina - Polimixin | no específica | no específica |
| Dicloxacilina - Penicilina G. | no específico | no específica |
| Amikacina – Furosemida | rápido | moderada |
| Amikacina - Amoxicilina | no específico | no específica |
| Captopril – Furosemide | rápido | moderada |
| Dexametasona – Fenobarbital | tardío | moderada |
| Furosemida – Espironolactona | rápido | moderada |
| Captopril – Cloruro de Potasio | tardío | mayor |

TABLA 4. FRECUENCIA DE IFP POR PACIENTE.

| No. IFP POR PACIENTE | FRECUENCIA (%) |
|----------------------|----------------|
| 0 | 45 |
| 1 | 25.8 |
| 2 | 11.5 |
| 3 | 2.9 |
| 4 | 4.8 |
| 5 | 2.9 |
| 6 | 0.5 |
| 9 | 1.9 |
| 10 | 1.0 |
| 11 | 1.4 |
| 12 | 0.5 |
| 15 | 0.5 |
| 16 | 1.0 |
| 39 | 0.5 |

TABLA 5. FRECUENCIA DE FÁRMACOS INTERACTUANTES (FI) POR PACIENTE.

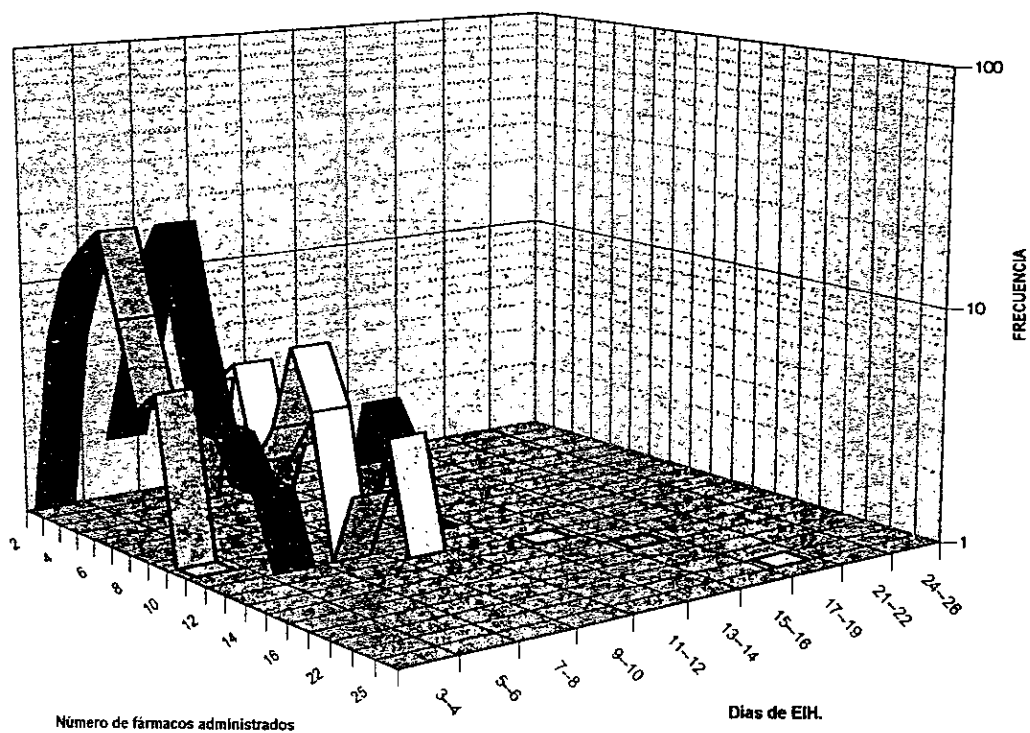
| No. FI POR PACIENTE | FRECUENCIA % |
|---------------------|--------------|
| 0 | 45 |
| 2 | 25.8 |
| 3 | 9.6 |
| 4 | 5.7 |
| 5 | 4.3 |
| 6 | 1.4 |
| 7 | 1.4 |
| 8 | 3.3 |
| 9 | 1.4 |
| 10 | 0.5 |
| 11 | 0.5 |
| 13 | 0.5 |
| 18 | 0.5 |



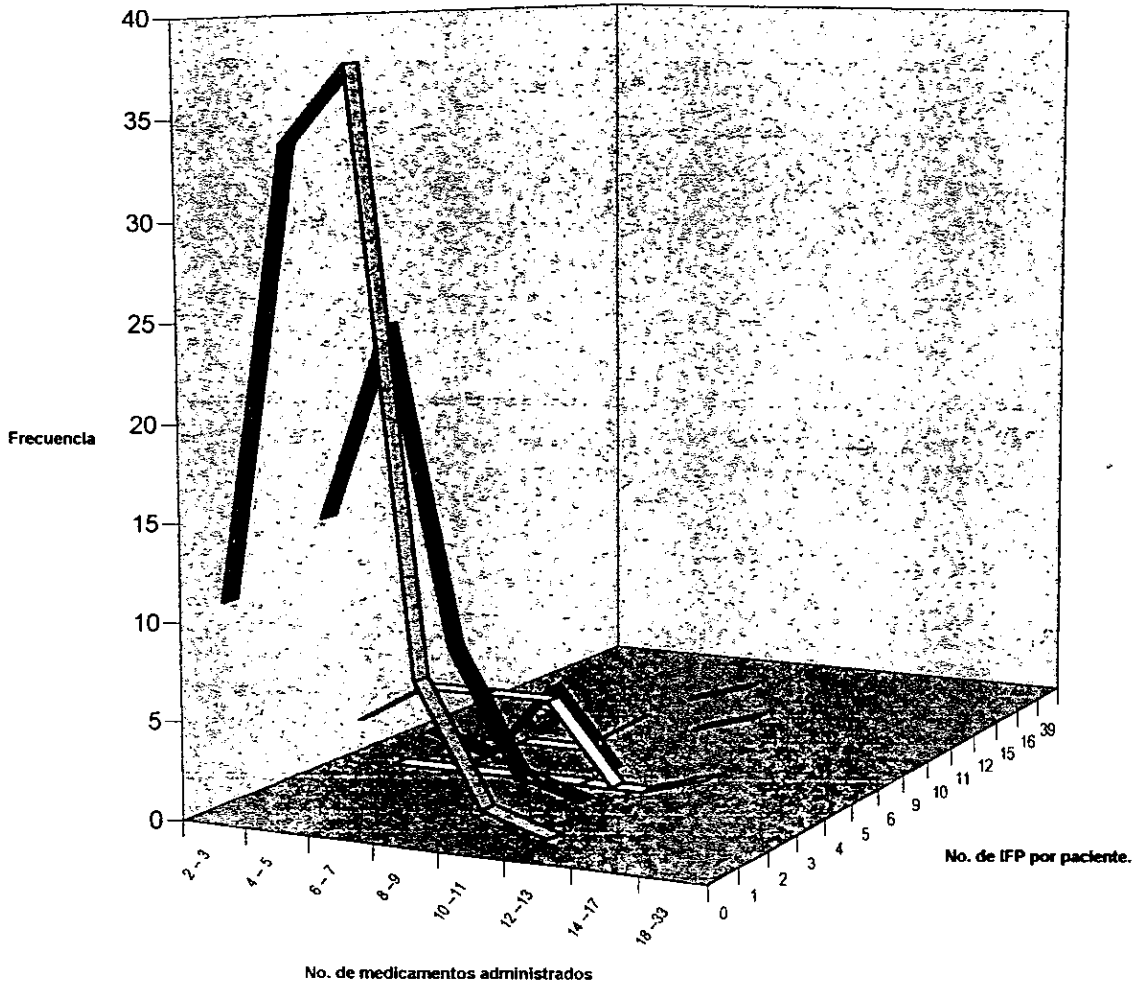
Grafica 1. NÚMERO DE INTERACCIONES POR FÁRMACO INTERACTUANTE.

TABLA 6. TOTAL DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS Y MEDICAMENTOS INTERACTUANTES.

| | NÚMERO TOTAL |
|-----------------------------|--------------|
| Medicamentos administrados | 80 |
| Medicamentos interactuantes | 54 |



Gráfica 7. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS Y LOS DÍAS DE EIH.



Gráfica 8. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS Y EL NÚMERO DE IFI POR PACIENTE

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La neumonía no tiene tendencia para que se presente en un sexo específico, sin embargo en este estudio se presentó en un 60 % en varones (gráfica 1), según nuestra muestra, nos indica que en esta zona los varones tienen mayor probabilidad de enfermarse o bien que hay más hombres que mujeres.

El grupo etéreo afectado por neumonía, fueron los lactantes (gráfica 2), en esta edad la neumonía es de origen viral en un 55-85 % y si es de origen bacteriano las bacterias involucradas son el neumococo y *Haemophyllus influenzae* (36). El tratamiento terapéutico se inicio en la mayoría de los casos con penicilina G, en algunos casos algún antiinflamatorio, y/o mucolítico y fisioterapia pulmonar (37). Lo ideal hubiera sido realizar un antibiograma con determinación de MIC del antibiótico sensible, en caso de que fuera de origen bacteriano; sin embargo, por las condiciones y/o políticas de algunos hospitales no se realiza en la mayoría de los pacientes.

El tener más de dos diagnósticos (tabla 2) implica la administración de más medicamentos dentro de la terapia de los pacientes y además esto nos puede aumentar los días de EIH, como sucedió en nuestro estudio.

Las enfermedades presentadas en la población en estudio además de la neumonía (tabla 2) fueron del Sistema Nervioso, metabólicas, cardiovasculares, genéticas entre otras, lo que mostró que en el estudio se presentara la utilización de una diversidad de fármacos que no se incluyen dentro de la terapia medicamentos de las enfermedades respiratorias específicamente.

El aumento en los días de EIH (gráfica 3) conlleva a mayores gastos tanto para el paciente como el hospital y en si en la economía del país (40).

Comparando la gráfica 4 y la gráfica 5, se observa que el número de medicamentos indicados no es igual al número de medicamentos administrados, lo que en teoría debiera ser, sin embargo esta diferencia nos pone a pensar la presencia de errores de medicación, en primero las fuentes de obtención de los datos fueron diferentes, lo que reafirma nuestro pensar; tomando la definición de error de medicación: que es una desviación de la orden médica escrita en el expediente del paciente (41). Como muchos pacientes se restablecen y son dados de alta en la mayoría de las veces, estos errores probablemente no tengan consecuencias clínicas, sin embargo no dejan de ser errores.

La mayor parte del equipo de salud están involucrados en la presencia de estos errores y no se tiene de alguna manera el conocimiento del número tan alto en que se presentan (42,43). En México se han realizado pocos estudios de errores de medicación y de estos su mayoría han sido en pediatría, con lo que nos demuestra la alta incidencia de los errores cometidos por el médico y/o la enfermera (44). Es importante retomar esta información ya que este resultado se remite a la necesidad de evitarlos de alguna forma ya sea con la planeación de un programa para la detección y el control de errores de medicación.

De los 80 fármacos diferentes indicados se detectaron 126 IFP totales en el estudio, entre las cuales estuvieron involucradas, antibióticos, anticonvulsivos, antipiréticos, anestésicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, entre otros, debido a las diferentes patologías asociadas a la neumonía en los pacientes.

Entre las IFP más frecuentes detectadas predominaron las que suceden entre antibióticos (tabla 2), antibióticos-furosemida, furosemida-acetaminofen, todas ellas como muestra de la polifarmacia que se lleva a cabo en la actualidad, dentro de las farmacoterapias de las diferentes enfermedades.

Todas estas IFP se clasificaron según su mecanismo de acción, predominado las farmacodinámicas como en lo reportado en la literatura (6), debido a la búsqueda en la mayoría de los casos a un sinérgismo. Estas IFP son previsibles si se conoce la farmacología de cada uno de los fármacos, se puede evitar su uso concomitante, realizar cambios en los horarios de administración, monitorizar a los fármacos a utilizar como una alternativa para la prevención de dichas IFP y/o valorar el riesgo - beneficio ya que en algunos casos no se puede evitar estas combinaciones, sin embargo se debe vigilar la respuesta del paciente (6,12).

Las IFP pueden presentar cambios en la farmacocinética de algún de los fármacos interactuantes, en esta investigación se presentó entre aminofilina y salbutamol, donde se tiene como resultado un incremento en el aclaramiento de la teofilina, por esto es necesario que se realice un "monitoreo" de las concentraciones y un ajuste en la dosis de la teofilina para mantener la concentraciones terapéuticas séricas de la teofilina y se observe la respuesta deseada para estos pacientes con asma (45), como el caso a los niños que presentaron hiperreactor bronquial además de la neumonía.

Los aminoglucósidos disminuyen su eficiencia al interactuar con los beta- lactámicos, tanto "in vivo" como "in vitro", en nuestro trabajo las IFP más frecuentes fueron la ampicilina-gentamicina, amikacina-

dicloxacilina, amikacina-penicilina, amikacina-ampicilina, amikacina-amoxicilina, se debe tomar en cuenta esta interacción en el momento de la administración, al mezclarlos en bolo intravenoso o cuando se este aplicando el aminoglucósido por infusión continua y así evitar la interacción farmacéutica (46).

Como se mencionó anteriormente esta IFP también sucede "in vivo", teniendo mayor probabilidad de presentarse en los pacientes con insuficiencia renal, donde se tiene que "monitorear" con mayor insistencia las concentraciones séricas de los aminoglucósidos (47). Ambos tipos de IFP nos refleja una falla terapéutica, ya que no se obtienen los efectos deseados; es responsabilidad del farmacéutico informar la manera adecuada de aplicar este tipo de medicamentos para evitar la inactivación de dichos antibióticos, a su vez de notificar al médico de la presencia de dicha IFP (18,48).

Entre otras de las IFP a considerar se encontró la del cloramfenicol-beta-lactámico (penicilina G, dicloxacilina), donde el efecto bactericida de la penicilina se ve enmascarado, disminuyendo la eficacia de la antibioticoterapia y junto con ello la permanencia de la infección por más tiempo, lo que en alguna forma nos pudiera provocar un aumento en EIH, costos, etc.(49).

Es importante notificar a los médicos tratantes que el uso concomitante de antibióticos del mismo grupo farmacológico, es decir utilizar penicilina G y dicloxacilina, amikacina-polimixina, en ambos casos se debe tener un ajuste de dosis, ya que presenten efectos aditivos, así como en sus RAM's; para el caso de los aminoglucósidos aumenta la nefrotoxicidad en el paciente (50).

En nuestro estudio los mucolíticos de elección fueron la bromhexina y la acetilcisteína, los cuales se utilizaron en combinación con la penicilina G, es de considerar para la toma de un antibiograma con reporte de su MIC, ya que la presencia de la acetilcisteína disminuye la eficacia de la penicilina por aumento de la MIC, aunque esta IFP no es de importancia clínica por las dosis de la penicilina, sin embargo hay que reportarla para tener el conocimiento de ella para la evaluación de este antibiótico(51).

Las IFP presentadas con furosemida difiere entre fármacos, ya que en combinación con el acetaminofen se dice que hay cambios en su efecto diurético, aunque su mecanismo de acción no esta bien definido, así como su inicio y severidad, por lo cual debe considerarse como un IFP a estudiar para la determinación de la trascendencia de ésta IFP dentro de la clínica (52). Otra IFP de la furosemida es con gentamicina y/o amikacina donde se aumenta el riesgo de ototoxicidad (53). En el caso del uso de furosemida con antihipertensivo como el captopril y la espironolactona, que en ambos casos se ve alterado el

efectodiurético de la furosemida, a su vez repercute en la tensión arterial, siendo esto de importancia clínica, situación que el médico debe tener en cuenta del sinergismo que esta obteniendo y su control en caso necesario (54).

Como se mostró con anterioridad la presencia de las patologías de fondo de algunos pacientes (tabla 2) con neumonía, favorecen a la presencia de IFP con su tratamiento de base y el de la neumonía, como en el caso del fenobarbital-dexametasona, donde se presenta una disminución del efecto del corticosteroide debido al metabolismo hepático de los mismos, de tal manera que se recomienda que se cambie el antiinflamatorio y/o la dosis del mismo (55).

El uso frecuente de cloruro de potasio en los hospitales, como electrolito de elección, es de considerar para cuando se utilice con captopril, ya que esta IF es de una severidad mayor, que pone en peligro la vida del paciente; teniendo en cuenta que las concentraciones séricas de potasio se ven aumentadas; esta hipercalcemia es de importancia clínica que puede repercutir sobre los pacientes(56).

Como se pudo observar la presencia de IFP detectadas es este estudio, de acuerdo a su mecanismo de acción deben ser consideradas por la trascendencia de las mismas, ya que aunque su inicio varío; como en el caso de los aminoglucósidos-beta-lactámicos (ya comentados) su inicio es inespecífico, al igual que su severidad, por lo que para este caso se necesitan más estudios clínicos de los mismos, por lo que hay que tener cuidado, ya que su inicio puede ser rápido o tardío, que puede ser severa, moderada o leve; de tal manera que se tiene que tener una comunicación continua entre el equipo de salud con este tipo de IFP.

Las IFP con cloramfenicol-dicloxacilina y penicilina G, donde su inicio es muy rápido y su severidad es moderada se deben considerar clínicamente, ya que juntos son menos bactericidas que separados. El cloramfenicol en combinación con acetaminofen donde su inicio es tardío y su severidad es menor, es recomendable que se sustituya en este caso por otro antipirético, pero esta IFP necesita ser más estudiada (57, 58).

En términos generales el inicio de la presencia de las IF es de considerar para la valoración de la respuesta esperada, así como la evaluación y tratamiento oportuno de las reacciones adversa como en el caso de las IFP con aminoglucósidos que provocan ototoxicidad (53).

La realización de los estudios pertinentes para la valoración de la severidad de las IFP, se hacen necesarios para disminuir de una forma la EIH debidas a IF y a su vez valorar el riesgo - beneficio para el paciente y el costo para el hospital (24). En este caso se encontró que el 10% de las IFP más frecuentes detectadas son de severidad mayor, que pueden producir un daño permanente; mientras que un 26% son de severidad moderada las cuales deterioran en un momento determinado el estado del paciente. Estas se deben de tomar en cuenta para la acción oportuna en la práctica clínica.

De acuerdo a la tabla 4, el 26% de los pacientes presentaban al menos una IFP, que en su mayoría son entre antibióticos, sin embargo el dato que muestra que un paciente llegó a presentar 39 IFP involucro tanto un número alto de fármacos administrados como interactuantes (18 FI); dato que sobrepasa lo reportado en otros estudios (19,22,23), este resultado probablemente se debió a la variabilidad inter e intraindividual, por lo que se presentaron cambios dentro de su farmacoterapia: antibióticos, analgésicos, anestésicos, etc. Esto nos refleja que en la clínica estas variabilidades se dan con frecuencia y aún más en las salas de cuidados intensivos.

Según la tabla 5 el número de FI por paciente varía desde 2 - 18, indicativo para considerar en el seguimiento de la terapéutica y la participación del farmacéutico para la disminución de las IFP brindando la información pertinente al resto del equipo de salud (10).

Del total de fármacos administrados, se determinó que el 67% de estos presentaban potencia para interactuar (tabla 6): Se reportaron los FI más frecuentes (gráfica 6), se observó que los fármacos interactuantes de mayor frecuencia utilizados, no se encuentran dentro de la terapéutica de la neumonía específicamente (a excepción de los antibióticos), sin embargo la presencia de este tipo de fármacos es indicativo para que se detecten en todas las patologías las IFP, y junto con ello la necesidad de 24 horas del farmacéutico dentro del hospital, así como su participación continua dentro del comité de farmacia y terapéutica (59,60).

En el estudio se mostró que al aumentar los días de EIH aumenta el número de medicamentos administrados (gráfica 7). Esto se da ya sea por los cambios diarios en la farmacoterapia del mismo paciente y/o por las complicaciones o diagnósticos asociados a la neumonía, que hace que ameriten tratamientos hospitalarios y presencia de la polifarmacia (61).

Según la gráfica 8, muestra como al aumentar el número de medicamentos administrados aumenta el número de IFP por paciente, datos similares a lo reportado en la literatura, donde se dice que la probabilidad de que se presente una IF crece al aumentar el número de medicamentos administrados, por lo que se tiene que tener cuidado en la utilización de la polifarmacia, frente a ésta situación el farmacéutico debe de notificar las IF. Estudios realizados en México muestran también este tipo de resultados que son similares a los del extranjero (61,62).

CONCLUSIONES.

Con los resultados obtenidos se llegaron a las siguientes conclusiones:

- Al analizar los expedientes clínicos de la población en estudio se pudo detectar las IFP en la farmacoterapia de la neumonía y enfermedades asociadas, con la ayuda de paquetes computacionales agilizando el trabajo del Farmacéutico.
- Se puede decir que la incidencia de las IFP en esta población estudiada es alta, ya que el 55% de los pacientes presentaron al menos una IFP.
- Se logró identificar y clasificar a las IFP de acuerdo a su mecanismo de acción y categoría, analizando y discutiendo la trascendencia de las IFP detectadas en este estudio al igual que su relevancia clínica y su relación con lo encontrado con la literatura.
- La "monitorización" de los niveles plasmáticos es la respuesta más frecuente para la comunicación de la presencia de una interacción.
- De una manera con este tipo de investigación se puede colaborar para la mejora de la calidad del cuidado médico a través de alertar a los profesionales de salud acerca de las IFP y así contribuir a prevenirlas y/o evitarlas, tanto en ámbito hospitalario como ambulatorio.
- Es importante la actuación conjunta del equipo de salud para la detección de IFP, ya que esto nos lleva a proporcionar un mejor cuidado del paciente y sobre todo a la integración del Farmacéutico en la práctica clínica.
- Es responsabilidad del Farmacéutico clínico con sus conocimientos en las diferentes áreas clínicas y de laboratorio contribuya junto con el médico, para la valoración de las Interacciones Farmacológicas de importancia clínica.
- Este estudio retrospectivo queda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo como una base para la detección de IF el hospital en un futuro.

SUGERENCIAS.

- La selección de la población no se debe de limitar, ya que cualquier estudio clínico epidemiológico es de vital importancia para un país como México que no cuenta con muchos estudios en este campo de la Farmacia Hospitalaria.
- Para la detección de las IFP no sólo hay que apoyarse de las bases datos electrónicas, sino también de los libros y artículos, que son el origen de estas bases de datos, con la finalidad que la notificación de toda IFP deba estar bien documentada para su detección.
- Es el farmacéutico clínico que junto con el resto del equipo de salud contribuye a la detección de las IFP, de aquí el fundamento de la necesidad de este profesional dentro de todos los hospitales en Pachuca y México entero.
- Se debe investigar más acerca de las IFP con todas las patologías y en todo el Hospital del Niño DIF Hidalgo de una manera prospectiva; además de poder montar un sistema de detección de IFP con el apoyo del Laboratorio Clínico.
- Queda de base esta investigación para que de alguna manera se puedan dar cambios en la terapéutica médica, por ejemplo racionalizar el uso de antibióticos, que de una manera contribuiría a la reducción de EIH en los pacientes y los gastos que esto implica.
- Se recomienda al personal médico que se retome las IFP encontradas de severidad mayor: cloranfenicol- penicilina G, captopril – cloruro de potasio, para que se realice una acción oportuna en la clínica.
- En el Hospital del Niño DIF Hidalgo se cuenta con el servicio de Farmacia que parece ser el más indicado para realizar, dar a conocer y sugerir normas de actuación y control ante las distintas Interacciones Farmacológicas. Además de contar con el sistema de información, que contiene la base de datos recomendable como lo es el MICROMEDEX, INC. Se recomienda que los profesionales de la salud de este Hospital soliciten y busquen apoyo por este servicio para una mejor atención a los niños hidalguenses.

**“GRANDE ES AQUÍ LA DIVERSIDAD AÚN EN LA
ACCIÓN, PUES LO QUE HACE PROSPERAR A UNOS,
ES PARA OTROS VENENO MORTAL”.**

TITO LUCRECIO (109-55 a.C.)

Obtener lo que deseas, implica sacrificio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. - Hansten P., "Drug interactions" 4ª Ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1979 p.1-5
2. - Veluz S. "Interacción de medicamentos" Edit. Interamericana, México, D.F. 1991. p.Vii -Vii.
- 3 - Grahame-Smith D. "Drug Interactions" Edit. University Park Press; London Engleand, 1977. p. 3-13.
4. - "Drugs in hospitals" . Report on the Fourteenth European Symposium on Clinical Pharmacological. Edit. by World Health Organization Regional Office for Europe, 1985, p 4.
5. - Goodman y Guilman. " Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" 9a. Edit. Medica panamericana, 1995, p. 1639-1642.
6. - Avery GS. "Drug Interactions That Really matter: A guide to major importance Drug Interactions" in *Drugs*, 1977: 14. p 132-146.
7. - Stokley I. "Drug Interactions" Edit. by Publications Blackwell Scientific in Great Britain, 1981, p X - XII.
8. - Barry M. "Interactions whit alcohol" in *The Practitioner*, 1991: 235 p. 270-272.
9. - Davies D. "Textbok of Adverse Drug Reaction " 3ª ed. Edit. University Press. Oxford, New York, 1987, p 1-11.
10. - Mejer I. "Pharmacy on trial: Reduce the risk of malpractice liability by understanding the duty to warn" in *Pharmacy Practice*, 1994 :190. p 89-96.
11. - Rowland M. and Tozer T. "Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Aplications" 2a. ed. Edit. Lea & Febiger, U.S.A. 1980, p. 255 - 274.
12. - Gordon T. and Brodie M. "Drug Interaction that Matter a Critical Reaprasial" in *Drugs*, 1988:36, p. 83 - 110.
13. - Walley T. "Drug interaction with OTC's" in *The practitioner*, 1991: 235, p. 170-173.
14. - Oga S. "Interçoes medicamentosos" in *Infarma*, 1992, p. 8-10.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

15. - Guía Farmacológica de la terapéutica: área 4. Atención Primaria, INSALUD Madrid, España, p.ap 3-18.
16. - Tamai I. et al. " Analysis of drug-drug interactions among nursing home residents" in American Journal Hospital Pharmacy 1986: 49; p. 1567 - 1569.
17. - Shane R. "Prerequisites for Pharmaceutical care" American Journal Hospital Pharmacy. 1992:49, p. 2790-2791.
18. - Carl G. "Pharmacist's duty to warn of drug interactions" in American Journal Hospital Pharmacy, 1992: 49, p. 2787-2789.
19. - Lai H. "Drug interactions their mechanism and implications" in Indian Journal Pediatric, 1987:54, p.65-68.
20. - Rodríguez M., Bravo P., y Varga M. "Detección mediante un sistema computacional de las Interacciones medicamentosas en las prescripciones emitidas en el consultorio adosado de especialidades del hospital San Jose, Chile" en *Revista de la Organización de Farmacéuticos IberoLatinoamericana*. 1997:5, p. 110-120.
21. - Cramer R., Skeld D., Greene J., et al "Drug Interacción monitoring program in a community hospital" in *American Journal Pharmacy*, 1992: 49, p. 627-631.
22. - May F. and Cieff L. "Drug interactions and multiple drug administración" in *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1981: 54, p 322 - 328.
23. - Lambert J. and Mackintosh D. "Clinically important drug interactions in pediatric practice" in *Indian Journal of Pediatric* ,1986: 53, p. 19-23.
24. - David S. "Drug interaction facts ". 5ª Ed. Published by Facts comparison St. Louis Missouri, U.S.A. 1996 p. Xiii - XX.
25. - Gibaldi M. "Drug interactions: part II" in *The Annals of Pharmacoterapy*, 1992:26, p. 829-834.

26. - Jankel C., Martín B. "Evaluation of six computerized drug interaction screening programs" *American Journal Hospital Pharmacy*, 1992:49, p.1430-1435.
27. - The Medical letter: Drug Interactions Program; Base de datos, Versión 1987.
28. - Physician's Desk Reference; Base de Datos, Versión 1991.
29. - MICROMEDEX, INC, Base de Datos, Versión 1997.
30. - Lassher K. "Interacciones Farmacológicas" Edit Manual Moderno, México. D.F. 1992 p.1 - 23.
31. - Santos R, Guerrero A. "Administración de medicamentos: teoría y practica" Ediciones Díaz Santos, S.A., Barcelona, España, 1994, p. 234-254.
32. - Davis J. and Dolbbing j. "Fundamentos científicos de pediatría" 2ª Ed. Edit. Salvat. Barcelona, España. 1990. p 1040 -1047.
33. - Matthew E. and Levison J. "The Pneumonias Clinical aproveches to interticus disease of the lower respiratory tract" in Boston Bristol London 1984, 444 p.
34. - Vinding and Chernick. "Desordenes del tracto respiratorio en niños" 2a. ed. 1983, p. 294-344.
35. - González N. " El paciente pediátrico infectado" 2ª Ed. Edit. Trillas, México, D.F. 1990. p. 137-142.
36. - Wedwod S. " Patologías Infecciosas en Pediatría", Edit. Científica Médica, Barcelona , españa, 1989, p. 234 - 345.
37. - Kumate J. "Manual de Infectología" 13ª Ed. Edit. Francisco Méndez, México, D.F. 1993. p. 121-128.
38. - Alarcón D. "Enfermedades respiratorias" 2ª ed. Edit. Francisco Méndez, México D.F. 1990. p. 140 - 150.
39. - Diagnóstico de Salud del Estado de Hidalgo, S.S.A. 1995.
40. - García C, Hernández N. y Medel M. "Servicios farmacéuticos hacia la resolución de problemas reales en un hospital mexicano" en Revista Mexicana de las ciencias Farmacéuticas.. 1992: 23, p.4.

41. - Barker H. Allan E. "Fundamentals of medication error research" in *American Journal Hospital Pharmacy* , 1990:43, p. 55-568.
42. - Ronald P. and Howard B. "An interdisciplinary method of classifying and monitoring medication errors" in *American Journal Hospital Pharmacy*.1983:43, p. 1724- 1732.
43. - Barker K. et al "Medications error in nursing home and smaller hospital's" in *American Journal hospital Pharmacy*, 1993:48, p. 455 - 462.
44. - López M, Mendez M. "Proyecto piloto de distribución de medicamentos en la sala de lactantes del hospital ISSSTECALI, Tijuana" Tesis de licenciatura para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. Universidad Autónoma de Baja California, 1992.
45. - Amirav Y. et al. "Enhancement of theophylline Clearance by intravenous Albuterol" in *Chest* , 1988:94, p. 88.
46. - Noone P. and Pattison I. "Therapeutic implication of interaction of gentamicin and penicillins" in *Lancet* 1981:29, p.175-178.
47. - Davis B. " Bactericidal synergisms between beta-lactams and aminoglycosides: mechanism and possible therapeutic implication" in *Rev. Inf. Disease*, 1982:49, p. 237-245.
48. - Rodríguez C, Buzo G, Avila M, "Información intrahospitalaria de Interacciones Farmacológicas: Papel del Farmacéutico" in *Farmacia Hospitalaria*; 1993: 17, p. 85.
49. - Wallace J, Smith, Garcia et al. "Studies on the pathogenesis of meningitis antagonism between penicillin and chloramphenicol on experimental pneumococcal meningitis" in *J. Laboratory Clinical Medicine*, 1977: 88, p. 408-418.
50. - Farchiones L. and Chudzick G. "Serum concentration and inhibitory ratios during amikacin therapy of gram - negative infections" in *J. Clinical Pharmacology*, 1978:18, p.422-438.
51. - Lawson D. and Sudder D. "NAC and Antibiotic in cystic fibrosis" in *Br. Med. J.* 1975:11, p.1317.
52. - Man V. and Prescott L. "The interaction of paracetamol with furosemide" in *Br. J. Clinical Pharmacology*, 1994: 37, p.464 -467.

53. - Brumet E. and Berndick T. "Comparative ototoxicity of butenamide and furosemide when used in combination with kanamycin" in *J. Clinical Pharmacology*, 1981: 21, p.628-636.
54. - Fujimora A. Shimokawa Y. and Ebihara A. "Influence of captopril on Urinary excretion of furosemide in Hypertensive subjects" in *J. Clinical Pharmacology*, 1990: 30, p. 538-542.
55. - Brocks S. Werk E, Ackenajman J. et al. "Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in patients with bronchial asthma" in *The new England Journal of Medicine*, 1972:25, p.1125-1228.
56. - Burnaks T. and Mioduch J. "Combined Therapy with captopril and potassium supplementation: a potential from hyperkalemia" in *Arch intern medicine*, 1984: 144, p. 2371- 2372.
57. - Jennings G. Ester M, and Holmes R. "Interaction between chloramphenicol and paracetamol" in *British Medical Journal*, 1979: 8, p.307-308.
58. - Keams G. Bochini J. Brow D. et al "Absence of pharmacokinetic interaction between chloramphenicol and acetaminophen in children" in *The Journal of Pediatrics*, 1985: 107, p.1456 -1457.
59. - Glosario de Términos Especializados para la Evaluación de Medicamentos. Organización Panamericana de la Salud. OMS, México, 1990.
60. - Gómez M., Sierra P., Castillo J, y col's. "Detección y Seguimiento de Interacciones Farmacológicas" en *Farmacia Hospitalaria*, 1993: 17, p. 745 -747.
61. - Carboni MD., Hernández N. y García C.R. "Detección de Interacciones Farmacológicas en pacientes internos en el hospital ISSSTECALI-Tijuana, (Fase retrospectiva)". Tesis de licenciatura para la obtención del título de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Ciencias Químicas en Universidad Autónoma de Baja California, México, 1995.
62. - Carboni MD., Cornejo JM. y De la Cruz H. "Detección y seguimiento de Interacciones Farmacológicas". Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Baja California, México, 1997.

APENDICE II

No. DE P.M.P.

HOSPITAL DEL NIÑO D.I.F. HIDALGO DETECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES

| FUENTE DE INF. | IFP | MECANISMO DE LA INTERACCIÓN | CLASIFICACIÓN DE LA IFP. | CATEGORÍA DE LA IFP. | SUGERENCIA Y/O OBS. |
|----------------|-----|-----------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

No. de fármacos int. _____
No. de I.F.P. _____

•
• mthg

APENDICE III

INFORMACIÓN DEL DIP ® VERSIÓN 1987

The current list contains

- (1) AMPICILLINS (PENICILLINS)
 - (2) GENTAMICIN (AMINOGLICOSYDES ANTIBIOTICS)
-

Interaction for:

AMPICILLIN (PENICILLINS)
GENTAMICIN (AMINOGLICOSYDES ANTIBIOTICS)

Adverse effect (Probable Mechanism):

Decreased aminoglycoside effect whit high concentrations of
carbenicillin or ticarcilin (inactivations) (60), (61)

Comments and Recomendations:

Occurs in renal failure; monitorization amoinglycoside concentration (freeze
Specimen to prevent in vitro inactivation)

End of interaction.

APENDICE IV

INFORMACIÓN DEL PDR ® Versión 1991

PHYSICIANS' DESK REFERENCE ®

Interaction Report

December 05, 1997

Products Reviewed: Amikin injectable, Unasyn

POTENTIAL DRUG INTERACTIONS

Amikacin Injectable (Amikacin Sulfate), p. 694, P, may interact with:

Unasyn (Ampicillin Sodium, Sulbactam sodium), p. 1901, P.
Result: Significant mutual inactivation.

**** End of Report ****

This report is based solely on product labeling as published by PDR ®
Copyright © 1991 by Medical Economics Data, a division of Medical Economics Company, Inc All rights reserved.

APENDICE V

INFORMACION DEL MICROMEDEX, INC. 1997

DRUG EVALUATION MONOGRAPHS

Topic: AMIKACIN

A. AMOXICILLIN

1. Severity: not specified
2. Onset: not specified
3. Documentation: not specified
4. Literature Reports:
 - a. Concomitant penicillin and aminoglycoside therapy has been reported to result in inactivation of the aminoglycosides both *in vivo* and *in vitro*. Amikacin appears to possess the greatest stability in the presence of penicillins; the half-life of amikacin is minimally affected by the presence of carbenicillin. It appears that, in the treatment of severely ill patients requiring both penicillin and aminoglycoside therapy, amikacin is the aminoglycoside of choice (Farchione, 1981; Jorgensen & Crawford, 1982).
 - b. Although penicillins and aminoglycosides are often used in combination for their synergistic effect, a number of reports have shown that a high penicillin to aminoglycoside ratio (greater than 50:1) for a prolonged period of time results in chemical inactivation of both compounds (McLaughlin & Reeves, 1971a; Eykyn et al, 1971; Riff & Jackson, 1971; McLaughlin & Reeves, 1971b; Noone & Pattison, 1971; Davies et al, 1975; Ervin et al, 1976; Riff & Jackson, 1972; Weibert et al, 1976; Pickering & Gearhart, 1979; Blair et al, 1982). This seems to occur *in vitro* when both drugs are physically mixed together, and *in vivo* in patients with poor renal function where renal excretion of the drugs is delayed.

B. AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID

1. Severity: not specified
2. Onset: not specified
3. Documentation: not specified
4. Literature Reports:
 - a. Concomitant penicillin and aminoglycoside therapy has been reported to result in inactivation of the aminoglycosides both *in vivo* and *in vitro*. Amikacin appears to possess the greatest stability in the presence of penicillins; the half-life of amikacin is minimally affected by the presence of carbenicillin. It appears that in the treatment of severely ill patients requiring both penicillin and aminoglycoside therapy, amikacin is the aminoglycoside of choice (Farchione, 1981; Jorgensen & Crawford, 1982).
 - b. Although penicillins and aminoglycosides are often used in combination for their synergistic effect, a number of reports have shown that a high penicillin to aminoglycoside ratio (greater than 50:1) for a prolonged period of time results in chemical inactivation of both compounds (McLaughlin & Reeves, 1971a; Eykyn et al, 1971; Riff & Jackson, 1971; McLaughlin & Reeves, 1971b; Noone & Pattison, 1971; Davies et al, 1975; Ervin et al, 1976; Riff & Jackson, 1972; Weibert et al, 1976; Pickering & Gearhart, 1979; Blair et al, 1982). This seems to occur *in vitro* when

**APENDICE VI
BOLETIN INFORMATIVO
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**