

Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos

JULIO PLAZA^{1a}, MAURICIO ÁLAMO², PAULINA TORRES^{1a},
ÁLVARO FUENTES^{3a}, FERNANDO LÓPEZ^{1a}

Drug interactions and adverse events induced by drugs used in an intensive care unit

Background: Eleven percent of hospitalized patients experience drug-drug interactions (DDIs), elevating morbidity, mortality and health care costs. Polypharmacy is very common in intensive care units (ICUs), increasing the risks of drug adverse events (AEs). **Aim:** To assess DDIs in ICU patients. **Material and Methods:** A prospective study conducted in the ICU of a private hospital, evaluating the frequency of DDIs, AEs developed and their relationship. Patients admitted to the ICU were included if they stayed at least three days in the ICU and received at least one studied drug. **Results:** Thirty five patients aged 59 ± 16 years (24 women) were enrolled in the study. Seventy six DDIs and 60 AEs were recorded. Statistically significant associations were only found for midazolam-fentanyl-propofol with bradycardia and hypotension and amphotericin B-vancomycin and vancomycin-amikacin with acute renal failure (ARF). Relative risks were 10.4 (95% confidence intervals (CI) 1.59 - 68) for bradycardia, 5 (95% CI 1.082 - 23.4) for hypotension and 6.4 (95% CI 1.9 - 21.6) for ARF. The odds ratios were 125.2 (95% CI 3 - 250), 12.6 (95% CI 1.3 - 77) and 10.8 (95% CI 1.3 - 282) respectively. **Conclusions:** DDIs associated with risk of AEs were fentanyl, propofol and midazolam for bradycardia and hypotension and amphotericin B-vancomycin and vancomycin-amikacin for ARF.

(Rev Med Chile 2010; 138: 452-460).

Key words: Drug interactions; Intensive care units; Polypharmacy.

¹Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Clínica Dávila S.A.

³Servicio de Farmacia Clínica Dávila S.A.

^aQuímico-Farmacéutico

Recibido el 16 de marzo de 2009, aceptado el 30 de marzo de 2010.

Correspondencia a:

Julio Plaza D.

Av. Vicuña Mackenna 4860

Fax: 354 4744

E-mail: jrplaza@uc.cl

Mauricio Álamo T.

E-mail: malamo@davila.cl

La interacción entre fármacos (IEF) se define como "la administración de dos o más fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares, con posibilidad de desencadenar eventos adversos (EA) posibles". Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) los EA son todo efecto de un medicamento, que es perjudicial y no deseado, que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico^{1,2,4,5}. El estudio de los EA y las IEF comenzó a realizarse en Chile el año 1995 con la creación de un programa nacional de farmacovigilancia, que buscaba entregar información sobre los medicamentos usados en el país y a la vez obtener casos

de EA que pudieran ser parte de una futura base de notificaciones, que consta de 1.797 casos comunicados entre 1995 y 2001, con un *peak* para este último año de 771 notificaciones^{3,6}. De los datos recibidos hasta el año 2001, los antimicrobianos ocupan el primer lugar con 31% de los reportes, seguidos por antipsicóticos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos⁶.

En el caso de los Estados Unidos de Norteamérica el estudio de ambos factores determinó que producían un costo estimado de 76,6 billones de dólares para el año 1995, calculado en relación a la mortalidad y morbilidad por drogas⁷⁻⁹.

Se estima además, que cerca de 2,8% de las

admisiones de los pacientes a los servicios de salud se debían a posibles IEF, que alrededor de 11% de los pacientes que estaban hospitalizados desarrolló algún síntoma relacionado con una IEF y que del total de pacientes que recibían medicamentos, 9,2% a 70,3% tuvo la posibilidad de desarrollar alguna IEF, que calculada según el costo anual fue equivalente a 130 billones de dólares en gastos para el servicio de salud. Finalmente, de todos los casos estudiados 1,2% a 23,3% de las IEF probadas presentaron relevancia clínica¹⁰⁻¹².

Es importante que exista una vigilancia sobre las IEF relevantes que pudiesen desarrollar EA potencialmente peligrosos, asumir esta relación y determinar su incidencia. Esto permitirá adoptar las medidas que disminuyan la mortalidad y morbilidad de drogas asociados a ellos. Se destaca que los programas de acreditación de calidad instan a las instituciones de salud a incentivar la notificación e investigar cada caso que se produzca, coordinando la creación de nuevos departamentos o cargos que en la actualidad utilizan nuevas herramientas como los programas de *screening* de interacciones que apoyan la toma de una decisión (selección de medicamentos)¹³⁻¹⁸. El comité de farmacovigilancia de Clínica Dávila es encabezado por un químico-farmacéutico encargado desde el año 2007, quien reúne la información de los casos producidos en la institución y los informa a través de la ficha establecida por la CENIMEF (Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia) del Instituto de Salud Pública (ISP).

Creemos que las IEF y los EA son frecuentes en nuestros enfermos de unidad de cuidados intensivos (UCI), dada la polifarmacia habitual. Por otra parte, no evaluamos en forma rutinaria estos riesgos. El objetivo de nuestro trabajo es medir la frecuencia de las IEF y de los EA, para conocer la real importancia de cada uno de ellos dentro de nuestra UCI, destacando además que los trabajos actuales no poseen información sobre los pacientes UCI.

Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y de cohorte, en el cual se siguió los fármacos utilizados de los pacientes UCI entre los meses de junio y agosto del año 2008, evaluando las IEF y los EA de una lista de

14 distintas asociaciones de fármacos, clasificados como: 1) Contraindicados y 2) Potencialmente peligrosos (Tabla 1)¹⁹⁻²⁰.

Desde principios del 2007 se inició en nuestra UCI un programa de farmacovigilancia, en conjunto con un equipo de químico-farmacéuticos. Este estudio se desarrolló en ese contexto y fruto de él. La UCI consta de 18 camas y, debido a la enorme cantidad de fármacos involucrados en estos pacientes, se decidió concentrarse en los de uso más frecuente, estos son los sedantes-analgésicos y antibióticos. Cada uno de los seleccionados fue confrontado con la literatura y luego con el programa de detección de interacciones Epocrates On Line® (*software* de libre acceso)¹⁹.

De la primera revisión efectuada se formaron dos grupos de fármacos, los contraindicados con una alta incidencia de producir el EA si la asociación se presentaba y los potenciales con una relación probable, si los fármacos se administraban en concomitancia. La revisión final en la confección de la tabla se basó en el programa Micromedex^{®20}, que consiste en una base de datos actualizada con información al día de todos los medicamentos que se pueden usar en un servicio de salud, tanto en dosis, vías de administración, indicaciones y EA producidos, entre otras. Además, informa las notificaciones de EA desde que el medicamento empieza a comercializarse con las referencias específicas y renovadas constantemente. Dentro de sus herramientas se utilizaron los programas Drug REAX y Drug DEX, que indican de forma general los posibles problemas que pudiesen presentarse con la asociación de medicamentos²⁰. Con la información resumida se diseñó la Tabla 1.

Los pacientes seleccionados de la población estudiada debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Tener al menos 3 días de estadía en UCI;
- Recibir algún(os) de los medicamento(s) estudiados con un mínimo de 3 días de terapia;
- Sin un límite de edad y considerando todas las patologías presentes.

Se evaluaron concomitantemente los datos epidemiológicos, el índice APACHE II²¹, el peso estimado, las patologías presentes, los días de estadía, los exámenes de laboratorio habituales y la mortalidad en la unidad.

Para la definición de cada uno de los EA se utilizó la guía "Common Terminology Criteria For Adverse Events" (CTCAE) versión 3.0, definida

Tabla 1. Fármacos evaluados para las IEF y EA¹

Fármaco objeto	Fármacos contra-indicados	Eventos adversos serios con fármacos contraindicados	Fármacos potenciales	Eventos adversos comunes con fármacos potenciales
Amikacina	Cidofovir	Falla renal aguda y depresión del nivel de conciencia	Aciclovir, Amfotericina B, Ciclosporina, Furosemida	Falla renal aguda y depresión del nivel de conciencia
Amoxicilina/Clavulánico	Omeprazol	-	-	-
Amfotericina B	Cidofovir	Falla renal aguda	Aminoglicósidos oral y parental, Digoxina	Falla renal aguda
Carbapenémicos	Ganciclovir	Reacción alérgica, convulsiones y taquicardia	Micofenolato Mofetil, Tramadol, Ácido Valproico	Convulsiones
Ceftriaxona	Gluconato de Calcio	Precipitados de Calcio-Ceftriaxona en vesícula y pulmón	Cloruro de Calcio	Precipitados de Calcio-Ceftriaxona en vesícula y pulmón
Cotrimoxazol	Amiodarona, Metotrexato	Prolongación QT	IECAs, Procaína Fenitoína, Risperidona, Quetiapina, Fluconazol	Hiperkalemia y ataxia
Fentanilo	Amiodarona, Amlodipino, Carvedilol, Clonazepam	Distress respiratorio, bradicardia, convulsiones, psicosis	Midazolam, Propofol, Lidocaína, Ácido Valproico	Distress respiratorio e hipotensión
Fluconazol	Clonazepam, Amlodipino, Quetiapina	Confusión, bradicardia e hipotensión	BZD, Claritromicina, Risperidona	Confusión, prolongación QT, bradicardia
Fluoroquinolonas	Amiodarona, Hidrocortisona	Prolongación del intervalo QT, arritmias, ruptura de tendón	Cationes, Claritromicina, Teicoplanina	Arritmias cardíacas, convulsiones
Metronidazol	Amiodarona	Prolongación del intervalo QT y arritmias	Fenitoína	Ataxia
Propofol	Succinilcolina	Confusión	Lidocaína, Diazepam	Distress respiratorio
Rifampicina	Antifúngicos Azólicos, Atorvastatina	-	Amlodipino, Paracetamol, BZD	Elevación de las Transaminasas
Piperacilin/Tazobactam	Vecuronium	Distress respiratorio	Metotrexato	Falla renal aguda
Vancomicina	Cidofovir	Falla renal aguda	Aminoglicósidos oral y parental, Amfotericina B	Falla renal aguda y depresión del nivel de conciencia

¹El diseño de la Tabla se llevó a cabo, mediante el uso de dos programas de detección de IEF, el Drug Reax® de MICROMEDEX y Epocrates On Line Multicheck. El guión en la tabla representa que no existen fármacos y/o EA a evaluar para el estudio.

por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos²².

Estadística: En el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 15.0 para Windows con los siguientes test: exacto de Fisher, riesgo relativo (RR) de la exposición y regresión logística multivariada en la obtención del *odds ratio* (OR). El tamaño muestral se determinó asumiendo una frecuencia de IEFs de 40%, de acuerdo a lo antes descrito por

la literatura investigada. La diferencia significativa entre ambos grupos se estableció con un nivel de seguridad de 95%, un poder estadístico de 80% y un OR esperado mayor a 4. En relación a los criterios señalados, el número de pacientes necesario fue de 34. La significancia mínima, para aceptar la hipótesis de relación, fue un valor p menor a 0,05. Finalmente, en el caso del RR se construyó un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) que determinó la verdadera relevancia de la exposición.

Tabla 2. Características generales del grupo seleccionado

Variables pacientes	Promedio ± DE	Mínimo y máximo	n	(%)
Edad	58,63 ± 16,3	22 - 91	-	-
Peso	76,77 ± 11,056	62 - 120	-	-
Sexo (F: femenino) (M: masculino)	-	-	F 11 M 24	(31,4%) (68,6%)
Apache	15,54 ± 5,49	8 - 30	-	-
a) ≤ a 15	-	-	19	(54,2%)
b) > a 15	-	-	16	(45,8%)
Diagnóstico Ingreso				
a) Sepsis	-	-	12	(34,2%)
Neumonía	-	-	3	(8,5%)
Abdominal	-	-	6	(17,2%)
Otros	-	-	3	(8,5%)
b) SDRA	-	-	4	(11,6%)
c) FRA	-	-	3	(8,5%)
d) PCR	-	-	2	(5,7%)
e) Otros	-	-	14	(40%)
Craniectomía	-	-	2	(5,7%)
Intoxicación	-	-	1	(2,8%)
AVE	-	-	2	(5,7%)
EPOC	-	-	2	(5,7%)
Meningitis	-	-	2	(5,7%)
Cardiopatía	-	-	4	(11,6%)
Fractura cadera	-	-	1	(2,8%)
f) Estadía UCI*	23,35 ± 18,66	4 - 76	-	-
g) Mortalidad	-	-	3	(8,5%)

*Para el cálculo de la estadía en UCI, se excluyó un paciente por tener más de un año previo en la unidad.

Resultados

Al final del período de estudio se totalizaron 35 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión definidos. La edad promedio fue de 58,63 \pm 16,3 años (mínimo 21 y máximo 91) con un peso estimado de 76,77 \pm 11,05 kg. La distribución por sexo fue 68,6% masculino y 31,4% femenino. El índice de Apache II fue de 15,54 \pm 5,49 (mínimo 8 y máximo 30).

Las causas de ingreso fueron: sepsis 34,2%, síndrome de *distress* respiratorio en el adulto (SDRA) 11,6%, falla renal aguda (FRA) 8,5%, paro cardiorespiratorio (PCR) 5,7% y otros, con 40%, en el cual, la mayor porción correspondía a cardiopatía, con un 11,6%. La estadía fue de 23,35

\pm 18,66 días (mínimo de 4 y máximo de 76) con un mortalidad promedio de 8,5% (3 casos). Los datos mencionados se encuentran en la Tabla 2.

Se registraron un total de 76 IEF durante la totalidad de la investigación en los 35 pacientes. Para los fármacos clasificados como contraindicados, las IEF de mayor asociación fueron: fluoroquinolonas + hidrocortisona en 6 ocasiones, fentanilo + amiodarona en 5 y ceftriaxona + gluconato y/o cloruro de calcio en 2 oportunidades. En el caso de los fármacos clasificados como potencialmente peligrosos, las IEF de mayor asociación fueron: fentanilo + midazolam + propofol en 33 ocasiones, seguida de vancomicina + aminoglicósidos en 3 ocasiones y amfotericina B + vancomicina en otros 3. El total de la información se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. IEF encontradas

Fármaco objeto	Fármacos contraindicados	n	Fármacos potenciales	n
Amikacina	Cidofovir	0	Aciclovir, Amfotericina B Ciclosporina, Furosemida	0
Amoxicilina/Clavulánico	Omeprazol [1]	1	-	0
Amfotericina B	Cidofovir	0	Aminoglicósidos, Digoxina	0
Carbapenémicos	Ganciclovir	0	Micofenolato Mofetil Tramadol, Ácido Valproico	0
Ceftriaxona	Gluconato de Calcio [2]	2	Cloruro de Calcio	0
Cotrimoxazol	Amiodarona Metotrexato	0	IECAs Procaína Fenitoina [3] Quetiapina Risperidona Fluconazol	3
Fentanilo	Amiodarona [5] Amlodipino [3] Carvedilol [1] Clonazepam [1]	10	Midazolam [23] Propofol [10] Lidocaína [2] Ácido Valproico [1]	36
Fluconazol	Clonazepam Amlodipino [1] Quetiapina	1	Benzodiazepinas [3] Claritromicina Risperidona	3
Fluoroquinolonas	Amiodarona [1] Hidrocortisona [6]	7	Cationes Claritromicina Teicoplanina	0
Metronidazol	Amiodarona	0	Fenitoina [3]	3
Propofol	Succinilcolina	0	Diazepam Lidocaína [2]	2
Rifampicina	Antifúngicos Azólicos [1] Atorvastatina	1	Amlodipino Paracetamol BZD [1]	1
Piperacilin/Tazobactam	Vecuronium	0	Metotrexato	0
Vancomicina	Cidofovir	0	Aminoglicósidos [5] Amfotericina B [1]	6

[]: Corresponde a las veces en la que asociación estuvo presente en la terapia. n: Cantidad total de asociaciones entre los 14 fármacos y los grupos contraindicados y potenciales.

Tabla 4. EAF encontrados

Evento adverso a fármacos estudiados	Cantidad
Reacción alérgica	2
Arritmias cardíacas	4
Bradicardia (frecuencia cardíaca bajo 60 latidos por minuto)	21
Convulsiones	1
Psicosis	0
Distress respiratorio (SDRA)	6
Confusión	1
Elevación transaminasas	2
Hemorragia	3
Hipotensión	6
Hiperkalemia	0
Falla renal aguda (FRA)	7
Depresión del nivel de conciencia	0
Prolongación del intervalo QT	2
Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto)	0
Ataxia	0
Ruptura de tendón (dolor / pérdida de fuerza)	0
Retención urinaria	5

Tabla 5. Probables interacciones asociadas a los EAF detectados

Evento adverso a fármacos estudiados	Interacción probable
Reacción alérgica	Piperacilin/Tazobactam
Arritmias cardíacas	Fentanilo-Amlodipino
Bradicardia (Frecuencia cardíaca < 60 latidos/min)	Fentanilo-Midazolam-Propofol
SDRA	Fentanilo-Midazolam-Propofol
Confusión	Midazolam-Fluconazol-Amlodipino
Hipotensión	Fentanilo-Midazolam-Propofol
Falla renal aguda	Vancomicina-Amikacina, Amfotericina B-Vancomicina
Prolongación del intervalo QT	Amiodarona-Moxifloxacino
Retención urinaria	Fentanilo-Propofol

Para los EA el total de casos llegó a 60, con una distribución marcada para la bradicardia (21 oportunidades), la que siguió en número fue la FRA en 7 ocasiones, la hipotensión y el SDRA, ambos con 6 casos y finalmente la retención urinaria con 5. La frecuencia de los EA encontrados esta descrita en la Tabla 4.

En la determinación de la posible relación entre los EA producidos y las IEF estudiadas se construyen las Tablas 5 y 6, las que resumen cuáles son los fármacos evaluados con sus respectivos EA. En cada tabla se aplican los test estadísticos anteriormente enunciados.

De acuerdo al test exacto de Fisher, las IEF asociadas a la producción de EA se encuentran en la Tabla 5. En la Tabla 6 se resumen los valores estadísticos para la posible relación entre IEF y EA. Las IEF más importantes fueron: fentanilo +

midazolam + propofol asociadas con la producción de bradicardia e hipotensión con un RR de 10,4 (IC 95% 1,59-68) y 5 (IC 95% 1,08-23,1), respectivamente. El OR calculado para bradicardia e hipotensión según la regresión logística multivariada fue de 125,2 (IC 95% 1,8-1.224) y 12,6 (IC 95% 1,2-124), respectivamente.

Otra IEF importante fue vancomicina + amfotericina B y amikacina + vancomicina asociada con la producción de FRA, con un RR y OR de 6,4 (IC 95% 1,9-21,6) y 10,8 (IC 95% 1,2-76). Las diferencias obtenidas entre las cantidades totales de EA producidos referidos en las Tablas 4 y 6, se deben a que en la segunda, sólo se evaluaron los casos de EA cuando las IEF estuvieron presentes en la terapia.

La prolongación del intervalo QT, retención urinaria, arritmias y SDRA no mostraron relación

Tabla 6. Valores estadísticos para la relación entre IEF y EA

Interacción entre fármacos	EAF evaluados	Cantidad	Valor p	RR	OR
Fentanilo-Midazolam-Propofol	Bradicardia	20	p < 0,001	10,4 (1,59 - 68)	125,2 (1,8-1224)
Fentanilo-Midazolam-Propofol	Hipotensión	4	0,043	5 (1,08 - 23,1)	12,6 (1,2-124)
Vancomicina-Amikacina y Vancomicina-Amfotericina B	FRA	4	0,009	6,4 (1,9 - 21,6)	10,8 (1,2-76)
Moxifloxacino-Amiodarona	Prolongación QT	1	0,057	34 (4,9 - 234)	-
Propofol-Fentanilo	Retención urinaria	5	p < 0,001	-	-
Fentanilo-Amlodipino	Arritmias	1	0,114	11,3 (3,8 - 33,4)	-
Fentanilo-Midazolam-Propofol	SDRA	2	0,344	2 (0,45 - 8,8)	2,677 (0,56-7,9)

Tabla 7. Regresión logística multivariada

Odds ratio regresión logística multivariada	Eventos adversos con significancia (OR)		
	Bradicardia*	Hipotensión*	FRA*
Edad	1 (0,6-2)	0,97 (0,7-2,3)	1,003 (0,7-2,1)
Peso	0,996 (0,9-1,3)	1,125 (0,9-1,3)	1,2 (0,8-1,5)
Apache II de ingreso	0,959 (0,7-1,1)	1,05 (0,75-2,6)	1,038 (0,9-1,0)
Presencia de cardiopatía	2,508 (0,87-4)	2,8 (0,9-5)	1,84 (0,9-1,2)
IRA (creatinina de ingreso mayor a 1,3 mg/dL)	1,57 (0,9-3,6)	1,2 (0,9-1,9)	3,1 (0,9-1,07)
Uso de medios de contraste	N.A.	N.A.	N.A.
AINES	N.A.	N.A.	N.A.
Diabetes mellitus	N.A.	N.A.	N.A.

*El valor del intervalo de confianza al 95% para estas variables, atraviesa el valor 1, determinando que ninguna posee relación con la interacción y el evento adverso. N.A.: No Aplica.

estadísticamente significativa. Para la retención urinaria el tamaño muestral no permitió el cálculo del RR y del OR, ya que no hubo IEF para el EA.

Para identificar otros factores de riesgo que pudieran estar implicados en la producción del EA, se realizó un análisis multivariado donde se incluyó edad, peso estimado, índice APACHE II de ingreso, presencia de cardiopatía, insuficiencia renal aguda (IRA), diabetes mellitus, uso de medios de contraste y uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES); no demostrándose asociación con ellos (Tabla 7).

Discusión

Según nuestro conocimiento, este sería el primer estudio de IEF en el contexto de UCIs en nuestro país. Llama la atención que dada la frecuencia descrita de hasta 23% de eventos adversos clínicamente significativos atribuibles a las IEF, existe poca conciencia en nuestro medio de su real importancia.

Las UCIs concentran quizás la mayor polifarmacia entre los pacientes hospitalizados, de modo que este estudio cumple el objetivo de describir su presencia en nuestra Unidad.

Se reunió la información de la totalidad de pacientes que ingresaban a la unidad, siendo 35 pacientes los estudiados, suficientes según el cálculo de tamaño muestral descrito. Para todos los fármacos estudiados se utilizó como sistema de revisión el programa Micromedex®, con sus herramientas Drug REAX y Drug DEX que analizó el total de las 14 asociaciones con los dos grupos definidos como contraindicados y potencialmente peligrosos.

Se registraron un total de 76 IEF durante la investigación en los 35 pacientes seleccionados. En los fármacos contraindicados, las IEF de mayor asociación fueron: fluoroquinolonas + hidrocortisona en 6 ocasiones, fentanilo + amiodarona en 5 y ceftriaxona + gluconato y/o cloruro de calcio en 2 oportunidades. En el caso de los fármacos potencialmente contraindicados, la interacción para fentanilo + midazolam + propofol se asoció en 33 ocasiones, seguida de vancomicina + aminoglicósidos y/o amfotericina B en 6.

Para la mayoría de los casos que tenían concomitantemente la presencia de la asociación fentanilo + midazolam + propofol se presentaron los siguientes EA, que encabeza la bradicardia con 35% e hipotensión y SDRA con 10%. La marcada disminución de la frecuencia cardíaca por la presencia de la IEF fue el resultado más visto. El EA se producía cuando la IEF estaba en la terapia de los pacientes, pero a la hora de determinar que cada paciente sufriera este resultado, se debían eliminar otras variables. Dentro de ellas estaban edad, peso y APACHE II, que evaluaron si los pacientes tenían predisposición a la producción del EA por alguna característica individual. La variable presencia de cardiopatía previa en el paciente no mostró significancia estadística por regresión logística multinomial, al igual que la edad, que tanto para pacientes más jóvenes como mayores se presentó, el peso que se asoció a la dosis administrada no mostró mayor valor y el APACHE II de ingreso que atribuía la gravedad propia del ingresado a la unidad no difirió de los anteriores resultados con OR cercano a 1. El RR calculado de la IEF en producir el EA fue de 10,4 en bradicardia y de 5 en hipotensión concluyendo que sólo debían estar presentes los fármacos, sin importar otras variables con un OR de 125,2 y 12,6, respectivamente.

Para la asociación entre vancomicina + amikacina y vancomicina + amfotericina B, la cantidad de episodios de FRA llegó a 7 casos, de los cuales

3 se eliminaron de todo análisis, pues formaban parte de las patologías de ingreso a la unidad. Con los 4 casos restantes se evaluaron ambas IEF, observando un aumento gradual en los valores de creatinina comenzado el tratamiento. Los valores de riesgo relativo y *odds ratio* fueron 6,4 y 8 respectivamente, sin importar la edad, el peso, el APACHE II, IRA y uso de medios de contraste, calculado por regresión logística multinomial. Es importante señalar que las dosis utilizadas fueron dosis habituales (datos no mostrados) y en ningún momento fueron dosis tóxicas, lo que apoya la tesis de la etiología de los EA atribuibles a las IEF ya descritas.

No podemos establecer la prevalencia real de las IEF y los EA producidos, ya que no es el objetivo del presente estudio y el diseño no lo permite. Sin embargo, pretendemos sensibilizar al respecto y abrir el camino para nuevos estudios multicéntricos y con mayor poder que puedan resolver estas preguntas.

En suma, podemos concluir que las IEF y los EA asociados a ellos son un problema frecuente, convirtiéndose en un tema relevante en nuestra UCI y probablemente en otras del país.

Las IEF que se asociaron con riesgo en la producción de EAs son: fentanilo + propofol + midazolam para bradicardia e hipotensión; amfotericina B + vancomicina y vancomicina + amikacina para FRA. En el manejo tanto de las IEF y de los EA producidos, la farmacovigilancia se convierte en una herramienta eficaz para su detección y prevención.

Finalmente, el trabajo mutuo y coordinado de médicos y químico-farmacéuticos y todo el equipo de salud, hace posible la pesquisa y comprensión de nuevos problemas, antes no visualizados en el manejo diario de nuestros pacientes. De esta manera podemos optimizar las terapias y buscar mejores soluciones para ellos.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. WHO Department of Essential Drugs and Medicines. The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance, safety monitoring of medicinal products. Ginebra (2001). Disponible en: <http://www.who.int/medicinedocs/pdf/s2288e/s2288e.pdf>
2. International drug monitoring: the role of national centers. *Organización Mundial de la Salud*. Génova; 1972.

- (Technical Reports Series, 498). Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13136>
3. Wolff RM. Consecuencias adversas inesperadas durante el uso de antimicrobianos: Cuándo el tratamiento puede ser peligroso para la salud. *Rev Chil Infect* 2002; 19 Suplemento 1.
 4. U.S. Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions (2006). www.fda.com
 5. NCCMERP Taxonomy of medication errors. *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*. (2001). Disponible en: <http://www.nccmerp.org/pdf/taxo2001-07-31.pdf>.
 6. Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev Chil Infect* 2002; 19 Suplemento 1.
 7. Kuhlmann J, Muck W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug Saf* 2001; 24: 715-25.
 8. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. *Arch Inter Med* 1995; 155: 1949-56.
 9. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1092-8.
 10. White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 1995; 15: 445-58.
 11. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP. Identification of Serious Drug-Drug Interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug-Drug Interactions. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 136-41.
 12. 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.
 13. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2002; 41: 200-4.
 14. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 380-5.
 15. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556-64.
 16. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-16.
 17. Tierney WM. Adverse outpatient drug events: a problem and an opportunity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1587-9.
 18. Classen D. Medication safety: moving from illusion to reality. *JAMA* 2003; 289: 1154-6.
 19. Sistema Epocrates On Line® www.epocrates.com
 20. Micromedex® Healthcare Series Vol. 143 expires 3/2010. © 1974-2010 Thomson Reuters. All rights reserved.
 21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
 22. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> Cancer Therapy Evaluation Program. *National Cancer Institute*. Reporting guidelines. Agosto 2006.